

インフラマソームに関連しない状態

CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature)

金澤 伸雄

Key words : CANDLE 症候群, 中條-西村症候群, JMP 症候群, プロテアソーム関連自己炎症性症候群, プロテアソーム

1. 概念・定義

Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) 症候群は, 2010 年にスペインの皮膚科医の Torrelo らによって最初に報告された, 乳幼児期発症の周期的な発熱, 皮疹, 筋炎などの炎症とともに, 進行性の痩せ, 萎縮, 拘縮などの消耗を来す, 特異な劣性遺伝性自己炎症性疾患である¹⁾. 未分化なミエロイド系細胞の浸潤を伴う特徴的な皮膚病理所見から命名され, スイート症候群との鑑別を要する.

世界中から報告があり, 同時期にアメリカから報告された joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia and panniculitis-induced lipodystrophy (JMP) 症候群²⁾, 本邦において「凍瘡を伴う骨骨膜症」などとして 1939 年から断続的に報告されてきた中條-西村症候群 (Nakajo-Nishimura syndrome: NNS)^{3,4)} と同一疾患と考えられている (図 1). JMP 症候群にプロテアソームの誘導型 $\beta 5i$ サブユニットをコードする *PSMB8* (proteasome subunit β -type 8) 遺伝子変異のホモ接合が同定された⁵⁾ のに続き, 3 疾患ともに *PSMB8* などのプロテアソ-

ム関連遺伝子の変異が同定された^{6,7)} ことから, 併せてプロテアソーム関連自己炎症性症候群 (proteasome-associated autoinflammatory syndromes: PRAAS) と呼ばれる⁸⁾. 本邦では, 「中條-西村症候群」として小児慢性特定疾病 19 番, 指定難病 268 番に登録されている.

国際的な遺伝性疾患データベースである Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) においては, 1986 年に Nakajo syndrome が 256040 に登録されていたのに対し, 当初 JMP 症候群と CANDLE 症候群に対して異なる番号が与えられたが, 原因遺伝子変異の同定を受け, 3 疾患をまとめて autoinflammation, lipodystrophy, and dermatosis syndrome (ALDD) と改められ, さらに PRAAS に改められた. 現在では, *PSMB8* 変異によるものが PRAAS1 (OMIM #256040), *POMP* (proteasome maturation protein) 変異によるものが PRAAS2 (OMIM #618048), *PSMB4* あるいは *PSMB9* 変異によるものが PRAAS3 (OMIM #617591) として登録されている.

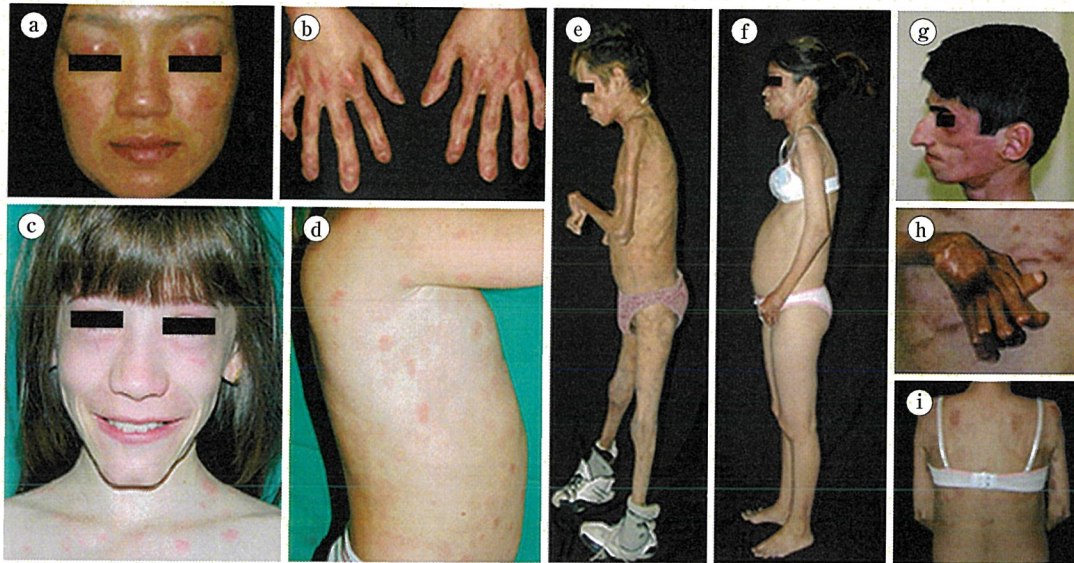


図1 プロテアソーム関連自己炎症性症候群各疾患の代表的な症例の臨床像

a, b: 中條-西村症候群, c, d: CANDLE 症候群, e~i: JMP 症候群.

[a, b: Reprinted with permission; Kanazawa N. Allergol Int 2012; 61: 197-206, c, d: Reprinted with permission; Torrelle et al. J Am Acad Dermatol 2010; 62: 489-495., e~i: Reprinted with permission; Agarwal et al. Am J Hum Genet 2010; 87: 866-872.]

2. 疫 学

ヒスパニックの姉妹例を含むスペインの症例に始まり¹⁾, 脱毛を伴うイスラエルの症例⁹⁾, バングラデシュの姉妹例¹⁰⁾, ブラジルの症例¹¹⁾など世界中から20例ほどの報告がある。ちなみに, JMP 症候群はメキシコとポルトガルの3例²⁾, NNS は本邦と中国からこれまでに30例ほどが報告されている。

3. 病 因

民族によって, *PSMB8* の異なる変異のホモ接合が報告されている。さらに PRAAS として, *PSMB8* の複合ヘテロ変異をもつ症例¹²⁾, *PSMB8* と非誘導型の *PSMA3* や *PSMB4* のダブルヘテロ変異, 誘導型の *PSMB9* と *PSMB4* のダブルヘテロ変異, *PSMB4* 単独の複合ヘテロ変異, 複合体形成に重要なシャペロンである *POMP* 単独のヘテロ変異などさまざまな変異の組み合わせをもった症例も CANDLE/

PRAAS として報告されている¹³⁾。本邦では NNS として, 日本人に固有と考えられる *PSMB8* p.G201V 変異のホモ接合のみ報告されている。

4. 病 態

プロテアソームは細胞内で非リソソーム系タンパク質分解を担う分子複合体であり, ポリユビキチン鎖によってラベルされたタンパク質を選択的に分解することによって, 不要・有害なタンパク質を除去するだけでなく, 細胞周期やシグナル伝達など多彩な細胞機能に関わる。そのうち酵素活性をもつ $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 5$ サブユニットが, 誘導型のより活性の高い $\beta 1i$, $\beta 2i$, $\beta 5i$ に置き換わった免疫プロテアソームは, 免疫担当細胞で恒常的に発現し, 炎症時には体細胞にも誘導され, 効率的にタンパク質を分解し, major histocompatibility complex (MHC) クラス I 提示に有用なペプチドの産生に働く¹⁴⁾。

さまざまなサブユニット遺伝子の変異を示す

CANDLE 症候群においては、酵素活性低下の程度はさまざまだが、ユビキチンの蓄積があり、末梢血の網羅的発現解析から I 型 interferon (IFN) 応答の亢進、すなわち「I 型 IFN 異常」が示されている^{7, 13)}。プロテアソーム機能不全によって I 型 IFN 異常を来すメカニズムは明らかではないが、最近、Janus kinase (JAK) 阻害薬の臨床治験において、I 型 IFN 異常の正常化とともに高い臨床効果が示され、I 型 IFN 異常の病態における役割が明らかとなっている¹⁵⁾。

5. 診断と鑑別診断

診断基準は報告されていない。NNS の診断基準では、常染色体劣性遺伝、凍瘡様皮疹、周期熱、結節性紅斑様皮疹、進行性脂肪筋肉萎縮、関節拘縮(長く節くれだった指)、肝脾腫、大脳基底核石灰化という 8 つの特徴的な臨床検査所見のうち 5 つ以上を基準に NNS を疑って遺伝子解析を行い、*PSMB8* などのプロテアソーム関連遺伝子に疾患関連変異があれば確定 (definite)、変異がなくても他疾患を除外できれば臨床診断例 (probable) とされ、CANDLE 症候群や PRAAS で報告された変異や新規変異が見いだされる可能性も考慮されている。進行性の

脂肪筋肉萎縮が本疾患で必発の最大の特徴であるが、個人差が大きく、乳幼児期には目立たない。むしろ大脳基底核石灰化が臨床診断の決め手になることがあり、積極的な画像検査が求められる。ただ、凍瘡様皮疹と大脳基底核石灰化は家族性凍瘡様ループスとエカルディ・グティエール症候群の特徴でもあり、鑑別には神経精神症状を確認し、遺伝子解析を行う。

6. 治療と予後

ステロイド全身投与は発熱、皮疹などの炎症の軽減には有効だが、減量によって容易に再燃し、また脂肪筋肉萎縮には無効である。むしろ幼小児期からのステロイド全身長期投与は弊害も多く、慎重な投与が必要である。メトトレキサートや抗 IL-6 受容体抗体製剤の有効性も報告されているが、効果は限定的である。JAK1/2 阻害薬のバリシチニブのグローバル治験において 10 例の患者に 3 年間投与された結果、5 例が寛解に至ったと報告されている¹⁵⁾。

小児期に亡くなる症例もあるが、多くは成人後急速に脂肪筋肉萎縮が進行し、QOL が低下する。心肺のほか、肝臓などの障害が緩やかに進むが、早期から拘束性呼吸障害や心機能低下を来して突然死する例もある。

文 献

- 1) Torrelo A, et al: Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. *J Am Acad Dermatol* **62**: 489-495, 2010.
- 2) Garg A, et al: An autosomal recessive syndrome of joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* **95**: E58-63, 2010.
- 3) 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.
- 4) 西村長應, 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.
- 5) Agarwal AK, et al: *PSMB8* encoding the $\beta 5i$ proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. *Am J Hum Genet* **87**: 866-872, 2010.
- 6) Arima K, 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 USA* **108**: 14914-14919, 2011.
- 7) Liu Y, et al: Mutations in proteasome subunit β type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum* **64**: 895-907, 2012.

- 8) McDermott A, et al: Proteasome-associated autoinflammatory syndromes: advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and management. *Int J Dermatol* **54**: 121-129, 2015.
 - 9) Ramot Y, et al: Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome: a case report. *Pediatr Dermatol* **28**: 538-541, 2011.
 - 10) Kluk J, et al: Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome: a report of a novel mutation and review of the literature. *Br J Dermatol* **170**: 215-217, 2014.
 - 11) Cavalcante MP, 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.
 - 12) McDermott A, et al: A case of proteasome-associated auto-inflammatory syndrome with compound heterozygous mutations. *J Am Acad Dermatol* **69**: e29-32, 2013.
 - 13) Brehm A, et al: Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest* **125**: 4196-4211, 2015.
 - 14) Sanchez GAM, et al: JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest* **128**: 3041-3052, 2018.
 - 15) 村田茂穂：プロテアソームの多様性と機能制御. *実験医学* **29**: 1863-1867, 2011.
-