

sured. At L1 and L5 levels, the intensity was increased gradually to the maximal stimulator output (100%). The amplitudes of maximal MEPs were compared between two level stimulation positions (maximal MEP means an MEP to supramaximal stimulation or MEP to submaximal stimulation with maximal stimulator output). The MEP amplitudes of the two level stimulation positions were compared using Wilcoxon's signed rank test; *p* values less than 0.05 were considered statistically significant.

### 3. Results

No subjects experienced any intolerable discomfort during MATS coil stimulation. No side effect was noted. Fig. 3 shows representative MEPs in a normal subject. The conventional CMCT was obtained using the MEPs to cortical and L5 level stimulation (14.0 ms). Moreover, L1 level stimulation evoked discernible MEPs. The CCCT was 10.8 ms, and the CECT 3.2 ms.

In all subjects, L1 level MATS coil stimulation evoked reproducible MEPs. The L1 level latency was longer than L5 level latency. The mean latencies and conduction times are presented in Table 1.

The correlations between each conduction time and body height are depicted in Fig. 4. Significant and positive linear relations were found between the conventional CMCT and body height ( $p < 0.001$ ; conventional CMCT =  $0.045 \times \text{body height} + 7.166$ ,  $R = 0.366$ ), and between CECT and body height ( $p = 0.001$ ; laten-

cy =  $0.032 \times \text{body height} - 2.602$ ,  $R = 0.331$ ). No significant correlation was found between CCCT and body height ( $p = 0.298$ ).

The MEPs to L1 level stimulation (median: 1.0 mV, 25–75 percentiles: 0.5–1.8 mV) were significantly smaller than MEPs to L5 level stimulation were (1.3 mV, 1.0–3.5) ( $p < 0.001$ ).

### 4. Discussion

In all subjects, L1 level MATS coil stimulation elicited discernible MEPs to measure onset latency. It enabled us to obtain CCCTs. The CCCT is more suitable for evaluating the corticospinal function for leg muscles than the conventional CMCT because no cauda equina conduction component contributes to CCCT. Another superior point of this stimulation method is the evaluation of conduction through the cauda equina using CECT. The authors have earlier reported some utility of this stimulation method for evaluating cauda equina conduction in patients with peripheral neuropathy (Matsumoto et al., 2010).

In this study, the CECT was found to be  $2.6 \pm 0.9$  ms, which is similar to previously reported values obtained using an 8-shaped coil (2.3 or 2.6 ms) (Maccabee et al., 1996; Maegaki et al., 1997). Therefore, L1 level MATS coil stimulation does activate the cauda equina at the root exit site from the conus medullaris, as described in previous reports (Maccabee et al., 1996; Maegaki et al., 1997; Matsumoto et al., 2009b), namely at the conus medullaris level. Therefore, the latency difference between cortical and L1 level stimulation was designated as the cortico-conus motor conduction time (CCCT).

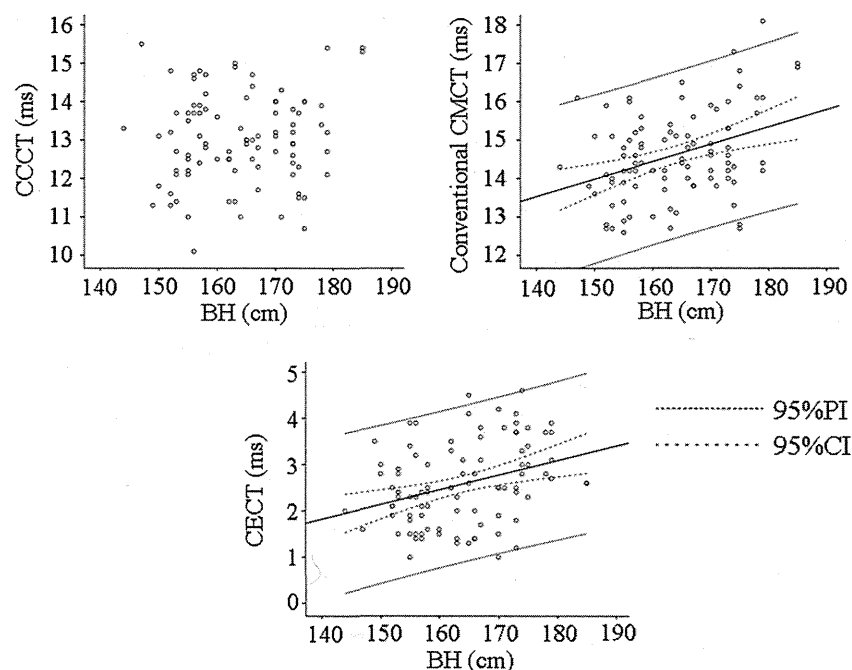
Regarding the relation between each conduction time and body height, the conventional CMCT and CECT had significant correlation with body height, but the CCCT did not. These results are not completely consistent with those of previous reports (Chu, 1989; Ugawa et al., 1989a; Claus, 1990; Furby et al., 1992). Previous reports have described that the conventional CMCT for lower extremities is significantly affected by the body height (Chu, 1989; Furby et al., 1992), according with our results. On the other hand, the correlation between the CCCT and body height is contro-

**Table 1**

Normal values of latencies (51 subjects, 92 sides).

	Mean $\pm$ SD (ms)
Cortical latency	26.1 $\pm$ 1.6
L1 level latency	14.0 $\pm$ 1.4
L5 level latency	11.5 $\pm$ 0.9
CCCT	12.3 $\pm$ 1.2
Conventional CMCT	14.6 $\pm$ 1.2
CECT	2.6 $\pm$ 0.9

CCCT, cortico-conus motor conduction time; CMCT, central motor conduction time; CECT, cauda equina conduction time; SD, standard deviation.



**Fig. 4.** Relation between each conduction time and body height. The CCCT is not significantly correlated with body height ( $p = 0.298$ ). A significant and positive linear relation was found between the conventional CMCT and body height ( $p < 0.001$ ; conventional CMCT =  $0.045 \times \text{body height} + 7.166$ ,  $R = 0.366$ ). Similarly, a significant correlation was found for CECT ( $p = 0.001$ ; latency =  $0.032 \times \text{body height} - 2.602$ ,  $R = 0.331$ ). PI, prediction interval; CI, confidence interval.

versal. Ugawa et al. reported that the cortical–L1 conduction time measured using high-voltage electrical stimulation was not significantly correlated with body height (Ugawa et al., 1989b). In contrast, Claus reported that the cortical–L1 conduction time measured using transcranial magnetic stimulation and high-voltage electrical stimulation had a significant correlation with body height (Claus, 1990). The results in this study were similar to that in the former report. One plausible explanation of this discrepancy might be the difference in the body height of subjects. The average (range) of body height in the paper of Ugawa et al. was about 163 (151–178) cm and that in Claus was about 173 (156–191) cm. The body height in this study was almost same (164 cm) as that in the paper of Ugawa et al. The difference in body height seems to be due to the difference between Japanese and European peoples. Whatever the difference, this study demonstrates that the CCCT is relatively independent of body height compared to the conventional CMCT and CECT.

The relative independence of the CCCT from the body height might be mainly explained by the disproportion between growths in length of the spinal cord and the vertebral column (Kunitomo, 1918; Vettivel, 1991). The spinal cord length does not elongate proportionally to body height, although the cauda equina elongates concomitantly with the spine growth proportionally to body height. Large variability of the conduction velocity of the corticospinal tracts between subjects might also explain the lack of significant relation between CCCT and body height. Indeed, the conduction velocity in awake human estimated by Ugawa et al. (1995) ranged from 62.0 to 79.0 m/s, and that in anesthetized human by Fujiki et al., (1996) ranged from 50.5 to 72.7 m/s (Ugawa et al., 1995; Fujiki et al., 1996).

One point of caution related to this method is the MEP amplitude. The MEPs evoked by L1 level stimulation were often smaller than those by L5 level stimulation in normal subjects, which suggests that an amplitude comparison between L1 and L5 level stimulation is not useful for evaluation of the conduction block within the cauda equina even though the latencies are good parameters for evaluation of motor conduction. Another point of caution is the difference of CCCT between target muscles. If another muscle is selected, the normal value of CCCT should be made for each target muscle.

In conclusion, we propose that the MATS coil is useful for the accurate evaluation of corticospinal tract function for leg muscles.

## Acknowledgments

This work was supported by the Daiwa Anglo–Japanese Foundation, by Research Project Grants-in-aid for Scientific Research No. 17590865 (R.H.) and No. 18590928 (Y.T.) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, by grants from the Research Committee on rTMS treatment of movement disorders, the Ministry of Health and Welfare of Japan (17231401) and the Research Committee on Dystonia, the Ministry of Health and Welfare of Japan, by a grant from the Committee for the study of Human Exposure to EMF, Ministry of Internal Affairs and Communications, and by a Research Grant from the Magnetic Health Science Foundation and Telecommunications.

## References

- Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur JP, Magistris MR, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2008;119:504–32.
- Chu NS. Motor evoked potentials with magnetic stimulation: correlations with height. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;74:481–5.
- Claus D. Central motor conduction: method and normal results. *Muscle Nerve* 1990;13:1125–32.
- Eisen AA, Shtybel W. Clinical experience with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 1990;13:995–1011.
- Epstein CM, Fernandez-Beer E, Weissman JD, Matsuura S. Cervical magnetic stimulation. The role of the neural foramen. *Neurology* 1991;41:677–80.
- Fujiki M, Isono M, Hori S, Ueno S. Corticospinal direct response to transcranial magnetic stimulation in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;101:48–57.
- Furby A, Bourriez JL, Jacquesson JM, Mounier-Vehier F, Guieu JD. Motor evoked potentials to magnetic stimulation: technical considerations and normative data from 50 subjects. *J Neurol* 1992;239:152–6.
- Kunitomo K. The development and rejection of the tail end of the caudal end of the spinal cord in the human embryo. *Contrib Embryol* 1918;26:161–98.
- Maccabee PJ, Lipitz ME, Desudchit T, Golub RW, Nitti VW, Bania JP, et al. A new method using neuromagnetic stimulation to measure conduction time within the cauda equina. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;101:153–66.
- Maegaki Y, Maeoka Y, Takeshita K. Magnetic stimulation of the lumbosacral vertebral column in children: normal values and possible sites of stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105:102–8.
- Matsumoto H, Seki N, Yamamoto T, Oshima K, Asai T, Motokura T, et al. A case of asymmetric demyelinating neuropathy in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Rinshoshinkeigaku* 2005;45:748–53 [in Japanese].
- Matsumoto H, Octaviana F, Hanajima R, Terao Y, Yugeta A, Hamada M, et al. Magnetic lumbosacral motor root stimulation with a flat, large round coil. *Clin Neurophysiol* 2009a;120:770–5.
- Matsumoto H, Octaviana F, Terao Y, Hanajima R, Yugeta A, Hamada M, et al. Magnetic stimulation of the cauda equina in the spinal canal with a flat, large round coil. *J Neurol Sci* 2009b;284:46–51.
- Matsumoto H, Hanajima R, Terao Y, Yugeta A, Hamada A, Shirota Y, et al. Prominent cauda equina involvement in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci* 2010;290:112–4.
- Matsumoto L, Hanajima R, Matsumoto H, Ohminami S, Terao Y, Tsuji S, et al. Supramaximal responses can be elicited in hand muscles by magnetic stimulation of the cervical motor roots. *Brain Stimulat*, in press. doi:10.1016/j.brs.2009.09.001.
- Mills KR, McLeod C, Sheffy J, Loh L. The optimal current direction for excitation of human cervical motor roots with a double coil magnetic stimulator. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;89:138–44.
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Dimitrijević MR, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:79–92.
- Ruohonen J, Panizza M, Nilsson J, Ravazzani P, Grandori F, Tognola G. Transverse-field activation mechanism in magnetic stimulation of peripheral nerves. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;101:167–74.
- Terao Y, Ugawa Y, Sakai K, Uesaka Y, Kohara N, Kanazawa I. Transcranial stimulation of the leg area of the motor cortex in humans. *Acta Neurol Scand* 1994;89:378–83.
- Terao Y, Ugawa Y, Hanajima R, Machii K, Furubayashi T, Mochizuki H, et al. Predominant activation of I1-waves from the leg motor area by transcranial magnetic stimulation. *Brain Res* 2000;859:137–46.
- Ugawa Y, Shimpo T, Mannen T. Central motor conduction in cerebrovascular disease and motor neuron disease. *Acta Neurol Scand* 1988a;78:297–306.
- Ugawa Y, Kohara N, Shimpo T, Mannen T. Central motor and sensory conduction in adrenoleukomyeloneuropathy, cerebrotendinous xanthomatosis, HTLV-1-associated myelopathy and tabes dorsalis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988b;51:1069–74.
- Ugawa Y, Genba K, Shimpo T, Mannen T. Physiologic analysis of central motor pathways – simultaneous recording from multiple relaxed muscles. *Eur Neurol* 1989a;29:135–40.
- Ugawa Y, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Marsden CD. Magnetic stimulation over the spinal enlargements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989b;52:1025–32.
- Ugawa Y, Genba-Shimizu K, Kanazawa I. Electrical stimulation of the human descending motor tracts at several levels. *Can J Neurol Sci* 1995;22:36–42.
- Vettivel S. Vertebral level of the termination of the spinal cord in human. *J Anat* 1991;179:149–61.

# その他の外科治療

平 孝 臣

近年ジストニアの治療には長足の進歩がみられている。これはボツリヌム毒素注射(BTX)による眼瞼痙攣や痙性斜頸の治療, 脳深部刺激(DBS)による全身性ジストニアの治療など, 新しい治療法が導入され, かつては十分効果的な治療のなかったジストニアというものが, treatableになってきたためと考えられる。また BTX や DBS における医療経済的波及効果も大きく関係している。しかしジストニアは症候的に幅が広く, BTX や DBS では対処困難な場合も少なくない。本稿では, このようなジストニアに対する外科的治療として, 頸部ジストニアに対する選択的末梢神経遮断術(selective peripheral denervation, SPD), 書痙を代表とする動作特異性局所ジストニアに対する定位的視床 V<sub>o</sub> 核凝固術, 二次性ジストニアを中心とした髄腔内バクロフェン投与治療(intrathecal baclofen, ITB)について紹介する。

第一選択である。しかし, 十分量, かつ十分な期間の BTX 注射で満足のいく効果が出ない場合に, 選択的末梢神経遮断術(SPD)を考慮する。この手術は BTX が化学的に異常収縮筋の神経遮断を目的とするのと同様に, 外科的に神経遮断するものであり, 有効かつ安全な治療としてヨーロッパ神経内科学会や英国のガイドラインにも明記されているものである<sup>1,2)</sup>。

SPD は一般的には副神経末梢の胸鎖乳突筋枝と脊髄神経後枝を硬膜外の末梢において C1-6 まで遮断するもので, 脊髄神経前枝の支配する上肢や肩などに影響をあたえず, 後頸筋に対して選択的かつ広範囲の神経遮断が可能である<sup>3,4)</sup>(図 1)。かつて行われていた硬膜内での脊髄神経前根遮断とはまったく異なるものとして認識しておく必要がある。すなわち, 上位脊髄神経の神経根を硬膜内で遮断

## 頸部ジストニアに対する 選択的末梢神経遮断術(SPD)

頸部ジストニアあるいは痙性斜頸ではまず BTX 治療が

たいら たかおみ 東京女子医科大学准教授/脳神経外科学講座

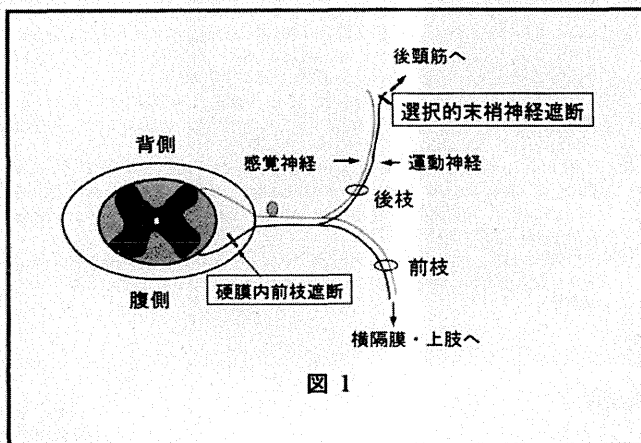


図 1

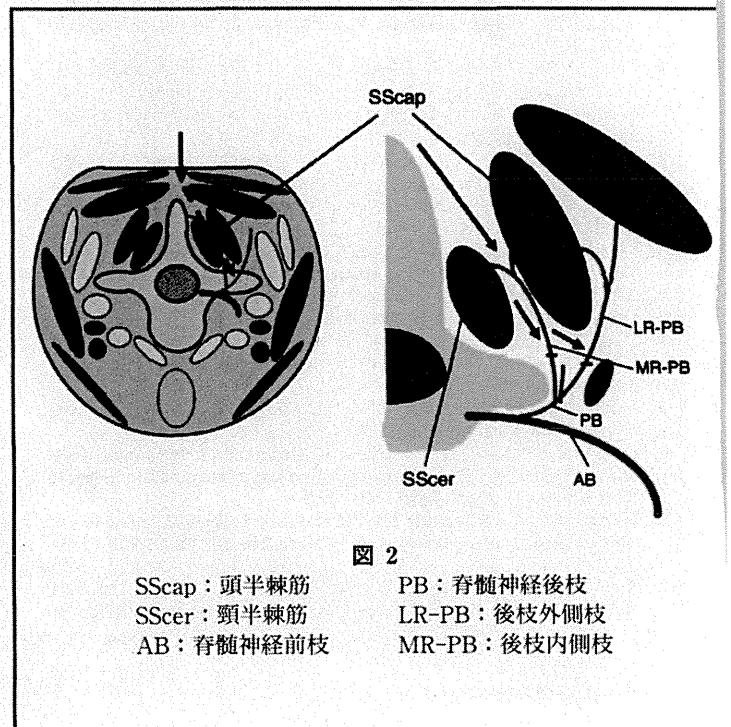


図 2

SScap: 頭半棘筋  
SScer: 頸半棘筋  
AB: 脊髄神経前枝  
PB: 脊髄神経後枝  
LR-PB: 後枝外側枝  
MR-PB: 後枝内側枝

する場合には、C3-4 支配である横隔膜神経や C5-6 の上腕支配筋への影響を避けるために、C1-3 ないし C4 までの遮断しかできない。しかし、頸部ジストニアに関与する板状筋や半棘筋などの後頸部の筋群は C1-7 の後枝からの支配を受けているため、硬膜内アプローチでは効果が不十分となる。手術は腹臥位で後頸部正中の切開で、頭半棘筋と頸半棘筋との間から脊髄神経後枝に達し、神経を電気刺激しながら切離していく(図2)。副神経の神経遮断は耳介後部の胸鎖乳突筋後縁で約2cmの皮膚切開から行う。これら両者を含めて手術時間は3時間あまりで、出血量も100 ml以下である。術後は翌日から頸部カラーなどを用いずに歩行可能である。SPDは歴史的にも国際的にも頸部ジストニアに対してもっとも多く行われている外科的治療であり、対症療法ではあるものの完治と呼べる状態になる場合も少なくない。ジストニアは一般に対症的に対処した場合でも脳内機序が改善することがあり、末梢を含めた神経ループが発症に関与していることを示唆するものであ

る。頸部ジストニアの中には広範に頸部筋の異常収縮が生じ、激しい不随意運動を呈する場合があります。このような場合にはやはり淡蒼球内節の脳深部刺激(GPi DBS)が適応となる<sup>5)</sup>。また、Meige 症候群のように頸部以外の症状がある分節性ジストニアの場合にも GPi DBS を選択する<sup>6)</sup>。しかし、頸部ジストニア全体からみた場合はこのような例は少数である<sup>7-9)</sup>。

### 書痙を代表とする動作特異性局所ジストニアに対する定位的視床 Vo 核凝固術

書痙や楽器奏者クランプなどの上肢動作特異性局所ジストニア<sup>10)</sup> に対しての選択的視床 Vo 核遮断術の効果に関しては、2000 年以前は数少ない症例報告<sup>11,12)</sup> が散見されるのみであったが、この10年でほぼ確立されたといつてよい<sup>13-16)</sup>。しかし、現在でも多くの書痙患者が心因性として扱われている現状や、正中神経や尺骨神経の除圧などの

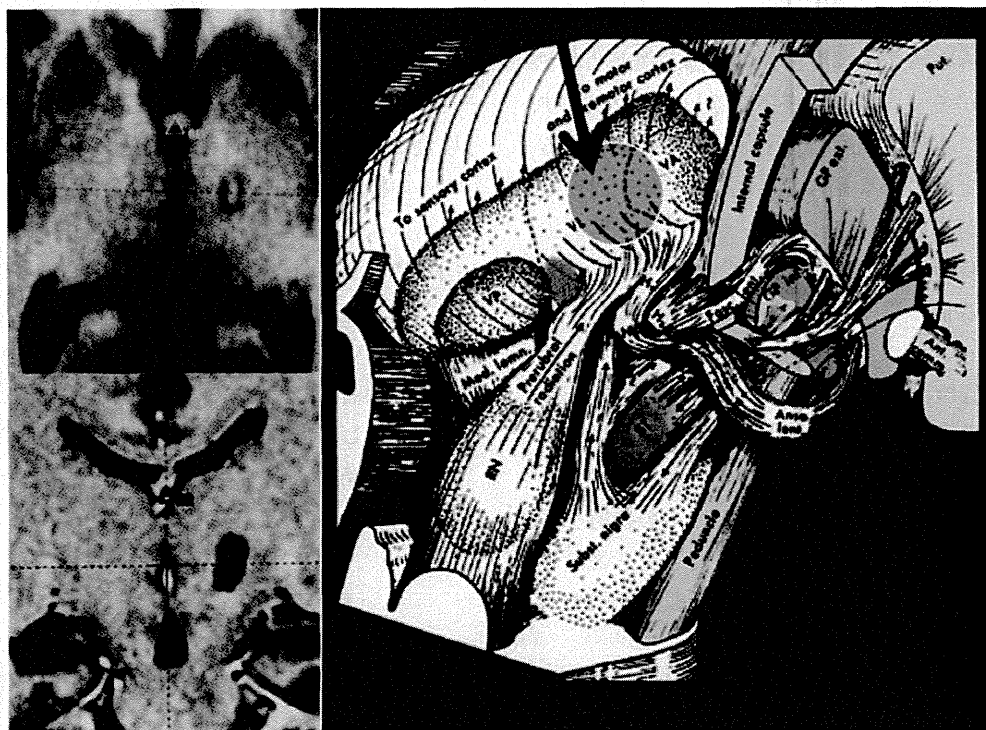


図3 視床 Vo 核凝固術

平先生へ

この度は病気を治して頂いて、本当にありがとうございます。先生のあかげでこんな手紙を書けるようになりました。

高校生っ時からずっと悩み続け、試験ったかに何度も悔しい思いをしてきた事が嘘のようです。

これからは今まで諦めていた資格の勉強に励み、好きな仕事に就いて自分らしく生きていこうと思います。

先生に出会えて本当に良かったです。今後ますますこの活躍をお祈りしています。

本当にありがとうございます。

図4 21歳女性、書痙治療後の手紙

整形外科的治療を受けている場合など、書痙を局所ジストニアとしてとらえ治療することについては、まだまだ医療者への啓蒙が不十分なのが実情である。このような症状は書痙や楽器奏者のみならず、理髪師、美容師、調理師などにもみられることが多い。また、書字に際してのみ出現する純粹書字振戦や、本態性振戦とも充分区別して議論する必要がある。本邦ではボツリヌス毒素による治療が書痙などの上肢への使用が認められておらず、現存する保存的治療の限界は患者自身がかもつともよく認識している。

書痙に代表される手の局所ジストニアは、同一の動作を繰り返すことによって、大脳運動野-淡蒼球-視床-大脳運動野という皮質基底核視床回路(cortico-basal ganglia-thalamic loop)に促進経路が形成され、これがある動作によって発振してしまう結果、生じると考えると理解しやすい。やはり皮質基底核視床回路での淡蒼球内節からの投射を受ける視床Vo核(図3)の凝固術が著効することを、著者らは90例以上で経験して、最長で9年の経過観察で効果が持続している<sup>13,15,16)</sup>。

手術に先立って、多くの患者はある動作以外ではまったく症状のない健康人であるので、本人や家族を交えてお互いが納得のいくまで説明を重ねる。これまで重篤な副作用は認めていないが、出血による片麻痺や生命の危険性など



図5 Fixed dystonia に対する ITB 治療の例

左) 術前、両上肢の屈曲が顕著  
右) 術後、両上肢の機能は回復

にも明確に言及しておく必要がある。このために手術に費やす以上の時間をかけることもまれではない。手術は完全に局所麻酔下で、MRI と CT による計測を用いた定位脳手術で行う。手術はパーキンソン病などの定位脳手術と大差はないが、症状の変化を確実にとらえるために定位脳手術フレームの装着から手術の最後まで鎮静剤は使用しない。医療スタッフの会話によってリラックスして手術を受けてもらうという態度が重要である。手術自体は2時間程度であり、実際に症状を引き起こす動作を観察しながら手術を行うので、筆記具は当然のことギターや琴などを手術室に持ち込む場合もある。術後の書字の例を図4に示す。

ときに視床Vo核のDBSと凝固術の選択が問題になる場合がある。一側の上肢の局所ジストニア(書痙)や書字時のみの振戦(書字振戦)の多くは手の症状以外には神経学的異常はなく、患者の多くが20~30歳代で、職業もある。体内に機器を入れ、数年ごとに交換を要するというのは彼らにとって社会的ハンディにもつながる。また、動脈硬化や高血圧といった問題が少なくなく、手術に伴う出血の可能性は高齢者よりも低い。万が一、凝固術で軽度の麻痺が出現したとしても高齢者よりも回復が期待できる。このような様々な条件を考慮した上でDBSか凝固術を選択するのが妥当であろう。

### 髄腔内バクロフェン投与治療(ITB)

ITB療法は本来痙縮の治療として導入されたが、様々なジストニアに対しても行われてきた<sup>17,18)</sup>。DBSの効果が大きく期待できない脳性麻痺などによる二次性のジストニアが主な対象である<sup>19)</sup>が、近年ではDBSと併用してより

効果が期待できるというような報告もある。手術自体は単純ではあるが、長期にわたり問題なく効果を持続するには細やかな配慮が必要である<sup>18)</sup>。治療に非常に難渋する複雑局所疼痛症候群や fixed dystonia に対する効果も期待されている<sup>20)</sup>。このような治療例の写真を図5に提示する。

以上に概説したように、ジストニアといってもその症状、原因は極めて多様であり、それぞれに対応するには様々な治療方法に精通しておかなければならない。この意味で機

能的脳神経外科が現在ややもすると DBS 一辺倒になっている状況が危惧されるところである。パーキンソン病では様々な新しい薬物治療が展開され、今後再び外科的治療が低迷する可能性も考えておく必要がある。しかし、ジストニアではこのような画期的薬物治療の出現が期待できないことから、外科的治療の役割は大きい。少なくともある程度の保存治療で効果のないジストニアに関しては、外科的治療を積極的に考慮すべき時代になっているものと考え

## 文 献

- 1) Albanes A, Barnes MP, Bhatia KP, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol.* 2006; 13: 433-44.
- 2) Taira T. Peripheral procedures for cervical dystonia. Lozano A, Gildenberg P, editors. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery.* Springer; 2009. p. 1815-910.
- 3) Bertrand CM. Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis: surgical technique, results, and observations in 260 cases. *Surg Neurol.* 1993; 40: 96-103.
- 4) Bertrand C, Bouvier G. Selective peripheral denervation in patients with spasmodic torticollis. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1991; 57: 228-9.
- 5) Moro E, Piboolnurak P, Arenovich T, et al. Pallidal stimulation in cervical dystonia: clinical implications of acute changes in stimulation parameters. *Eur J Neurol.* 2009; 16: 506-12.
- 6) Ostrem JL, Marks WJ Jr, Volz MM, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia (Meige syndrome). *Mov Disord.* 2007; 22: 1885-91.
- 7) Taira T, Kobayashi T, Hori T. Selective peripheral denervation of the levator scapulae muscle for laterocollis cervical dystonia. *J Clin Neurosci.* 2003; 10: 449-52.
- 8) Taira T, Hori T. Peripheral neurotomy for torticollis: a new approach. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2001; 77: 40-3.
- 9) Taira T, Kobayashi T, Takahashi K, et al. A new denervation procedure for idiopathic cervical dystonia. *J Neurosurg.* 2002; 97 (2 suppl): 201-6.
- 10) Sheehy MP, Marsden CD. Writers' cramp—a focal dystonia. *Brain.* 1982; 105 (Pt 3): 461-80.
- 11) Goto S, Tsuiki H, Soyama N, et al. Stereotactic selective Vo-complex thalamotomy in a patient with dystonic writer's cramp. *Neurology.* 1997; 49: 1173-4.
- 12) Mempel E, Kucinski L, Witkiewicz B. Writer's cramp syndrome treated successfully by thalamotomy. *Neurol Neurochir Pol.* 1986; 20: 475-80.
- 13) Taira T, Ochiai T, Goto S, et al. Multimodal neurosurgical strategies for the management of dystonias. *Acta Neurochir Suppl.* 2006; 99: 29-31.
- 14) Shibata T, Hirashima Y, Ikeda H, et al. Stereotactic Voa-Vop complex thalamotomy for writer's cramp. *Eur Neurol.* 2005; 53: 38-9.
- 15) Taira T, Hori T. Stereotactic ventrooralis thalamotomy for task-specific focal hand dystonia (writer's cramp). *Stereotact Funct Neurosurg.* 2003; 80: 88-91.
- 16) Taira T, Harashima S, Hori T. Neurosurgical treatment for writer's cramp. *Acta Neurochir Suppl.* 2003; 87: 129-31.
- 17) Taira T, Hori T. Intrathecal baclofen in the treatment of post-stroke central pain, dystonia, and persistent vegetative state. *Acta Neurochir Suppl.* 2007; 97 (Pt 1): 227-9.
- 18) Taira T, Hori T. Intrathecal baclofen therapy. *No Shinkei Geka.* 2008; 36: 573-90.
- 19) Albright AL, Barry MJ, Shafiq DH, et al. Intrathecal baclofen for generalized dystonia. *Dev Med Child Neurol.* 2001; 43: 652-7.
- 20) van Rijn MA, Muntz AG, Marinus J, et al. Intrathecal baclofen for dystonia of complex regional pain syndrome. *Pain.* 2009; 143: 41-7.

## 機器依存への警鐘：髄腔内パクロフェン投与ポンプ自体の故障について

平 孝臣／後藤 真一／赤川 浩之／落合 卓／佐々木 寿之／中嶋 剛

**抄 録：**髄腔内パクロフェン治療 (ITB) は、カテーテルに関係するトラブルが少なくないが、ポンプ自体の故障はまずないと言われてきた。しかし59個のITBポンプのうち3例でポンプ自体の故障によりポンプ交換を余儀なくされた。この割合は決して看過できず、本邦では医療者に十分知られていない。

**事例1：**モータ内壁やロータ部分の錆様残留物により、変形したポンプチューブで送液圧にはらつきが生じ過剰送液が生じた。同様の事象は、国内海外ともに報告なく、発生原因について調査中。

**事例2：**X線検査でロータの回転を認めず。ギアシャフトの磨耗とシャフト軸受の異常が確認された。このような事象の発生頻度は0.5%とされているが本邦では初めて。

**事例3：**リフィル時の計測で送液されていないことが確認された。アクセスポート (AP) から髄液の吸引不能でカテーテル閉塞を疑い交換手術を行った。カテーテルに問題なく、APの閉塞が確認された。AP内部の検査により内部シリコンの剥奪が認められ、これによると考えられた。

いずれの例もポンプ交換手術を余儀なくされたが、過量症状や離脱症候などは生じなかった。ITBポンプ自体の機器としての信頼性は非常に高いと伝えられてきたが、決してそうではないことを認識しておく必要がある。不具合の生じた機器は徹底的に調査することが重要である。

**索引用語：**ポンプ；故障；髄腔内パクロフェン投与

東京女子医科大学 脳神経外科

[〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1 / Tel.03-3353-8112 (ext 28634) / Fax.03-5269-7599]

機能的脳神経外科 49(2010)211-216

髄腔内パクロフェン治療 (ITB) は、カテーテルの逸脱や断裂に関係するトラブルが少なくない。しかしポンプ自体の故障はまずないと一般に言われてきた。しかし自験59個のITBポンプのうち3例 (5%) でポンプ自体の故障によりポンプ交換を余儀なくされた。この割合は臨床的に決して看過できず、本邦では医療者に十分周知されていないと思われるのでこれらの事例を紹介し、機器のトラブルに対する対応について考察したい。

### 事例1：内部の錆による過剰送液

シンクロメッド EL ポンプ 18 mL (8627L-18)

シリアル番号:NGH046170R

2006年11月9日に植込み実施。2007年10月リフィル時の変動率異 (112.8%)、2007年12月リフィル時 (変動率 233.3%)、その後のリフィルでも同様に変動率異常。このためポンプを摘出し新しいものと交換した。摘出したポンプは米国メドトロニック社に送られて、原因の検索が行われた。

211

機能的脳神経外科  
優秀演題号 2010

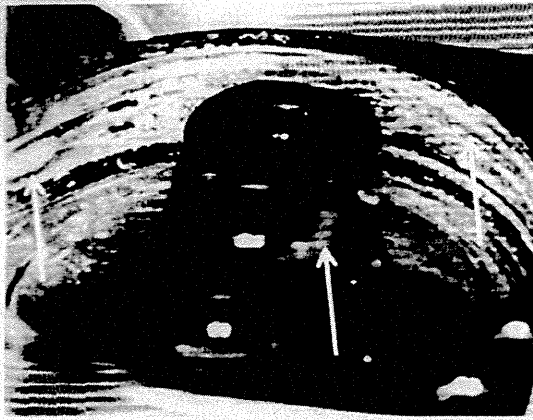


Fig.1 ポンプ内部に付着した錆  
これによりチューブが過度に圧迫され過剰送液になったと考えられる。

モータ内壁やロータ部分の錆様残留物により、変形したポンプチューブで送液圧にばらつきが生じ過剰送液が生じた。モータ内壁やロータ部分に錆び様の残留物が認められ (Fig.1), ポンプチューブに変形を確認。モータ内壁およびロータ部の錆び様の残留物によって、ポンプチューブに一定の圧力が加からず、送液圧にばらつきが生じ、設定値以上の送液が行われたことが、過剰送液の原因であると考えられる。

「同様な不具合事象の発生は、国内、海外ともに報告されておらず、米国本社では当該事象が唯一の事象 (発生率は 6.7 ppm, 0.1 Fit) Fit 値は一般的な電子部品で 10~100 であり、当該製品の 0.1 は宇宙用電子部品の不良率である。偶発的な不具合で発生傾向の認められないものと考えられるため、更なる調査を終了して本社では同様な事象のモニタリングに切り替えることとした。」との最終報告を受けた。

また、この錆の中にバクロフェンとともに微量のクロニジンが検出されたとの報告を受けたが、日本国内では髄腔内投与用のクロニジンは入手不可能で、このようなことは起こりえない旨米国側に伝えたところ、結局米国メドトロニック社内での作業工程でのクロニジンの混入ということが判明し、作業工程の変更・改善が行われたと伝えられた。

内部での錆の発生はすでにメドトロニック社から報告されているが、主としてバクロフェン以外の off label の薬剤で生じやすいとされており、しかもその実例として示されているのはギア部の錆で、本例のようなポンプチュービング部分での錆ではない<sup>1)</sup>。しかし筆者等はなんらトラブル無く電池寿命が尽きたため摘出交換したポンプを 2 台分解してみたところ、両者ともにポンプチュービング部にかなりの錆を認めた (Fig.2)。したがって故障にはいたらないものの

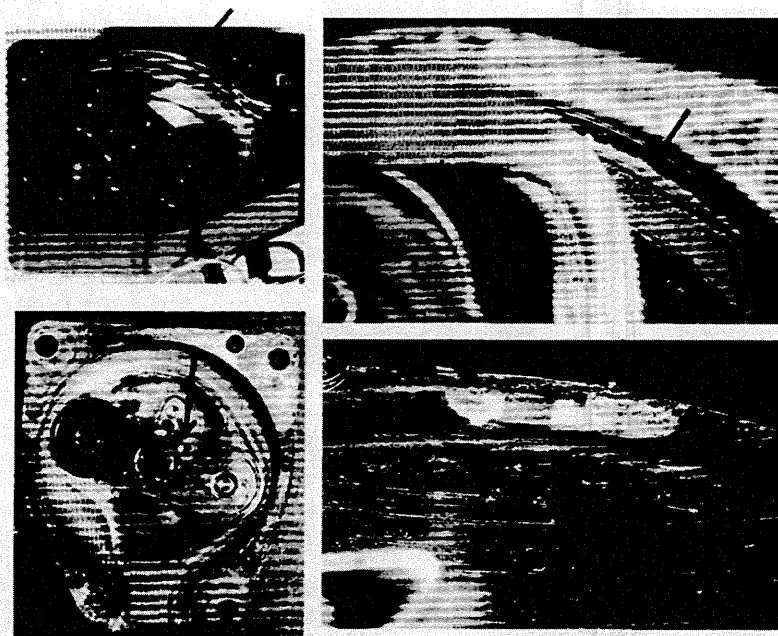


Fig.2 正常動作例でみられたポンプ内の錆



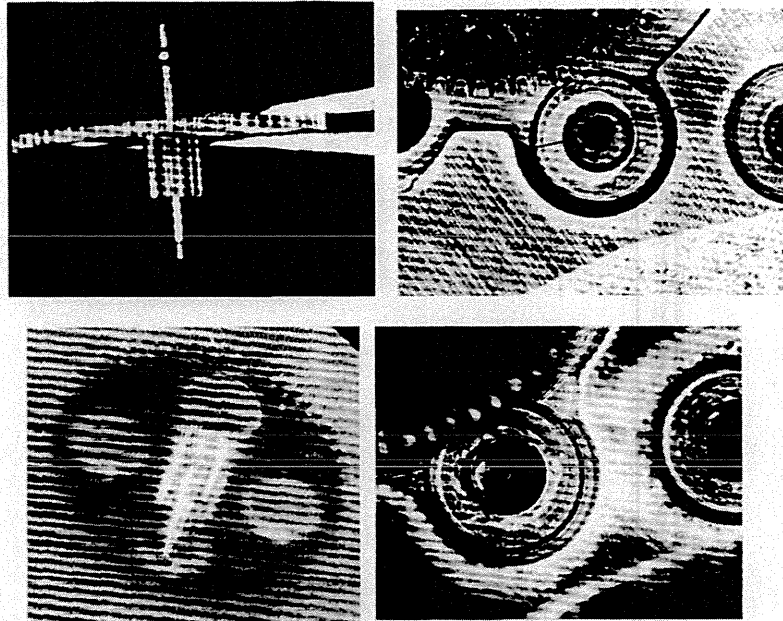


Fig.3 上段が異常例, 下段が正常コントロール

内部で錆が生じているポンプは相当あるのではないかと考えている。

#### 事例2：ギアの軸受けの摩耗のためポンプが停止

シンクロメッド EL ポンプ(8627L18)

シリアル番号:NGH047769R

2008年1月28日リフィル実施, 前回の充填量18ml, 実際の残存薬剤量15ml, プログラマ表示の残存量3.5ml, 変動率79%。2008年3月10日リフィル時, 実際の残存薬剤量が18mlと変動率100%。

手術にてカテーテルとポンプを外して, カテーテルを検査したところ, 髄液は吸引可能。アクセスポートも問題なし。ポンプ側の原因が高いと推測され, ポンプを交換した。

メドトロニック社で調査し, X線検査で, ローターの回転を認めず, 送液用ローラーを動かすモーターギアを詳細に分析した。この結果4番ギアシャフトの磨耗とシャフト下部の軸受けに潤滑油が塊状になっていることが確認された (Fig.3)。モーターギアのシャフトの磨耗により, ポンプ停止に至ったと考えられた。このような事象の発生頻度は0.5%とされているが本邦では初めてであった。しかしその後

国内で計3件発生, さらに現在同様のものが2件調査の過程である。

本件に関してはメドトロニック米国本社が自主的に医療関係者への患者管理情報配布と米国FDAへの報告し, 日本国内でも2007年8月に医療関係者へ情報提供している。海外事象として1999年8月以前に製造されたもので2.2%, 改善が行われた1999年9月以降に製造されたもので0.5% (何れも植え込み後7年間の累積) の当該不具合の発現予測と報告されている。

#### 事例3：アクセスポート内部でのシリコンの剥奪

シンクロメッド EL ポンプ(8627L18)

シリアル番号:NGH05438R

モーター番号:168008

リフィル時の残液量の計測で送液されていないことが判明。アクセスポート (AP) から髄液の吸引不能でカテーテル閉塞を疑い交換手術を行った。

手術でまず遠位・近位のカテーテルを結合する部分を露出しカテーテルをはずしたところ, 髄液の流出が良好で, 遠位端のカテーテルは問題ないと判断。アクセスポートを穿刺して, 生食を注入しようとし

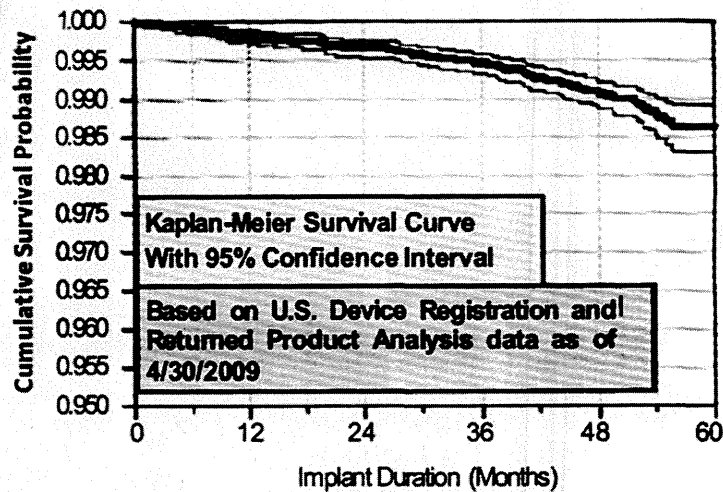


Fig.4 Synchromed EL ポンプの正常動作予想曲線

Table 1 SynchroMed ポンプに関するこれまでの勧告やリコール

July 2009 –	Premature Battery Removal, missing propellant in some versions.
August 2008 –	Potential Effects of MRI Imaging on Pump Performance
June 2008 –	Potential Disconnection of Sutureless Connector Catheters
May 2008 –	Pump Malfunction Due to Missing Propellant
January 2008 –	Formation of Inflammatory Mass at Catheter Tip
August 2007 –	Notification of Malfunction of Synchromed EL Pump with Stalling. Due to Gear Shaft Wear
July 2006 –	Voluntary Worldwide Medical Device Recall for Model 8731 Intrathecal Catheter and Model 8958 Intrathecal
May 2006 –	Medical Device Recall of Model 8627 SynchroMed EL Due to Pump Reliability Concerns

たが、押せない。近位カテーテルのキックを疑い、ポンプ部を開創し、ポンプからはずしてカテーテルに直接生食を注入したところ、背部のカテーテル先からの流出は良好。アクセスポートを再度穿刺し注入を試みたが、流出孔からの流出はなし。ポンプ内部での閉塞と判断して、新しいポンプに交換。抽出したポンプのアクセスポートから、何回か圧をかけてチェックしていたところ、突然流出が見られ始めた。つまっていたものが、flush outされたものと考えられた。

抽出されたポンプは米国メドトロニックで調査され、最初はポンプに異常なしという結果が戻ってきた。しかしこの調査では肝心のアクセスポートに関

しての調べはなされておらず、再度この部位の調査を依頼した。この結果アクセスポート内部シリコンの剥奪が明確に認められ、これによると結論がついた。

いずれの例もポンプ交換手術を余儀なくされたが、さいわい過量症状や離脱症候などは生じなかった。ITB ポンプのようなデバイスは常に故障という可能性を含んでいる。エンジニアリングサイドでは、絶対にそんなはずはないと思うようなことが、ここに示した事例のように実際の医療現場では現実には起こってくる。医療サイドとしては医療現場での細かな臨床的観察により、これは「変だ」ということに気

づき徹底的に調査していくことが必要であろう。最近になりポンプ製造側もポンプの不具合について報告し始めた。これによるSynchronomed II ポンプでは60ヵ月の使用で約1~1.5%のポンプ自体の不具合が生じる可能性が示されている (Fig.4)。しかし筆者等の経験ではSynchronomed EL ポンプに関してはもう少し頻度が高いのではという印象がある。Synchronomed ポンプシステムに関しては、実地の臨床医まで情報がなかなか届かないが、何回も潜在的な安全性の問題で多くの勧告やリコールを受けている (Table 1)。国外に限られたものと看過することなく、常に自分の症例に起きるかもしれないことを考えておく必要がある。

我々が機能神経外科で用いる機器には常に故障という問題がつきまとう。ポンプ以外では脳深部刺激エクステンション用のパッサーの破損例を経験している。

パッサー使用時に、オブチュレーターをパッサーに挿入し、末端部分をハンドル部の溝にはさみ込む際に折れた。折れた部分内部に気泡があり、製品不良ではないかと推定した。このため調査を依頼、その結果近似シリアル番号の製品を調べたところ、現在まで4例の報告があり、樹脂注入ゲートのストレスによるものと考えられ、オブチュレーターの樹脂注入ゲート部分の作業工程 (マニュアルからオートメーションへ変更) を改良した。との報告を得た。

また、パルスジェネレーターの問題も、広くは知られていないが、下記のような報告がある。Alesch ら<sup>2)</sup> は視床下核刺激のパルスジェネレーターの故障の原因として内蔵電池部の接続の問題を取り上げ、脊髄刺激用のものでも生じたこと<sup>3)</sup>、結局143個の刺激装置のうち15台に同様の不具合が生じたことを報告している。我々はこれらの報告以前に同様の不具合を経験し調査を依頼したが、腋窩から筋膜下に入れたため過剰な力が加わったという当施設の特長のためということになった。しかしその後同様の不具合があり、この時点ではAlesch らの

報告があったため、製造工程を改善したとの報告であった。しかしLanmüller らの2009年の報告<sup>4)</sup>では、製造工程改善後も起こっているような印象は否定できない。メドトロニック社のパルスジェネレーターは定電圧出力で、「内部電池の残量が少なくなってきた場合でも出力電圧は一定で、さらに使うと突然出力が出なくなる」とメーカーからは説明されていた。しかしながら臨床的観察では、徐々に刺激効果が減弱し、出力電圧を上げて使用していると、たとえば2.5 Vで振戦がコントロールできなくなり、3.5 Vまで上げ、1~2ヵ月すると内部電池がEOL (end of life)となる。新しい刺激装置に入れ替えると再度2.5 Vの出力で十分振戦がコントロールできる、という現象に何度となく遭遇した。このことから、電池がEOLになる1~2ヵ月前から出力電圧が低下していくと推論でき何回もメーカーに問い合わせたが、長い間メドトロニック社はこれを認めることはなかった。しかし最近ではこのような事実を認めているようである。

再度強調したいことは、機器を使用する場合、メーカーの仕様書や説明を鵜呑みにするのではなく、あくまで日常の臨床の場において、鋭い観察眼と生じている事実の把握が大切であると言うことである。さいわい医師は患者を診る場合にこのような習慣を身につけているものであり、これらの躊躇ない報告が機器の改善につながるものと確信している。

## 文 献

- 1) Medtronic  
[http://professional.medtronic.com/wcm/groups/mdtcom\\_sg/@mdt/@neuro/documents/documents/pump-corrosion.pdf](http://professional.medtronic.com/wcm/groups/mdtcom_sg/@mdt/@neuro/documents/documents/pump-corrosion.pdf). 2009.
- 2) Alesch F: Sudden failure of dual channel pulse generators. *Mov Disord* 20: 64-66, 2005.
- 3) Lanmüller H et al: Sudden failure of implantable pulse generators: cause of failure and examination. *Biomedizinische Technik* 52: 356-359, 2007.
- 4) Lanmüller H et al: Technical analysis of dual channel pulse generators used in deep brain stimulation; a safety evaluation. *Acta neurochirurgica* 151: 63-67, 2009.

# A Phase I Study of Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Gene Therapy for Parkinson's Disease

Shin-ichi Muramatsu<sup>1</sup>, Ken-ichi Fujimoto<sup>1</sup>, Seiya Kato<sup>2</sup>, Hiroaki Mizukami<sup>3</sup>, Sayaka Asari<sup>1</sup>, Kunihiko Ikeguchi<sup>1</sup>, Tadataka Kawakami<sup>1</sup>, Masashi Urabe<sup>3</sup>, Akihiro Kume<sup>3</sup>, Toshihiko Sato<sup>4</sup>, Eiju Watanabe<sup>2</sup>, Keiya Ozawa<sup>3</sup> and Imaharu Nakano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University, Tochigi, Japan; <sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Jichi Medical University, Tochigi, Japan; <sup>3</sup>Division of Genetic Therapeutics, Center for Molecular Medicine, Jichi Medical University, Tochigi, Japan; <sup>4</sup>Utsunomiya Central Clinic, Tochigi, Japan

Gene transfer of dopamine-synthesizing enzymes into the striatal neurons has led to behavioral recovery in animal models of Parkinson's disease (PD). We evaluated the safety, tolerability, and potential efficacy of adeno-associated virus (AAV) vector-mediated gene delivery of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) into the putamen of PD patients. Six PD patients were evaluated at baseline and at 6 months, using multiple measures, including the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), motor state diaries, and positron emission tomography (PET) with 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-*m*-tyrosine (FMT), a tracer for AADC. The short-duration response to levodopa was measured in three patients. The procedure was well tolerated. Six months after surgery, motor functions in the OFF-medication state improved an average of 46% based on the UPDRS scores, without apparent changes in the short-duration response to levodopa. PET revealed a 56% increase in FMT activity, which persisted up to 96 weeks. Our findings provide class IV evidence regarding the safety and efficacy of AADC gene therapy and warrant further evaluation in a randomized, controlled, phase 2 setting.

Received 25 January 2010; accepted 5 June 2010; published online 6 July 2010. doi:10.1038/mt.2010.135

## INTRODUCTION

Dopamine replacement has been the standard pharmacotherapy for motor impairment in Parkinson's disease (PD). Although virtually all patients benefit from levodopa at an early stage of the disease, severe loss of nigrostriatal nerve terminals in advanced PD leads to profoundly decreased activities of dopamine-synthesizing enzymes, including aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC), an essential enzyme that converts levodopa to dopamine. Failure to respond to levodopa therapy may result from a reduction in AADC activity, decreased dopamine storage capacity in synaptic vesicles, postsynaptic changes in striatal output neurons, and abnormalities

of nondopaminergic neurotransmitter systems.<sup>1,2</sup> Systemic administration of high-dose levodopa enhances oscillations in motor performance and complications, including hallucinations, due to dopaminergic stimulation of the mesolimbic system.

One potential treatment for advanced PD is gene therapy to restore striatum-selective dopamine production. In addition to AADC, tyrosine hydroxylase, which converts L-tyrosine to levodopa, and guanosine triphosphate cyclohydrolase I, which catalyzes biosynthesis of the essential tyrosine hydroxylase cofactor, tetrahydrobiopterine, are necessary for efficient synthesis of dopamine.<sup>2</sup> Viral vector-mediated gene transfer of these dopamine-synthesizing enzymes has been shown to achieve behavioral recovery in animal PD models, with efficient transduction of striatal neurons that escape degeneration.<sup>3-6</sup> When tyrosine hydroxylase and guanosine triphosphate cyclohydrolase I are expressed in the striatum, levodopa can be synthesized continuously. This strategy would be useful for reducing motor fluctuations associated with intermittent levodopa intake. Gene transfer of AADC alone in combination with oral levodopa administration would be a safer strategy for initial clinical trials. In the latter approach, the patients still need to take levodopa to control motor symptoms, but excess production of dopamine could be avoided by reducing the dose of levodopa. We assessed the safety, tolerability, and the potential efficacy of intraputaminial infusion of recombinant adeno-associated virus (AAV) serotype 2 vector encoding human AADC (AAV-hAADC-2) in patients with mid- to late-stage PD. We also examined whether the short-duration response to levodopa, the antiparkinsonian response that parallels the plasma levodopa levels, would change after gene therapy.<sup>7</sup>

## RESULTS

### Patient disposition and baseline characteristics

Six patients (4 men, 2 women), mean age 60 (range, 51–68) years, were enrolled (Table 1). The mean disease duration was 10 (range, 5–18) years, and time on levodopa was 9.3 (range, 5–15) years. The average baseline daily levodopa and levodopa equivalent doses were 642 and 808 mg, respectively.

**Correspondence:** Shin-ichi Muramatsu, Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University, 3311-1 Yakushiji, Shimotsuke, Tochigi 329-0498, Japan. E-mail: muramats@jichi.ac.jp or Imaharu Nakano, Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University, 3311-1 Yakushiji, Shimotsuke, Tochigi 329-0498, Japan. E-mail: inakano@jichi.ac.jp

**Table 1** Patients' baseline characteristics

Subject	Age (years)	Sex	Disease duration (years)	Time on levodopa (years)	Levodopa dose (mg)	Levodopa equivalents (mg)
A-1	51	M	11	9	600	900
A-2	63	M	9	9	450	650
A-3	66	F	7	7	500	700
A-4	58	M	11	11	700	700
A-5	68	F	18	15	1,000	1,100
A-6	56	M	5	5	600	800
Mean (SD)	60 (6.5)	67% M	10 (4.5)	9.3 (3.4)	642 (196)	808 (169)

Abbreviations: F, female; M, male.

Patients are listed in the order in which they received treatment. Levodopa equivalents were estimated as follows: 100 mg of levodopa with a dopa-decarboxylase inhibitor is equivalent to 0.8 mg talipexole, 1 mg pergolide, 1 mg pramipexole, and 1.5 mg cabergoline.

### Primary end point

The procedure was well tolerated. All patients completed all protocol-defined visits. One patient (patient A-2) had a venous hemorrhage in the right frontal lobe just below a burr hole that was found on CT scan 3 days after infusion. The patient used his left arm less frequently than his right arm for 3 weeks; this was assumed to reflect mild frontal lobe dysfunction and resolved completely. Mild, transient headache around the burr holes was present for 2 days after surgery in all patients. There were no significant laboratory test abnormalities. All patients had mildly increased titers of anti-AAV2-neutralizing antibodies 6 months after treatment, which tended toward baseline concentrations thereafter (Table 2).

### Clinical evaluations

The clinical results are summarized in Table 3. Intraputamenal AAV-hAADC-2 infusion significantly improved both total and motor scores of the unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) in the OFF state. Five of six patients showed substantial improvement in UPDRS motor ratings in the OFF state (Figure 1). Changes in the UPDRS ON state and the percent of ON state hours in a day were not significant. One patient with relatively mild motor symptoms at baseline did not improve on UPDRS (A-3 in Figure 1). However, this patient showed a remarkable increase in mobile time as measured by the diaries (28% at baseline to 58% at 6 months after gene transfer; Figure 2). The daily dose of levodopa was unchanged in two patients (A-2 and A-5) and reduced in three patients (A-1, A-3, and A-5) at 6 months. Patient A-6, who had daytime sleepiness, preferred to reduce pramipexole instead of levodopa after gene therapy.

The last three patients underwent the levodopa test after our institutional review board confirmed the safety of AADC gene transfer in the first three patients. The short-duration response to levodopa did not change significantly after gene therapy in these three patients, though UPDRS motor scores at 6 months showed slight improvement at 30 minutes in patient 5 and at 120 minutes in patient 4 after levodopa intake (Figure 3). Significantly higher peak plasma levodopa concentrations were observed in these two patients after gene therapy.

The mini-mental state examination (MMSE) and geriatric depression scale (GDS) scores did not change significantly.

**Table 2** Changes in neutralizing AAV2 antibody titers in sera following gene therapy

Subject	Pre	2 weeks	6 months	1 year
A-1	1:2	1:4	1:4	1:4
A-2	<1	1:32	1:4	1:2
A-3	1:32	1:64	1:64	1:32
A-4	1:32	1:32	1:256	1:64
A-5	1:4	1:32	1:32	1:32
A-6	<1	1:16	1:32	1:32

Abbreviations: AAV, adeno-associated virus.

Titers are determined by *in vitro* assay and represented as "1:" dilutions.

**Table 3** Clinical outcomes of six patients

	Baseline	6 months	P value
UPDRS Total OFF	53 (12.4)	38 (10.1)	0.049*
UPDRS Total ON	15 (7.2)	10.7 (2.9)	0.262
UPDRS Part III (Motor) OFF	25.3 (9.4)	13.7 (6.0)	0.024*
UPDRS Part III (Motor) ON	5.2 (4.6)	1.8 (1.5)	0.120
Percent day spent in mobile state	48.8 (12.9)	55.4 (14.8)	0.348
Daily levodopa equivalents dose, mg	808 (169)	707 (233)	0.097

Abbreviations: OFF, off-medication state; ON, on-medication state; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Data are presented as means (SD). The UPDRS scores in each patient did not change during the 2 months of the screening period.

\* $P < 0.05$ .

### PET analysis

PET imaging revealed increased 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-*m*-tyrosine (FMT), a tracer for AADC, activity 4 weeks postoperatively, which persisted at 6-month evaluation (Figure 4). The mean increase in FMT uptake from baseline in the combined (right and left) putamen at 24 weeks was 56%. Two patients (A-1 and A-2) who had PET scans 96 weeks after surgery showed persistently increased FMT uptake. In these two patients, motor performance in the OFF state also maintained its improvement at 96 weeks.

### DISCUSSION

Extensive preclinical studies on both rodent and nonhuman primate models of PD have shown that AAV vectors can express exogenous genes for a long time in the brain target areas without

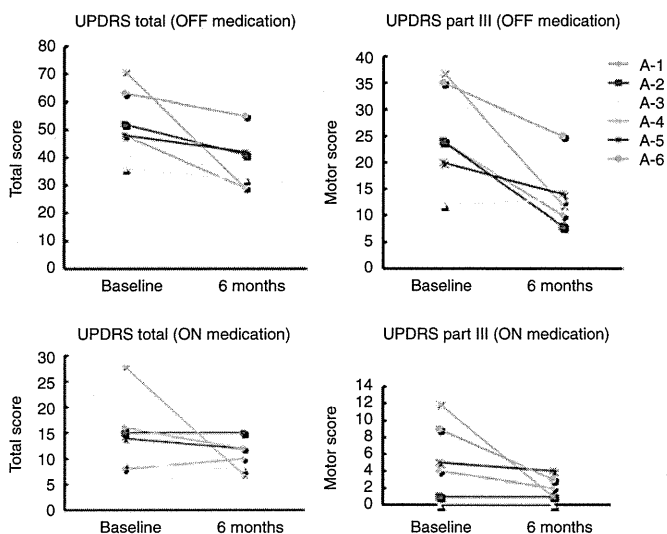


Figure 1 Changes in UPDRS scores. Absolute changes in scores from baseline to 6 months for individual patients. OFF, off-medication state; ON, on-medication state; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

significant toxicity.<sup>3,4,6,8,9</sup> Recently, three phase I clinical trials of gene therapy for advanced PD demonstrated that AAV vector-mediated gene delivery into the subthalamic nucleus or putamen was safe and tolerable.<sup>10–13</sup> In this study, the safety of the AAV vectors for clinical use in the human brain was confirmed. Although one patient developed a venous hemorrhage in the subcortical white matter along the trajectory, it is well known that cerebral bleeding occasionally occurs in association with surgical procedures for deep brain stimulation in which electrodes are inserted into the basal ganglia through the frontal lobe white matter.<sup>14,15</sup> PET imaging in this patient showed that putaminal AADC expression was not affected by the subcortical venous hemorrhage and persisted up to 96 weeks. Thus, the venous hemorrhage was probably due to the surgical procedure and not gene transduction.

Although the present trial was a small, open-label study, and the nonblinded, uncontrolled analysis limits the interpretation, the initial efficacy outcomes are encouraging. Our patients showed improved motor performance in the OFF state. Levodopa has a relatively short plasma half-life (60–90 minutes), and antiparkinsonian effects observed after levodopa administration have generally been recognized as short- and long-duration responses. The short-duration response roughly parallels the plasma levodopa concentrations and is thought to be closely linked to dyskinesia, whereas the long-duration response builds up over weeks and improves trough (worst) motor performance in the OFF state.<sup>7</sup> Because the pattern of the short-duration response to levodopa did not change after gene therapy in our patients, the beneficial effect on the OFF state appears to be attributed to augmentation of the long-term response to levodopa.<sup>16</sup> In the preclinical studies with animal models of PD, AAV vectors mainly transduced medium spiny neurons that have dopamine receptors, and extracellular dopamine was increased in the striatum after administration of levodopa.<sup>5,17</sup> The mechanism underlying the long-duration response is not sufficiently understood, and future study is necessary to determine how nonphysiologic production of dopamine

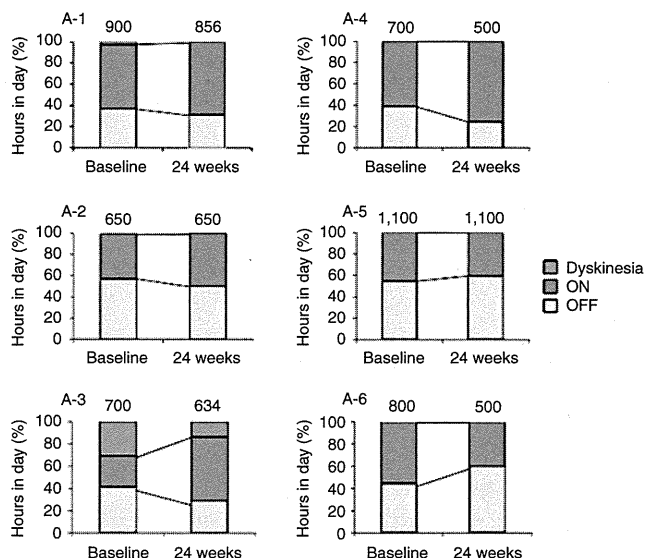


Figure 2 Evaluation of patients' diaries and daily doses of levodopa equivalents. For each 30-minute interval throughout the day, the patients recorded whether they were mobile (ON), immobile (OFF), or asleep. They also recorded the time with troublesome dyskinesias (Dyskinesia). The graph shows the percentage of hours in a day spent in each condition at baseline and at 6 months. The numbers on the bars indicate the mean daily doses of levodopa equivalents (mg). OFF, off-medication state; ON, on-medication state.

in the striatal neurons could enhance the response. It has been reported that the sustained long-duration response to levodopa is greater in patients treated with higher single doses of levodopa.<sup>18</sup> Thus, it is likely that increased dopamine in the putamen after gene transfer may enhance the stable long-duration response. Motor fluctuations in PD are associated with increased response to levodopa with a deeper trough in motor performance, rather than shortening of the response. Improving trough or OFF state motor function by augmenting the long-term response would likely reduce motor fluctuation.<sup>16</sup> Two of three patients in whom the short-duration response to levodopa was studied showed increased peak plasma levodopa concentrations after gene therapy. This finding may simply reflect variable absorbance of levodopa, and it remains to be elucidated whether changes in gastrointestinal absorption could be related to better motor performance in the OFF state.<sup>19</sup>

Activities and levels of AADC mRNA and protein are profoundly reduced in advanced PD,<sup>2</sup> but there are still several types of AADC-containing cells in the striatum, such as serotonin neurons, intrinsic dopamine neurons, AADC-containing "D" neurons, and glial cells.<sup>20</sup> These cells may act as a local source of dopamine. However, dopamine produced in nondopamine cells may not be taken up into dopamine cells and stored in synaptic vesicles, as dopamine transporter and vesicular monoamine transporter 2 are also reduced in advanced PD. The functional efficacy of dopamine produced from exogenous levodopa in these cells may be limited, at least in primates.<sup>2,3</sup> Striatal output neurons, main targets in AADC gene therapy, play a principal role in dopamine modulation of motor function in the basal ganglia. Dopamine synthesized in the striatal neurons themselves may more easily stimulate both synaptic and extrasynaptic receptors.

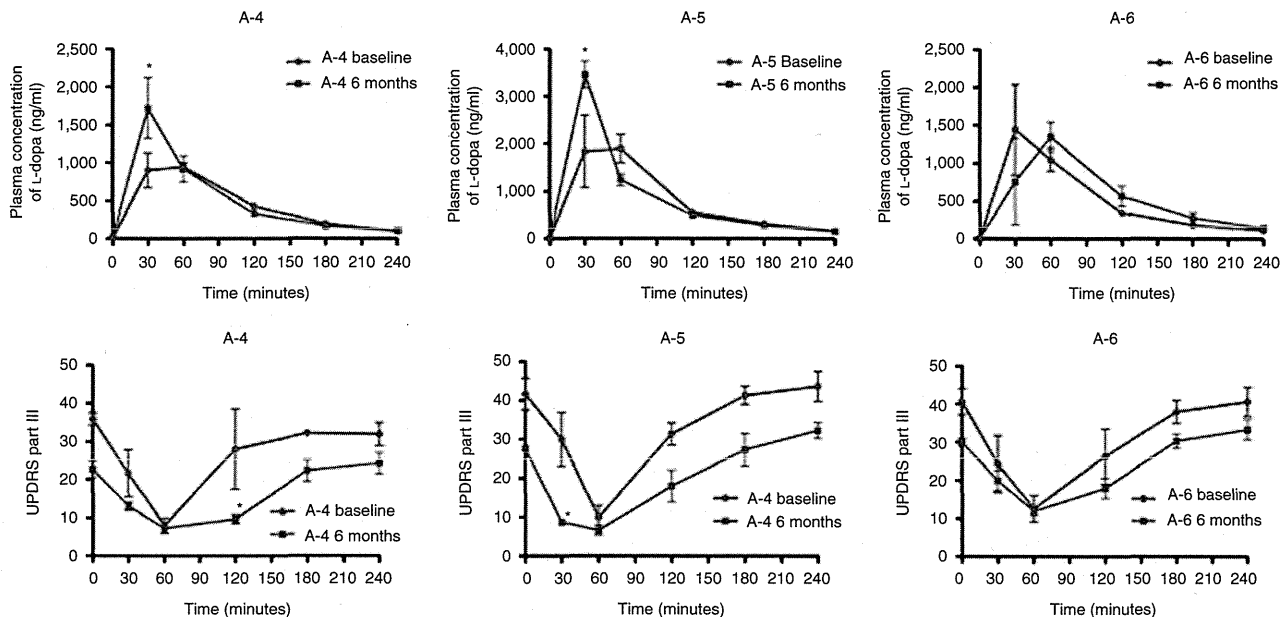


Figure 3 Short-duration response to levodopa. Comparison of short-duration response to levodopa before (blue) and after gene therapy (brown) in three patients (A-4, A-5, and A-6). Patients took 100 mg of levodopa with 25 mg benserazide orally after 20 hours without dopaminergic medication. Values represent means and SE of three trials. Upper panels: plasma levodopa levels; lower panels: Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor scores. \*P < 0.05.

Results of a similar phase I protocol were reported recently for the 10 patients treated with AAV-hAADC-2 (ref. 10). That study used the same vector preparations as this study. The subjects were divided into two groups that received the same or one-third dose of the vector used in this study, respectively. Although the present patients had slightly milder initial symptoms, the patients treated with the same dose of vector in the two studies showed similar improvement in the OFF state and putaminal FMT uptake on PET. These findings provide independent confirmation of the safety, tolerability, and potential efficacy of AADC gene therapy. Future studies focusing on optimal vector dosing and defining the relationship between vector dose and clinical effects are necessary.<sup>21</sup>

In conclusion, these data indicate that AAV vector-mediated gene transfer of AADC is safe and may benefit advanced PD patients.

### MATERIALS AND METHODS

**Study design.** The protocol and consent forms were approved by the institutional review board. The protocol was also reviewed by the committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. A data safety monitoring board reviewed the ongoing study. All subjects reviewed the consent form and provided their written, informed consent.

This 24-week, phase I, open-label study was primarily designed to evaluate the safety and tolerability of intraputamin AAV-hAADC-2 infusion in idiopathic PD. Patients were evaluated preoperatively and monthly postoperatively for 6 months, using multiple measures, including the UPDRS, motor state diaries, the MMSE, the short form of the GDS, and laboratory tests. The UPDRS was done in the practically defined OFF state 12 hours after withdrawal of all antiparkinsonian medications, and in the ON state 1 hour after administration of the usual morning dose of medication. Motor scores for the UPDRS can range from 0 to 56, with higher scores indicating poorer function. Using diaries that separated the day into half-hour segments, the patients recorded their mobility during the 4 days before admission and for another 4 days at 6 months

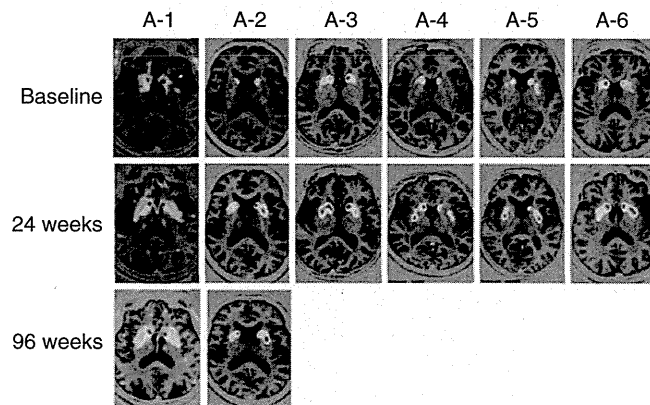


Figure 4 FMT-PET images. Axial images at the level of the putamen are shown before and 24 weeks after gene therapy for all six patients. Increased FMT uptake persisted until 96 weeks in two patients. The 4-week images are not shown because they are similar to the 24-week images. FMT, 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-m-tyrosine; PET, positron emission tomography.

after admission. They were trained to rate their condition as sleeping, immobile, mobile without troublesome dyskinesias, or mobile with troublesome dyskinesias. The total number of hours spent in each of these categories was calculated, and the differences between the baseline and the 6-month scores were compared between the groups.

The short-duration response to levodopa was evaluated in three patients (patients 4–6) at baseline and 6 months after gene transfer; they took 100 mg of levodopa orally with 25 mg benserazide after 20 hours without dopaminergic medication. Motor symptoms based on UPDRS motor (part III) and plasma levodopa concentrations were assessed at baseline and 30 minutes, 1, 2, 3, and 4 hours after levodopa intake.

**Patients.** The main entry criteria were: age 45–75 years; diagnosis of moderate to advanced PD, defined as Hoehn and Yahr Stage IV and UPDRS in the practically defined OFF condition of at least 20; at least

5 years of levodopa therapy; a minimum 8-point improvement in the UPDRS motor score after levodopa intake; and motor complications not satisfactorily controlled with medical therapy. The main exclusion criteria were atypical parkinsonism, dementia (MMSE score <20), and previous neurosurgical treatment for PD.

**Vector and stereotaxic infusion.** The vector used in this trial was a recombinant AAV2 with an expression cassette consisting of a human cytomegalovirus immediate-early promoter, followed by the human growth hormone first intron, complementary DNA of human AADC, and simian virus 40 polyadenylation signal sequence.<sup>3-6</sup> Clinical grade AAV-hAADC-2 was manufactured by Avigen (Alameda, CA) and provided by Genzyme (Boston, MA). The patients received AAV-hAADC-2 *via* bilateral intraputamenal infusions. Two target points were determined in the putamen that were sufficiently separated from each other in dorsolateral directions and identified on a magnetic resonance image. One burr hole was trepanned in each side of the cranial bone, through which the vector was injected into the two target points *via* the two-track insertion route. The vector-containing solution was prepared to a concentration of  $1.5 \times 10^{12}$  vector genome/ml, and 50  $\mu$ l per point of the solution were injected at 1  $\mu$ l/min; each patient received  $3 \times 10^{11}$  vector genome of AAV-hAADC-2.

Neutralizing antibody titers against AAV2 were determined by measuring  $\beta$ -galactosidase activities in HEK293 cells transduced with  $5 \times 10^3$  vector genome/cell of AAV2 vectors expressing  $\beta$ -galactosidase in various dilutions of sera.<sup>22</sup>

**PET.** The AADC expression level in the putamen was assessed on PET imaging with FMT 6 days before surgery and 1 and 6 months after gene transfer. All patients stopped dopaminergic medications 18 hours before PET and took 2.5 mg/kg of carbidopa orally 1 hour before FMT injection. Subsequently, 0.12 mCi/kg of FMT in saline were infused into an antecubital vein, and a 90-minute dynamic acquisition sequence was obtained. The PET and magnetic resonance imaging data were co-registered with a fusion processing program (Syntegra; Philips, Amsterdam, The Netherlands) to produce the fusion images. Radioactivities within volumes of interest drawn in the putamen and occipital lobe were calculated between 80 and 90 minutes after tracer injection. A change in putamenal FMT uptake from baseline to 24 weeks was assessed using the putamenal-occipital ratio of radioactivities.

**Statistical analysis.** Values at baseline and 6 months after gene transfer were compared using Student's *t*-test (paired analyses). A two-sided *P* value <0.05 was taken to indicate significant differences. Two-way analysis of variance with Bonferroni correction of *P* values was used for the short-duration response to levodopa.

#### ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by grants from the Japanese Government: a grant-in-aid from the Research Committee of CNS Degenerative Diseases *via* the MHLW and grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. We thank Hiroshi Ichinose and Toshiharu Nagatsu for their helpful comments, and Naomi Takino, Hitomi Miyauchi, Keiko Ayabe, and Tetsuo Ito for their technical

assistance. We also thank Avigen and Genzyme for providing clinical grade AAV vector.

#### REFERENCES

- Fahn, S (2008). The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* **23** Suppl 3: S497-S508.
- Nagatsu, T and Sawada, M (2007). Biochemistry of postmortem brains in Parkinson's disease: historical overview and future prospects. *J Neural Transm Suppl*: 113-120.
- Bankiewicz, KS, Eberling, JL, Kohutnicka, M, Jagust, W, Pivrotto, P, Bringas, J *et al.* (2000). Convection-enhanced delivery of AAV vector in parkinsonian monkeys; *in vivo* detection of gene expression and restoration of dopaminergic function using pro-drug approach. *Exp Neurol* **164**: 2-14.
- Bankiewicz, KS, Forsayeth, J, Eberling, JL, Sanchez-Pernaute, R, Pivrotto, P, Bringas, J *et al.* (2006). Long-term clinical improvement in MPTP-lesioned primates after gene therapy with AAV-hAADC. *Mol Ther* **14**: 564-570.
- Muramatsu, S, Fujimoto, K, Ikeguchi, K, Shizuma, N, Kawasaki, K, Ono, F *et al.* (2002). Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease by triple transduction of striatal cells with adeno-associated viral vectors expressing dopamine-synthesizing enzymes. *Hum Gene Ther* **13**: 345-354.
- Shen, Y, Muramatsu, S, Ikeguchi, K, Fujimoto, K, Fan, DS, Ogawa, M *et al.* (2000). Triple transduction with adeno-associated virus vectors expressing tyrosine hydroxylase, aromatic-L-amino-acid decarboxylase, and GTP cyclohydrolase I for gene therapy of Parkinson's disease. *Hum Gene Ther* **11**: 1509-1519.
- Nutt, JG (2008). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa. *Mov Disord* **23** Suppl 3: S580-S584.
- Lerich, L, Björklund, T, Breyse, N, Besret, L, Grégoire, MC, Carlsson, T *et al.* (2009). Positron emission tomography imaging demonstrates correlation between behavioral recovery and correction of dopamine neurotransmission after gene therapy. *J Neurosci* **29**: 1544-1553.
- Muramatsu, S, Tsukada, H, Nakano, I and Ozawa, K (2005). Gene therapy for Parkinson's disease using recombinant adeno-associated viral vectors. *Expert Opin Biol Ther* **5**: 663-671.
- Christine, CW, Starr, PA, Larson, PS, Eberling, JL, Jagust, WJ, Hawkins, RA *et al.* (2009). Safety and tolerability of putamenal AADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology* **73**: 1662-1669.
- Eberling, JL, Jagust, WJ, Christine, CW, Starr, P, Larson, P, Bankiewicz, KS *et al.* (2008). Results from a phase I safety trial of hAADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology* **70**: 1980-1983.
- Kaplitt, MG, Feigin, A, Tang, C, Fitzsimons, HL, Mattis, P, Lawlor, PA *et al.* (2007). Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. *Lancet* **369**: 2097-2105.
- Marks, WJ Jr, Ostrem, JL, Verhagen, L, Starr, PA, Larson, PS, Bakay, RA *et al.* (2008). Safety and tolerability of intraputamenal delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial. *Lancet Neurol* **7**: 400-408.
- Ben-Haim, S, Asaad, WF, Gale, JT and Eskandar, EN (2009). Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulation and the introduction of an improved microelectrode design. *Neurosurgery* **64**: 754-62; discussion 762.
- Weaver, FM, Follett, K, Stern, M, Hur, K, Harris, C, Marks, WJ Jr *et al.*; CSP 468 Study Group. (2009). Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* **301**: 63-73.
- Nutt, JG, Carter, JH, Lea, ES and Sexton, GJ (2002). Evolution of the response to levodopa during the first 4 years of therapy. *Ann Neurol* **51**: 686-693.
- Sánchez-Pernaute, R, Harvey-White, J, Cunningham, J and Bankiewicz, KS (2001). Functional effect of adeno-associated virus mediated gene transfer of aromatic L-amino acid decarboxylase into the striatum of 6-OHDA-lesioned rats. *Mol Ther* **4**: 324-330.
- Zappia, M, Oliveri, RL, Bosco, D, Nicoletti, G, Branca, D, Caracciolo, M *et al.* (2000). The long-duration response to L-dopa in the treatment of early PD. *Neurology* **54**: 1910-1915.
- Cersosimo, MG and Benarroch, EE (2008). Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord* **23**: 1065-1075.
- Kitahama, K, Geffard, M, Araneda, S, Arai, R, Ogawa, K, Nagatsu, I *et al.* (2007). Localization of L-DOPA uptake and decarboxylating neuronal structures in the cat brain using dopamine immunohistochemistry. *Brain Res* **1167**: 56-70.
- Forsayeth, JR, Eberling, JL, Sanftner, LM, Zhen, Z, Pivrotto, P, Bringas, J *et al.* (2006). A dose-ranging study of AAV-hAADC therapy in Parkinsonian monkeys. *Mol Ther* **14**: 571-577.
- Ito, T, Yamamoto, S, Hayashi, T, Kodera, M, Mizukami, H, Ozawa, K *et al.* (2009). A convenient enzyme-linked immunosorbent assay for rapid screening of anti-adeno-associated virus neutralizing antibodies. *Ann Clin Biochem* **46**: 508-510.



# 薬物治療のまとめ

坂本 崇 村田 美穂

## ジストニア治療における薬物治療の位置づけ

もともとわが国においては、薬物治療はジストニア治療のほぼ唯一の選択肢であった。そのためか、今から5年ほど前まではジストニア治療の現場で最も多く行われている治療法ということになっていた<sup>1)</sup>。しかしながら、欧米においてはジストニア治療となると第一選択はボツリヌス治療、そして外科治療すなわち深部脳刺激であり、薬物治療の効果はそれに及ぶものではないとされてきている<sup>2)</sup>。この解離は、ボツリヌス神経毒素製剤の厳格な使用制限とそれに伴うボツリヌス治療普及の遅延というわが国の特殊事情によるものと推察されるが、昨今はボツリヌス治療・深部脳刺激に関する研究が進み、また臨床経験の蓄積によって治療成績が向上し、幅広く臨床科医の間にもその知識が普及しつつあることは事実であろう。しかしながら、なおボツリヌス治療・深部脳刺激については一部の施設に集中するきらいもあり、現実的には最もアクセスのしやすい薬物治療に何らかの指針が得られることが望ましい。平成21年度厚生労働省の研究班ではまさにその部分を課題として取り組んでいるが、この先も班研究が継続されることになれば、さらに踏み込んだ指針作成を目指したいと考える。

## 薬物治療の実際

それでは、実際の薬物治療はどのように行われるべきであろうか。

発症5年以内の20歳未満のジストニア患者においては薬物治療の有効率が70%に達するという報告があるが<sup>3)</sup>、

さかもと たかし (独)国立精神・神経医療研究センター病院/  
神経内科医長

むらた みほ 同 部長

20歳以上の患者でも発症から時間が短い場合、軽症の場合には薬物治療が十分に奏効することがある。具体的には、眼瞼痙攣患者の場合、若倉の分類<sup>4)</sup>でいうI(訴えに対応した他覚的所見が得られない)、II(軽瞬・速瞬が不規則または強瞬しかできない)に相当する軽症例においては薬物治療のみで十分な症状改善が得られることが少なくない。

これに比べると痙攣斜頸等のジストニアでの成績は劣っており、早期からのボツリヌス治療が推奨されている<sup>5)</sup>。この場合も、ボツリヌス神経毒素製剤の使用開始までには登録手続きで1週間前後を要することがあるので、特に薬物治療を試したことがない患者の場合には後述の薬剤を(何種類か)試してみるのとは決して悪いことではないと考える。筆者の経験でも、数自体は決して多くはないが、ボツリヌス治療開始までの薬物治療が思いのほか良好な結果をもたらし、最終的にボツリヌス治療は行わずに軽快した例も認められた。

さらに、今後の展開として重要なのは、ボツリヌス治療や外科治療との併用という観点であろう。薬物治療での反応がいま一つであったために、ボツリヌス治療ないし外科治療に「進む」という考え方は治療戦略として当然の選択であるが、だからといって薬物治療が完全に放擲されるわけではないことは強調しておきたい。すなわち、ボツリヌス治療の効果が続いている場合には内服量を減らし、効果が減弱してきたときに増やすといった調整を行うことによって、より有効なコントロールが可能となる。また、外科治療に際しても、特に脳深部刺激の刺激強度調節に応じて適宜薬物の調整を行うことも有用であろう。さらに、副作用等の理由でボツリヌス治療や外科治療の効果が十分に得られない場合もあり、そうしたときに薬物治療の併用を考慮するのは何ら不自然なことではなく、むしろ大いに検討すべき問題である。

## 薬物治療各論

わが国のジストニア薬物治療に関しては1980年代<sup>6)</sup>、2004年<sup>7)</sup>に大規模な調査が行われているが、薬剤のレパトリー自体は大きく変化していない。以下に代表的な薬剤について述べる。なお、現時点でわが国で「ジストニア」に対する保険適用のある薬物は全くない、すなわち全て off-label use となる。

### 1. 抗コリン薬：trihexyphenidyl(アーテン®)

ボツリヌス神経毒素製剤と比較する報告では、平均16.25 mg(4~24 mg)の服用で37.5%の有効率があったとされている。これは薬物治療の成績として最も良好な値であり、文献上唯一ジストニアに対する有効性が示された薬剤となっている<sup>7)</sup>。また、大量投与が分節性・全身性ジストニアに有効であるとも報告されている<sup>8)</sup>。しかしながら少量でも口渇は必発症状であり、緑内障・尿閉のリスクのある患者には原則禁忌である。さらに、認知機能の低下(ぼーっとする、集中力がなくなったといういい方をする人が多い)を訴える患者も多く、本来は最高60~90 mg程度まで使用したいところ、内服増量・継続を断念する理由となってしまう点が残念である。分2~3の定期的な服用が効果的である。

biperiden(アキネトン®)は抗コリン作用が mild で精神科領域で好んで用いられることが多い印象があるが、tri-hexyphenidyl の切れ味には乏しい<sup>9)</sup>。

### 2. Benzodiazepine 系：clonazepam(リボトリール®, ランドセン®), diazepam(セルシン®), etizolam(デパス®)

多くの副作用は眠気・ふらつきで、それも慣れることによって耐えることができるようになるため、最も使いやすい薬とってよいかもしれない。0.5~1.5 mgあたりから開始、3~4.5 mgあたりが平均的な維持量である。筆者は分2~3の定期的な服用に加えて、そのときの症状に応じて生活のリズムに合わせて適宜頓用することを勧めており、好評である。また、眠気の問題に対しては就眠前に睡眠薬として用いることも効果的である。

最近のトピックスとしては zolpidem(マイスリー®)が著効する症例の報告がみられている<sup>10)</sup>。報告例の使用量は50 mgと多量だが、通常の5~10 mgの内服が有効な場合もあり、今後注目に値する。

### 3. GABA 作動薬：baclofen(リオレサル®, ギャバロン®)

いわゆる抗痙縮薬として従来から用いられているが、その効果を疑問視する声も少なくない<sup>11)</sup>。さらに、副作用としての脱力感や眠気が出やすいこともあり、第一選択薬としては見劣りするといわざるを得ない。むしろ二次的な凝りやこぼりやそれに伴う痛みに対して用いるのが適切であろう。

バクロフェンポンプによる痙性対麻痺の管理は注目を集めているところだが、ジストニアに対してもその有効性は報告されている<sup>12)</sup>。全体に小児例での有効性の報告が多い。深部脳刺激の進歩に伴ってその有用性は一步後退している感が否めない。

GABA 作動薬として最近開発されたのが gabapentin(ガバペン®)である。動物モデルのレベルでは有効性を報告するものもあるが<sup>13)</sup>、臨床応用ではむしろジストニアを誘発する例も散見され、注意が必要である。

### 4. そのほかの薬剤

mexiletine の有効性はわが国から報告されており、選択肢の一つとして考慮すべき薬剤といえる<sup>14)</sup>。

L-DOPA はドーパ反応性ジストニアには絶対的な第一選択薬であるが、一般のジストニアの場合無効、むしろ悪化させることがあるので注意を要する<sup>15)</sup>。ドーパミン枯渇薬である tetrabenazine で有効例の報告があり<sup>16)</sup>、ドーパミン拮抗薬の中の perphenazine, tiapride, risperidone にも有効性を認めるとの報告があるが一般的ではない。

## 薬物治療の実際(自験例から)

### 1. セルシン®大量が有効であった体軸性ジストニア

35歳男性。もともと統合失調症で10歳代後半より多量の抗精神病薬を内服している。20歳代半ばから身体の歪みが目立つようになり、当科初診時には体軸の側屈がほぼ

90度に達していた。ボツリヌス治療や外科治療は本人が拒否、セルシン®内服を試すことになった。1日当たり6mgから開始、副作用もなかったため増量していった。24mgの段階で身体が伸ばしやすいつ感じようになり、捻転も軽減がみられた。本人希望でボツリヌス治療を開始、100単位傍脊柱筋へ施注し、側屈が30度前後まで改善している。

## 2. アーテン®は有効だが副作用のため中断せざるを得なかった上肢ジストニア

42歳男性、海外オーケストラでコンサートマスターをしている。楽器を演奏しづらいつ感じ、ドイツの専門医を受診、手指の過屈曲のおこる音楽家のジストニアと診断された。ボツリヌス治療で過度の脱力が生じたために内服治療を開始、リボトリール®は無効だったが、アーテン®4mgで劇的な症状改善がみられ、演奏活動を再開することがで

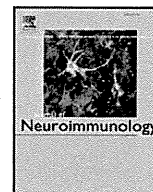
きた。しかしながら、舞台上でぼつとしてしまう、楽譜に集中しづらいつ等の問題があり、アーテン®2mgに減量、以降は1%リドカインの局注を繰り返している。

## 3. リボトリール®で完全に症状の改善した眼瞼痙攣

72歳女性、目がまぶしいと感じて眼科受診するも年齢相応の加齢性変化のみ、眼鏡調整を繰り返したが大きな改善なし。家人のみた新聞記事で眼瞼痙攣のことを知って神経内科受診。強収縮後の開瞼障害は軽度であるが感覚トリック存在、軽度の眼瞼痙攣と診断し、本人希望で2週間後にボツリヌス治療を予約、それまでの間リボトリール®を内服するよう指示した。1週間0.5mgを内服しているときは特に変化なかったが、1mgに増量してからはまぶしさがなくなっている。ボツリヌス治療は中止、3ヵ月ほど定期的な内服を行った後は自己調節とし、現在は外出時のみ0.5mg使用している。

## 文 献

- 1) 日崎高広, 林 明人, 中瀬浩史, 他. わが国におけるジストニア治療の現況. 臨床神経. 2005; 45: 634-42.
- 2) Jankovic J. Treatment of dystonia. Lancet Neurol. 2006; 5: 864-72.
- 3) Greene P, Shale H, Fahn S. Analysis of open-label trials in torsion dystonia using high dosages of anticholinergics and other drugs. Mov Disord. 1988; 3: 46-60.
- 4) 若倉雅登. 日常生活に大きな支障となる眼瞼痙攣—病理と診断, 治療の考え方. あたらしい眼科. 2003; 20: 1.
- 5) Maga R, Marchetti A, Lau H, et al. Treatment algorithm for cervical dystonia. Mov Disord. 2000; 15(suppl 3): 150-1.
- 6) 橋本隆男, 柳澤信夫, 太田節子. ジストニアの薬物治療—全国アンケート調査集計結果. 神経進歩. 1987; 31: 873-83.
- 7) Brans JW, Lindeboom R, Snoek JW, et al. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. Neurology. 1996; 46: 1066-72.
- 8) Balash Y, Giladi N. Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options. Eur J Neurol. 2004; 11: 361-70.
- 9) Oztekin NS, Saygi SS, Dalkara T, et al. High dose anticholinergic therapy (biperiden) in dystonia. Clin Neurol Neurosurg. 1991; 93: 35-7.
- 10) An JY, Kim JS, Kim YI, et al. Successful treatment of the Meige syndrome with oral zolpidem monotherapy. Mov Disord. 2008; 23: 1619-21.
- 11) Greene P. Baclofen in the treatment of dystonia. Clin Neuropharmacol. 1992; 15: 276-88.
- 12) Albright AL, Ferson SS. Intraventricular baclofen for dystonia: techniques and outcomes. J Neurosurg Pediatr. 2009; 3: 11-4.
- 13) Richter A, Löscher W. Gabapentin decreases the severity of dystonia at low doses in a genetic animal model of paroxysmal dystonic choreoathetosis. Eur J Pharmacol. 1999; 369: 335-8.
- 14) Ohara S, Hayashi R, Momoi H, et al. Mexiletine in the treatment of spasmodic torticollis. Mov Disord. 1998; 13: 934-40.
- 15) 瀬川昌也, 瀬川病. 小児科臨床. 2003; 56: 1567-72.
- 16) Jankovic J, Orman J. Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics, and other dyskinesias. Neurology. 1988; 38: 391-4.
- 17) 村田美穂. ジストニアの内科的治療の現状. 神経内科. 2007; 67: 62-5.
- 18) 日崎高広, 梶 龍兒. ジストニアとボツリヌス治療. 改訂第2版. 診断と治療社; 2007.



## LRRK2 is expressed in B-2 but not in B-1 B cells, and downregulated by cellular activation

Makoto Kubo<sup>a</sup>, Yoshiko Kamiya<sup>a</sup>, Ryuichi Nagashima<sup>a</sup>, Tatsunori Maekawa<sup>a</sup>, Koji Eshima<sup>b</sup>, Sadahiro Azuma<sup>c</sup>, Etsuro Ohta<sup>a</sup>, Fumiya Obata<sup>a,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Division of Clinical Immunology, Graduate School of Medical Sciences, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0373, Japan

<sup>b</sup> Department of Immunology, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0373, Japan

<sup>c</sup> Department of Laboratory Animal Science, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0373, Japan

<sup>d</sup> R & D Center for Cell Design, Institute for Regenerative Medicine and Cell Design, Kitasato University School of Allied Health Sciences, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0373, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 19 May 2010

Received in revised form 22 July 2010

Accepted 23 July 2010

#### Keywords:

Leucine-rich repeat kinase 2

B-1 cells

B-2 cells

Parkinson's disease

PARK8

Downregulation

### ABSTRACT

LRRK2, the causal molecule of familial Parkinson's disease, is expressed strongly by one of the B cell subsets, B-2 cells, but not by the other subset, B-1 cells, in the mouse peritoneal cavity, spleen, and peripheral blood. Bone marrow pre-B cells or T cells exhibited little LRRK2 expression. LRRK2 expression was dramatically downregulated upon activation of B-2 cells with various types of stimulation. These results suggest that LRRK2, whose true function has not yet been clarified, may play some important role(s) in the development and function of B cells, particularly the maintenance of B-2 cells in a resting status.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) is the causal molecule of autosomal dominant familial Parkinson's disease, PARK8, which was originally defined in a study of a large Japanese family, the Sagami-hara family (Funayama et al., 2002, 2005; Paisan-Ruiz et al., 2004; Zimprich et al., 2004). LRRK2 is a large complex protein with an approximate molecular mass of 260 kDa and contains multiple domains including the LRR (leucine-rich repeat), ROC (Ras of complex), COR (C-terminal ROC), kinase, and WD40 domains (Meylan and Tschopp, 2005; Paisan-Ruiz et al., 2004; Zimprich et al., 2004). The binding of GTP to the ROC domain, as well as dimer formation, is known to increase the kinase activity of LRRK2 (Deng et al., 2008; Ito et al., 2007; Smith et al., 2006). Although it has been reported that LRRK2 phosphorylates itself (autophosphorylation), and its potential interactors include moesin, eukaryotic initiation factor 4E-binding protein (4E-BP),  $\beta$ -tubulin, and mitogen-activated kinase kinase (MKK) 3, 6, and 7 (Gandhi et al., 2008; Hsu et al., 2010; Imai et al., 2008; Jaleel et al., 2007; West et al., 2007), the true substrate and true function of LRRK2 remain unknown.

\* Corresponding author. Division of Immunology, School of Allied Health Sciences, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0373, Japan. Tel.: +81 42 778 8215; fax: +81 42 778 8075.

E-mail address: [obata@ahs.kitasato-u.ac.jp](mailto:obata@ahs.kitasato-u.ac.jp) (F. Obata).

Analyses of LRRK2 expression in human and rodent brain have demonstrated that LRRK2 is expressed in various regions including the substantia nigra, putamen, cortex, and cerebellum (Higashi et al., 2007a,b; Melrose et al., 2006; Paisan-Ruiz et al., 2004; Simon-Sanchez et al., 2006; Westerlund et al., 2008; Zimprich et al., 2004). It is also known that LRRK2 expression is much higher in the spleen, lung, kidney, and testis than in other organs, including the brain (Biskup et al., 2007; Larsen and Madsen, 2009; Maekawa et al., 2010; Westerlund et al., 2008). In particular, we have recently reported that B cells are the major LRRK2-expressing cell population in mouse spleen (Maekawa et al., 2010). Macrophages express LRRK2 weakly, but T cells show no expression. These results suggest a possibly novel function of LRRK2 in the immune system, especially in B cells.

B cells are the effectors of humoral immunity, and are classified into two subsets, B-1 B cells and B-2 B cells (or simply B-1 cells and B-2 cells, respectively) according to differences in developmental lineage and function (Berland and Wortis, 2002). B-1 cells develop primarily during the fetal stage as well as in the perinatal phase, whereas B-2 cells are produced from bone marrow during postnatal life (Hardy and Hayakawa, 2001; Herzenberg, 2000). B-1 cells are defined by their expression of the pan-T cell surface glycoprotein CD5, and have a CD43<sup>+</sup>, CD23<sup>-</sup>, CD45R<sup>lo</sup>, immunoglobulin (Ig) M<sup>hi</sup>, and IgD<sup>lo</sup> immunophenotype (Berland and Wortis, 2002; Hardy and Hayakawa, 2001). They constitute a substantial fraction of B cells in the peritoneal and pleural cavities, and 5–10% of those in the spleen, but are absent from lymph nodes