

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
希少難治性筋疾患に関する調査研究班 分担研究報告書

中條-西村症候群（NNS）の筋症状の検討

研究協力者：村田 顕也¹⁾

共同研究者：森 めぐみ²⁾

1. 和歌山県立医科大学 教育研究開発センター
2. 和歌山県立医科大学 脳神経内科学講座

研究要旨

中條-西村症候群（NNS）は免疫プロテアソーム B5i サブユニットの遺伝子変異に起因する常染色体潜性の遺伝疾患である。本症は、幼小児期に凍瘡様皮疹で発症し、結節性紅斑様皮疹や周期的発熱を繰り返しながら、拘縮を伴う長く節くれ立った指、顔面・上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する。筋線維内に Rimmed-vacuole や p62 の沈着を認めるなど封入体筋炎（IBM）と病理学的に類似点も多いが、骨格筋病変については不明な点が多い。

PSMB8 の G201V のホモ変異が確認されている NNS5 例（男性 4 例、女性 1 例。年齢 15 歳から 48 歳 全例関節リウマチ治療薬にて加療中）を対象に、①MRI 検査：T1,T2,STIR 法による大腿部と前腕部の検討 ②嚥下造影検査 ③針筋電図 を施行し臨床症状と比較した。筋力は全例手指屈筋で中等度低下していた。筋痛は、気温低下時に紅斑と共に出現し、下肢筋力は筋痛時に大腿四頭筋でわずかに低下していた。MRI(T2,STIR 法)の高信号域は深指屈筋および大腿四頭筋に出現した。その発現パターンは、①筋膜に限局 ②筋膜直下から筋内にかけてびまん性に波及 ③筋内に斑状に存在の3つに分類された。筋内高信号域は血清 CK 値の高低にかかわらず継続的に出現し、出現部位も変動した。嚥下造影検査では嚥下障害を自覚する 1 例でのみ輪状咽頭筋の開大障害を認めた。針筋電図では四肢近位部で脱神経電位を伴わない筋原性変化を確認した。NNS の MRI T2・STIR 像では IBM 同様に深指屈筋と大腿四頭筋に高信号を確認した。CK 値が正常であっても病変が出現し、筋電図でも通常の筋炎パターンを呈さなかったことから MRI での骨格筋内異常所見は細胞浸潤以外の炎症性変化を反映している可能性が示唆された。

A：研究目的

中條-西村症候群（NNS）は免疫プロテアソーム B5i サブユニットの遺伝子変異に起因

する常染色体潜性の遺伝疾患である。これまで和歌山・泉南を中心とした関西と関東・東北から 30 例ほど報告があり本邦の患者数は 100

人未満と想定されている。本症は、幼小児期に凍瘡様皮疹で発症し、結節性紅斑様皮疹や周期的発熱を繰り返しながら、拘縮を伴う長く節くれ立った指、顔面・上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する。筋線維内に Rimmed-vacuole や p62 の沈着を認めるなど封入体筋炎 (IBM) と病理学的に類似点も多いが、骨格筋病変については不明な点が多い。

B：研究方法

PSMB8 の G201V のホモ変異が確認されている NNS5 例 (男性 4 例、女性 1 例。年齢 15 歳から 48 歳 全例関節リウマチ治療薬にて加療中) を対象に、①MRI 検査：T1,T2,STIR 法による大腿部と前腕部の検討 ②嚥下造影検査 ③針筋電図 を施行し臨床症状と比較した。

(倫理面への配慮)

各患者に対し、研究に用いられることを十分に説明を行った。また、発表時には個人情報特定できない形で公開するよう配慮した。

C：研究結果

筋力は全例手指屈筋で中等度低下していた。筋痛は、気温低下時に紅斑と共に出現し、下肢筋力は筋痛時に大腿四頭筋でわずかに低下していた。MRI(T2,STIR 法)の高信号域は深指屈筋および大腿四頭筋に出現した。その発現パターンは、①筋膜に限局 ②筋膜直下から筋内にかけてびまん性に波及 ③筋内に斑状に存在 の3つに分類された。(図1)

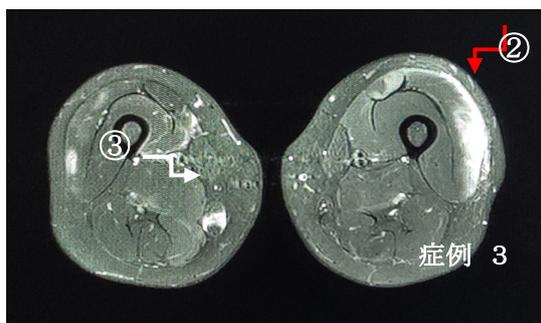
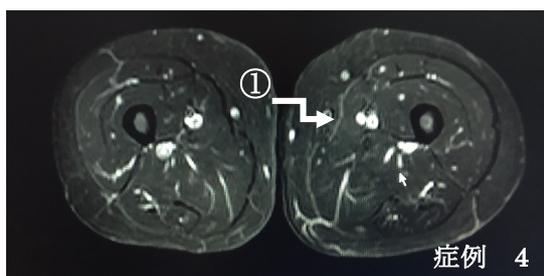
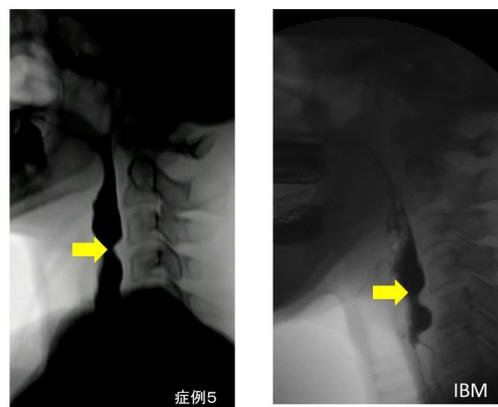


図1 筋MRI STIR 高信号パターン

筋内高信号域は血清CK値の高低にかかわらず継続的に出現し、出現部位も変動した。嚥下造影検査では嚥下障害を自覚する症例5でのみ輪状咽頭筋の開大障害を認めた。(図2、表1) 針筋電図では四肢近位部で脱神経電位を伴わない筋原性変化を確認した。(表2)

筋MRI 所見のまとめ

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
年齢	15歳	48歳	41歳	45歳	39歳(享年)
性別	男性	男性	女性	男性	男性
遺伝子変異	PSMB8のG201Vホモ変異				
発症年齢	3ヶ月	2歳	6ヶ月	2歳	2歳
筋力低下発現年齢	3-4歳	5-6歳	20歳頃	5-6歳	29歳頃
筋力低下部位	手指屈筋	手指屈筋・ 下肢近位部	手指屈筋	手指屈筋	手指屈筋・ 上下肢近位部
筋MRI STIR 高信号パターン	①筋膜限局 ②びまん性 ③斑状				
前腕深指屈筋	②	②	②	なし	②
大腿四頭筋	①③	①②	①②③	①	②(一部脂肪)



両者とも、cricopharyngeal barと食道入口部の開大不全を認めた

図2 嚥下造影検査(症例5)

	症例2	症例3	症例4	症例5
年齢	48歳	41歳	45歳	39歳(享年)
性別	男性	女性	男性	男性
1回目				
検査年齢	46歳	36歳	40歳	39歳
自覚症状	あり	なし	なし	あり
所見	輪状咽頭筋 開大障害 Web形成あり	特記事項なし	特記事項なし	輪状咽頭筋 開大障害 Web形成あり
2回目				
検査年齢		39歳	42歳	
自覚症状		なし	なし	
所見		特記事項なし	輪状咽頭筋 開大障害 Web形成なし	

表1 嚥下造影検査のまとめ

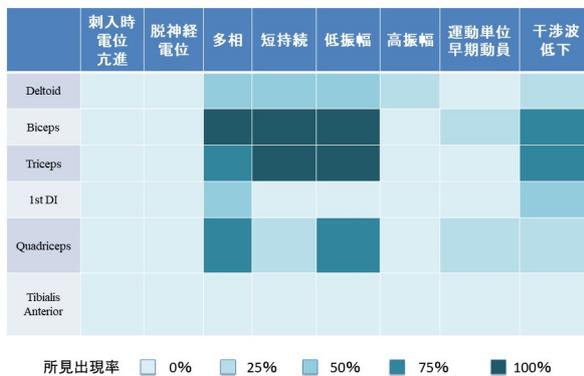


表2 筋電図検査のまとめ

D: 考察

中條-西村症候群 (NNS) は、弛張熱や特徴的な皮疹を伴い、顔面・上肢を中心とした上半身のやせと、拘縮を伴う長く節くれ立った指趾を呈する、常染色体劣性遺伝疾患である。免疫プロテアソーム 65i サブユニットをコードする遺伝子の変異により発症し、プロテアソーム機能不全のためにユビキチン化・酸化蛋白が異常蓄積することで種々の症状を呈すると考えられている。

一方、封入体筋炎 (IBM) は大腿四頭筋と深指屈筋に強い筋力低下、筋萎縮を特徴とする進行性の炎症性筋疾患である。発症原因として炎症、変性、異常蛋白の蓄積、オートファジーやプロテアソーム機能低下など様々な

仮説が提唱されているが、明確な機序はまだ不明である。

NNS と IBM の臨床的には、筋力低下部位が上肢は深指屈筋、下肢は大腿四頭筋に認めるなど共通点が多い。さらに、嚥下障害は、両疾患とも確認され、進行例では、IBM 同様に輪状咽頭筋の開大障害を認める。NNS 進行例の、嚥下造影では、IBM 同様に

cricopharyngeal bar を認める。MRI では、両疾患とも深指屈筋や大腿四頭筋に STIR 高信号の炎症性変化を認めるが、NNS では CK 値が正常化しても継続的に異常所見が継続することが、IBM との相違点であった。さらに、炎症パターンも3つあり、IBM がびまん性に陽性を呈していたことと異なっていた。NNS の針筋電図検査では、上腕二頭筋と三頭筋、大腿四頭筋にて短持続・低振幅の筋原性変化を認めたが、IBM と異なり脱神経電位や刺入時電位の亢進などいわゆる筋炎所見は認められなかった。

NNSとIBMの臨床的特徴

	NNS	IBM
発症年齢	幼少期	>40歳
初発症状	発熱、皮疹・紅斑など	手指屈筋、大腿四頭筋の筋力低下
筋力低下	上肢近位筋、手指屈筋群、 大腿四頭筋 (CK高値で正常あり)	深指屈筋、大腿四頭筋に強い
筋MRI (信号変化)	深指屈筋、大腿四頭筋	深指屈筋、大腿四頭筋
嚥下障害	進行期症例で 食道入口部開大障害	食道入口部開大障害が特徴的
治療	免疫治療(ステロイド、トシリズマブ、MTXなど)	免疫治療 (IVIgなど) 有効例もある

臨床症状の比較

	中條-西村症候群	封入体筋炎
発症年齢	3ヶ月以上	40歳以上
初発症状	凍瘡様紅斑、発疹、発熱、リンパ節腫脹	立ち上がりにくさ、手指筋力低下、嚥下障害
筋萎縮	顔面・上肢に限局	大腿四頭筋・深指屈筋
輪状咽頭筋開大障害	あり	あり
血清CK値(安静時)	正常から1000 IU/L 未満	2000 IU/L を超えない
治療法	ステロイド リウマチ生物学的製剤 (TNF阻害剤薬 など) 炎症所見には著効するが、 筋症状の改善は不明	ステロイド IVIg 筋症状の改善を認める

E : 結論

NNSの MRI T2・STIR像ではIBM同様に深指屈筋と大腿四頭筋に高信号を確認した。CK値が正常であっても病変が出現し、筋電図でも通常の筋炎パターンを呈さなかったことからMRIでの骨格筋内異常所見は細胞浸潤以外の炎症性変化を反映している可能性が示唆された。

F : 健康危険情報

患者に実施したMRIや血液検査などの臨床検査は、いずれも通常診療の範囲で実施した。なお、標本はいずれも過去に既に採取されたものを用いており、本研究による患者への侵襲性はない。

G : 研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1 : 論文発表

1. Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy.

Ayaki T, [Murata K](#), Kanazawa N, Uruha A, Ohmura K, Sugie K, Kasagi S, Li F, Mori M, Nakajima R, Sasai T, Nishino I, Ueno S, Urushitani M, Furukawa F, Ito H,

Takahashi R. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2020 Oct;46(6):579-587. doi: 10.1111/nan.12614.

2. Increased large-scale inter-network connectivity in relation to impulsivity in Parkinson's disease.

Koh J, Kaneoke Y, Donishi T, Ishida T, Sakata M, Hiwatani Y, Nakayama Y, Yasui M, Ishiguchi H, Hironishi M, [Murata KY](#), Terada M, Ito H. *Sci Rep.* 2020 Jul

10;10(1):11418. doi: 10.1038/s41598-020-68266-x. PMID: 32651411

3. 筋炎と遺伝性筋疾患の間 –中條-西村症候群– 森めぐみ、金澤伸雄、村田顕也、伊東秀文
神経治療 37 : 162-165、2020

2 : 学会発表

なし

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

なし

2 : 実用新案登録

なし

3 : その他

なし