

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**

Key Words : Nakajo-Nishimura syndrome, *PSMB8* gene, proteasome-associated autoinflammatory syndromes, lipo-muscular dystrophy

(神経治療 37 : 162-165, 2020)

I. 疾患概念

中條-西村症候群 (Nakajo-Nishimura syndrome : NNS) は1939年に東北帝国大学医学部皮膚科泌尿器科の中條が報告した、血族婚家系の兄妹例に端を発する¹⁾。その後、1950年に和歌山県立医科大学皮膚科泌尿器科の西村らが、血族婚の2家系3症例を同一の疾患として「凍瘡ヲ合併セル続発性肥大性骨膜症」と報告した²⁾。その後も関西地方を中心に、同様の症例が膠原病類似疾患や脂肪筋萎縮症として断続的に報告されてきた。しかしながら患者数が非常に少なく、詳細な病態は不明であった。本疾患は2009年に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究症例分野対象疾患の一つに採択され、それ以降「中條-西村症候群」という病名が公に用いられるようになった。

本邦では、和歌山・大阪府南部を中心とした関西地方と関東・東北地方において約30例の報告がある³⁾。

II. 病態

2011年に、NNSの原因が*PSMB8* (*proteasome subunit β -type 8*) 遺伝子変異による免疫プロテアソーム機能不全であることが明らかとなった⁴⁾。

*PSMB8*遺伝子は、細胞内でタンパク質分解をおこなうプロテアソームの誘導型サブユニットの一つである、 $\beta 5i$ サブユニットをコードしている⁵⁾。NNSでは、*PSMB8* p.G201V変異により $\beta 5i$ のキモトリプシン様活性が著しく低下する。さらに隣接する $\beta 4$ 、 $\beta 6$ サブユニットとの接合面も変化する。これによりプロテアソーム複合体形成不全となり、成熟したプロテアソームが減少する。さらに、 $\beta 1i$ のトリプシン様活

性、 $\beta 2i$ のカパーゼ様活性も大きく低下する⁴⁾。その結果、細胞内にユビキチン化、酸化タンパク質が蓄積し、IL-6やIFN-inducible protein (IP)-10といったサイトカイン・ケモカインの産生が亢進して種々の炎症症状が惹起されると考えられる。

III. 臨床症状

NNSは、幼小児期に特に冬期の四肢や顔面の凍瘡様皮疹で発症することが多い。その後、四肢・体幹の結節性紅斑様皮疹や弛張熱が出現する。眼瞼にヘリオトロープ疹のような紅斑が出現することもある。また、早期から肝脾腫がみられる。

頭部CTやMRIで大脳基底核の石灰化がみられるが、明らかな精神発達遅滞はない。成長に伴い、長く節くれだった指と、顔面・上肢に強い脂肪筋萎縮・やせが目立つようになる。進行すると手指や肘関節の屈曲拘縮をきたす。

筋炎様の症状がみられることがあり、小児期から20代頃より筋力低下や筋萎縮や筋力低下が出現する症例がある。軽度から中等度の血清CK上昇がみられることもあるが、脂肪筋萎縮が進行するとむしろ低下する³⁾。既報告の28例のうち、14例に筋萎縮が認められ、血清CK値が測定された16例中6例で血清CK上昇が認められた³⁾。我々の診療継続中の症例においては、筋力低下は手指屈筋群や大腿四頭筋に目立つ傾向がある。また、同筋群はMRIのT2強調像、脂肪抑制像で高信号を呈する (Fig. 1)。嚥下障害を有する症例における嚥下造影検査では、輪状咽頭筋の開大障害が認められることがある。前述の皮疹や発熱といった炎症所見と筋力低下、血清CK上昇から各種膠原病や皮膚筋炎との鑑別が、筋萎縮や筋力低下の分布から、封入体筋炎との鑑別が必要である。

* Nakajo-Nishimura syndrome, which has both features of myositis and inherited muscular disorders.

** 和歌山県立医科大学脳神経内科 Megumi MORI, Ken-ya MURATA, Hidefumi ITO : Department of Neurology, Wakayama Medical University

*** 和歌山県立医科大学皮膚科 Nobuo KANAZAWA : Department of Dermatology, Wakayama Medical University

**** 和歌山県立医科大学教育研究開発センター Ken-ya MURATA : Center for Educational Research and Development, Wakayama Medical University

http://doi.org/10.15082/jsnt.37.2_162

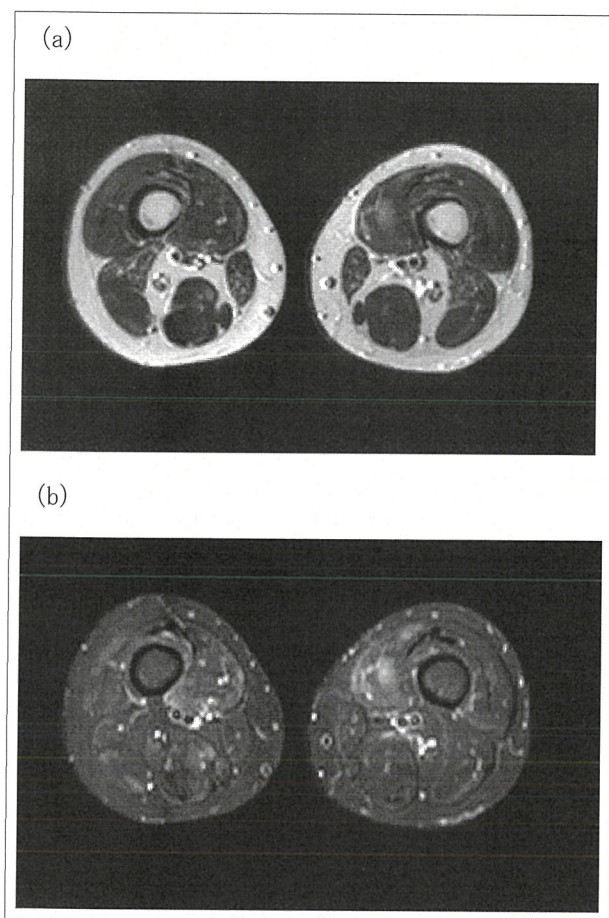


Fig. 1 MRI images of thighs of NNS
 a: Quadriceps showed high intensity in T2-weighted image.
 b: Quadriceps showed high intensity in short TI inversion recovery (STIR) image.

抗核抗体や各種自己抗体が陽性となる症例もあるが、筋炎特異抗体は我々の経験症例では陰性であった。

指定難病の認定基準として使用されている診断基準を **Table 1** に示す⁶⁾。

IV. 病理所見

皮疹からの皮膚生検では、真皮から筋層にリンパ球・組織球を主体とした巣状の炎症細胞浸潤を認め、内皮の増殖を伴う血管障害を伴う⁶⁾。

筋病理では筋線維の壊死再生像や縁取り空胞、間質の炎症細胞浸潤がみられることがある³⁾。免疫染色では、筋線維内に p62 陽性沈着物 (**Fig. 2**) が認められることもある。筋線維の壊死再生変化や縁取り空胞、p62 陽性沈着物は封入体筋炎でもよく認められる病理所見であり、鑑別において注意が必要である。

Table 1 Diagnostic criteria of Nakajo-Nishimura Syndrome

1. 臨床症状
 1. 常染色体劣性遺伝 (血族婚や家族内発症)
 2. 手足の凍瘡様紫紅色斑 (乳幼児期から冬期に出現)
 3. 繰り返す弛張熱 (周期熱) (必発ではない)
 4. 強い浸潤・硬結を伴う紅斑が出没 (環状のこともある)
 5. 進行性の現局性脂肪筋肉萎縮・やせ (顔面・上肢に著明)
 6. 手足の長く節くれだった指、関節拘縮
 7. 肝脾腫
 8. 大脳基底核石灰化

2. *PSMB8* 遺伝子解析

(診断のフローチャート)

1. 臨床症状の5項目以上陽性で他の疾患を除外できる場合に中條-西村症候群と臨床診断し、またこの基準を満たさない場合には臨床的疑いとし、*PSMB8* 遺伝子解析を行う。
2. *PSMB8* 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異があれば、上記5項目以上陽性でなくても診断確定 (Definite)。
3. *PSMB8* 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異がない場合でも、上記5項目以上を認めれば臨床的診断とする (Probable)。

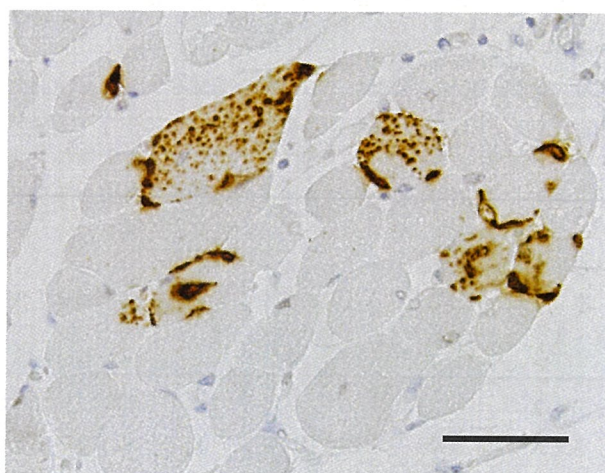


Fig. 2 Immunostaining of tongue muscles of NNS (p62) scale bar: 50µm

V. 予 後

脂肪筋萎縮や関節拘縮により、手指の拘縮や咬合不全が生じることがあり、ADL低下の一因となる。

早期から呼吸障害、嚥下障害が進行し、呼吸不全や誤嚥性肺炎を発症する症例、早期から心機能低下が進行する症例では、30代で早世することもある。心機能、呼吸機能、肝機

能、腎機能などの臓器障害が緩やかに進行する場合は60代で死亡することが多い⁶⁾。

VI. 治 療

確立された治療法はまだない。発熱、皮疹などの炎症症状に対してはステロイド全身投与が有効であるものの、脂肪筋肉萎縮には無効である。本疾患は、幼少時から発熱、皮疹などの炎症症状が出現するため、幼小児期からステロイド全身投与を要することが多い。成長障害、代償性肥満、緑内障、骨粗鬆症などの副作用も伴うため、慎重に投与する必要がある。抗IL-6受容体抗体製剤が有効である可能性があり、NNSに加え、同様の遺伝子変異を有するCANDLE症候群の小児例において、tocilizumab投与が有効であったという報告がある^{7,8)}。近年では、IFN γ シグナルの過剰活性化を抑制するJanus kinase (JAK) 阻害薬が有効との報告もある^{9~11)}。

ま と め

本疾患は以前から報告されていたが、発症地域が限られており、症例数も少なかったため知られていなかった。近年、原因遺伝子の同定、疾患概念確立が進んだことにより、徐々に症例が報告され始めている。しかし依然として、原因不明の自己免疫疾患や筋疾患と誤認され、正確な診断、治療に至っていない症例が存在する可能性がある。早期に診断し治療を開始することにより症状の進行を抑制し、ADLを維持できる可能性がある。

本論文はCOI報告書の提出があり、開示すべき項目はありません。

文 献

- 1) 中條 敦：凍瘡ヲ合併セル続発性肥大性骨骨膜症。皮膚科泌尿器科雑誌 45：77-86, 1939
- 2) 西村長應, 出来利夫, 加藤正一郎ほか：2家族に発生した凍瘡様皮膚病変を併発した続発性肥大性骨骨膜症。皮膚科性病科雑誌 60：136-141, 1950
- 3) 金澤伸雄, 有馬和彦, 井田弘明ほか：中條-西村症候群。日臨免疫会誌 34：388-400, 2011
- 4) Arima K, Kinoshita A, Mishima H et al：Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. Proc Natl Acad Sci 108：14914-14919, 2011
- 5) 村田茂穂：哺乳類におけるプロテアソームの多様性と意義。生化学 80：719-732, 2008
- 6) 金澤伸雄：プロテアソーム関連自己炎症性症候群（中條-西村症候群を中心に）。日臨 76：1777-1784, 2018
- 7) 石川智朗：トシリズマブが有効な中條-西村症候群の小児例。J Visual Dermatol 16：136-137, 2017
- 8) Cavalcante MP, Brunelli J, Miranda C et al：CANDLE syndrome：chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature - a rare case with a novel mutation. Eur J Pediatr 175：735-740, 2016
- 9) Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsay S et al：JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. J Clin Invest 128：3041-3052, 2018
- 10) Boyadzhiev M, Marinov L, Boyadzhiev V et al：Disease course and treatment effects of a JAK inhibitor in a patient with CANDLE syndrome. Pediatric Rheumatology 17：19, 2019
- 11) McDermott A, Jacks J, Kessler M et al：Proteasome-associated autoinflammatory syndromes：advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and management. Int J Dermatol 54：121-129, 2014