

関節拘縮，結節性紅斑，高 γ -グロブリン血症
を伴う常染色体劣性遺伝形式を示す
脂肪筋萎縮症

—新しい症候群の提唱—

国立療養所西小千谷病院神経内科

田中正美

Hereditary Lipo-muscular Atrophy with Joint Contracture,
Skin Eruptions and Hyper- γ -Globulinemia
— A New Syndrome —

Masami TANAKA

*Department of Neurology, National Sanatorium,
Nishi-Ojiya Hospital, Ojiya, Japan*

Two siblings with decreased subcutaneous adipose tissue, muscular atrophy, joint contractures, recurrent skin eruptions and hyper- γ -globulinemia are reported. Patients showed reduced natural killer cell activity. The skin eruptions disappeared with prednisolone therapy. The clinical symptoms of these patients share some features with partial lipodystrophy but our patients are considered to be distinct from partial lipodystrophy since muscular atrophy, joint contractures and recurrent skin eruptions have not been found in patients with partial lipodystrophy. Other Japanese nineteen patients with similar clinical manifestations have been reported. We propose that these patients show a distinct clinical entity.

Key words: lipodystrophy, eruption, hyper- γ -globulinemia, natural killer,
muscular atrophy

リポジストロフィー，発疹，高 γ -グロブリン血症，ナチュラルキラー，筋萎縮

Reprint requests to: Masami TANAKA,
Department of Neurology, Brain Research
Institute, Niigata University, Niigata 951,
JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町754番地
新潟大学脳研究所神経内科

田中正美

はじめに

1984年、山田らによりリポリジストロフィーに類似した皮下脂肪喪失、同部位の筋萎縮、関節拘縮、紅斑様皮疹を呈する常染色体劣性遺伝疾患が報告された¹⁾。その後、佐久間および著者らにより主に皮膚科領域で報告されてきた類似疾患があることが発見された²⁾。しかし、本症の名称は統一されておらず、表1に示すように多彩な名称で呼ばれているが³⁾⁻¹³⁾、名称が必ずしも疾患の本質を的確に表現しているとは言い難い。そこで、本稿では本邦で報告されてきた症例をまとめ、「関節拘縮、結節性紅斑、高 γ -グロブリン血症を伴う常染色体劣性遺伝形式を示す脂肪筋萎縮症」(Hereditary lipo-muscular atrophy with joint contracture, skin eruptions and hyper γ -globulinemia)として新しい症候群を提唱したい。

自験の姉弟はすでに山田らにより報告されているが¹⁾、当院転院後の所見も含めて紹介する。

表1 本症候群として従来報告されてきた名称

1. 凍瘡ヲ合併セル続発性肥大性骨骨膜症³⁾⁴⁾⁵⁾
2. 皮膚症状を伴う Osteoarthropathie hypertrophique pneumonique (Piere-Marie)⁶⁾
3. 紅斑性皮疹と肥大性骨骨膜症を合併せる症候群⁷⁾
4. 特異な皮疹を伴った Marie-Bamberger 氏病様症例⁸⁾
5. Progressive (partial) lipodystrophy⁹⁾
6. Partial lipodystrophy に指趾の変形、皮膚筋炎様皮疹を認め、広汎な基底核石灰化と免疫異常、知能指数の低下を伴った症例¹⁰⁾
7. Partial lipodystrophy に酷似した外観を呈し、凍瘡様皮疹、長く節くれだつた指、基底核石灰化を伴い、炎症反応陽性を示す遺伝性疾患¹¹⁾
8. 基底核石灰化を伴いリポリジストロフィーに酷似した遺伝性炎症性疾患¹²⁾
9. A syndrome with nodular erythema, elongated and thickened fingers, and emaciation¹³⁾

症 例

症例1: 47歳, 男性 (両親は血族結婚, 症例2の弟)
 現病歴: 幼小児期は正常であった。12歳, 全身の関節痛および手指拘縮が出現した。その後, 上半身の痩せが出現し, 次いで下肢の脂肪が減少し, 24歳時には発熱を伴う反復性の皮疹が出現するようになった。35歳頃より下肢筋力低下により歩行が困難になってきた。41歳, 新潟大学医学部附属病院神経内科に入院した。

現症: 腹部の一部を除いた全身の皮下脂肪の減少があり, 巨舌, 紅斑様皮疹, 不整脈, 肝腫大, 手指および足趾関節拘縮が認められた。

神経学的には, IQ は60以下, 脳神経には異常はないが, 全身の筋萎縮と近位部に軽度の筋力低下があり, 深部反射は低下, 両側 Babinski 反射が陽性であった。知覚障害はなかった。

検査所見: 赤沈亢進, ポリクローナルな高 γ -グロブリン血症があり, IgG および IgA が高値を示した。心電図では心室性期外収縮と ST 低下を認め, 50g 糖負荷試験では糖尿病型を示した。脳 CT では基底核の石灰化が認められた。

経過: 皮疹はプレドニゾン 20mg/日投与で消失したが, 皮下脂肪や筋萎縮の改善には効果がなかった。44歳には, 筋力低下のため歩行不能となり, 心不全により47歳で死亡した。

症例2: 51歳, 女性

現病歴: 6歳頃より, 手指変形, 上半身の進行性の皮

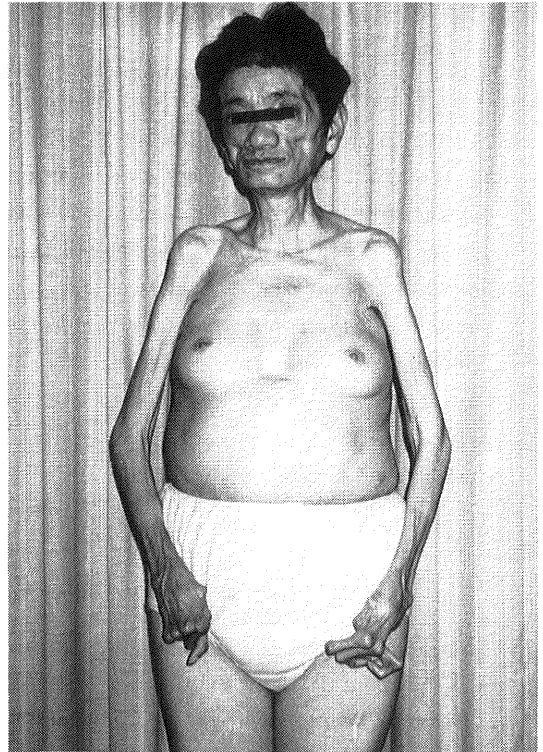


図1 症例2の全身像

顔面と上肢の皮下脂肪の減少が著明であるが, 腹部から大腿にかけてはむしろ脂肪の沈着が著しい。

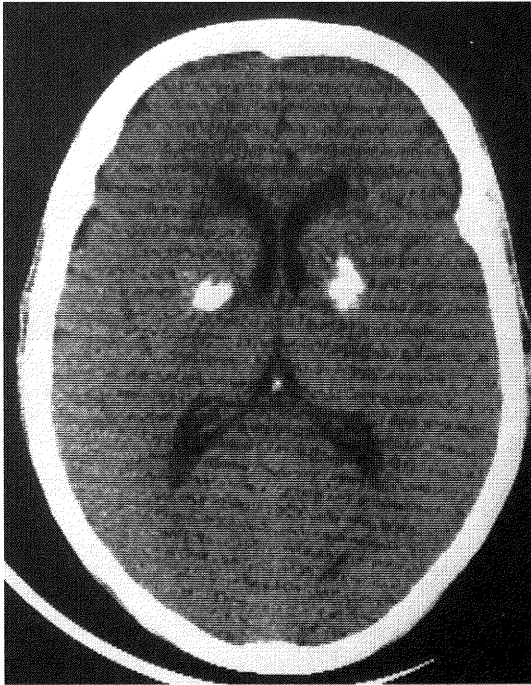
下脂肪減少が出現した。皮下脂肪の減少や筋萎縮は進行性を経過したが、20歳代では現在の状態に近くなり、最近25年ほどは症状はほぼ不変である。また、症例1と同様に、初発の時期は不明であるが顔面や上半身に発熱を伴う紅斑が出没している。

1982年(43歳)以降、西小千谷病院で経過観察をしている。

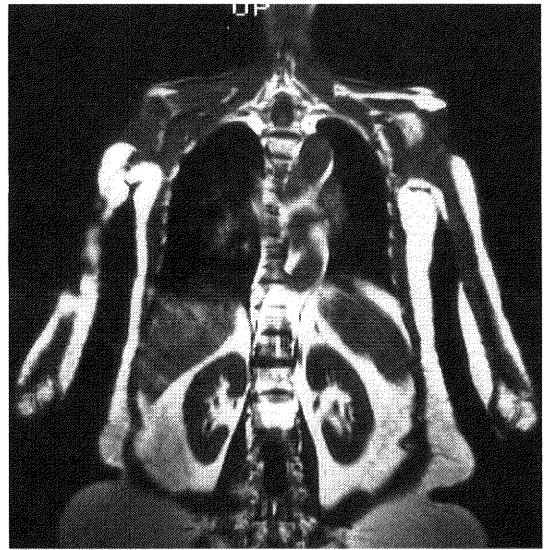
現症：顔面と上肢および下腿の皮下脂肪減少が認められるが、腹部・でん部・大腿ではむしろ脂肪の沈着が著明である(図1)。その他、巨舌、肝腫大、プレドニゾンに反応する皮疹および関節拘縮が認められた(図1)。

神経学的には、知能低下、深部反射減弱、両側 Babinski 反射陽性、顔面と上肢および下腿の筋萎縮が認められた。

検査所見：赤沈亢進、高 γ -グロブリン血症があり、IgG および IgA が高値を示した。糖負荷試験では境界型を示し、心電図では ST 低下が認められた。CT では基底核石灰化を示した。MRI では、T1 強調画像で頸部・肩・両上肢の皮下脂肪の減少が認められるが、腹部



(A)



(B)

図2 症例2のCT(A)およびMRI(B)所見

頭部CTでは基底核の石灰化が認められた。上半身のMRIではT1強調画像で上半身の皮下脂肪は減少しているが、腹部や腹腔の脂肪はむしろ増加していることが認められた。

表2 自験例のまとめ

1. 血族結婚および同胞発症から示唆される常染色体劣性遺伝
2. 皮下脂肪の喪失と同部位の筋萎縮
3. 四肢遠位部の関節の拘縮
4. ステロイド反応性皮疹
5. 知能発育不全
6. 巨舌
7. 肝腫大
8. 両側 Babinski 反射陽性
9. 赤沈亢進、高 γ -グロブリン血症、NK 活性の著明な低下
10. 大脳基底核の石灰化
11. 心電図異常

および腹腔の脂肪はむしろ増加していた(図2)。

経過：プレドニゾン 5mg 連日投与まで減量可能であったが、隔日投与に変更後、結節性紅斑が上腕、頸・胸・腹部に出現した。

免疫学的検査：症例1、2とも補体は正常で、マントウ反応は陰性、ヒツジ赤血球ロゼット形成細胞(T細胞)やIgG Fc 受容体陽性T細胞(T_{γ} 細胞)は正常であった。NK活性はいずれの患者も著明に低下していた²⁾。症例2でしか測定できなかったが、HLAはAw33, B44,

DRw8, DRw52, DQw1 で, FACS によるリンパ球サブセットは, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺, CD57⁺, CD16⁺, CD4⁺4B4⁺, CD4⁺2H4⁺ 陽性細胞のいずれも著明な変化はなかった。

表 2 に自験例のまとめを示す。

本邦報告例について

本邦で報告されている類似19例もふくめて表 3 にまとめた。調べた限り諸外国での報告はない。男女比は11対10でほぼ等しい。初発年齢は2カ月から23歳で, 16例では6歳以下で発症している。3例で血族結婚はないが, 17例で血族結婚が認められており, 常染色体劣性遺伝が示唆される。表 3 に示すように, 記載の不十分な報告が多いが, 自験例として提示した2例が本症候群の特徴をよく表している。脂肪筋萎縮・関節拘縮・結節性紅斑を中核症状とし, 時に知能発育不全¹⁾⁴⁾¹²⁾や基底核石灰

化¹⁰⁾¹²⁾, 肝脾腫¹⁾³⁾¹⁰⁾, 心室性期外収縮, 右脚ブロック, ST 低下といった心電図異常¹⁾⁵⁾¹⁰⁾を伴う。皮下脂肪の減少は, 顔面, 上肢, 体幹上部, 足指に限局して見られることが多い。関節拘縮は大関節ではなく, 手指や足趾の関節に認められる¹⁾⁵⁾⁸⁾¹⁰⁾。検査所見としては, 赤沈亢進や高 γ -グロブリン血症がほとんどの患者で認められる。自験例では NK 細胞活性の低下が認められたが²⁾, NK 細胞は免疫グロブリン産生を抑制するので¹⁴⁾, 高 γ -グロブリン血症はこのためかもしれない。5例でプレドニゾロンが投与されており, 結節性紅斑には有効である⁵⁾¹⁰⁾¹²⁾。自験例では, 長期間プレドニゾロン 5mg 連日投与で皮疹の出現は抑制されていたが, 隔日投与に減量2カ月後に結節性紅斑が出現した。このことは, 5mgでも充分抗炎症効果があり得ることを示している。本症候群を診断する上で重要な特徴をまとめると表 4 のようになる。

表 3 本邦報告例のまとめ

報告者	性	年齢	初発年齢	結核血婚	脂肪筋萎縮	筋萎縮	関節拘縮	結節性紅斑	知能低下	赤沈亢進	高 γ グロブリン血症	基底核石灰化
中條 ³⁾	男女	10 7M	2 6M	+		+		+		+	+	
西村 ⁴⁾	女	18	5	+	+	+		+	+	+	+	
	女男	12 9	2 4	+	+	+		+	+	+	+	
黒田 ⁶⁾	女	23						+				
坂本 ⁷⁾	男	5	2	+	+	+		+		+	+	
橋本 ⁸⁾	男	7	5	+	+	+	+	+		+	+	
喜多野 ⁵⁾	男	37	1	+	+	+	+	+		+	+	
	男男	7 32	3M 4	+	+	+	+	+		+	+	+
堀越 ¹⁰⁾	女	38	1	-	+	-	+	+		+	+	
遠藤 ⁹⁾	女	22	8	+	+	+		+		+	+	
Kitano ¹³⁾	男	5	2M	-	+	+		+		+	-	
杉野 ¹¹⁾	女	6	6M	+	+	+	+			+	+	+
	男	13	3	-	+	+	+	+		+	+	+
	女男	18 17	6M 6M	+	+	+	+	+		+	+	+
林 ¹²⁾	男	32	23	+	+		-	+	+	+	+	
自験例 ^{1), 2)}	男	47	12	+	+	+	+	+	-	+	+	+
	女	51	6	+	+	+	+	+	+	+	+	+

記載のない項目は空欄にしてある。

報告者名の肩番号は引用文献の番号を示す。

*: 各症例での具体的な記述がないが, これら4例のまとめとして, これらの症例を特徴としており, 多くの患者で陽性と思われる。

表 4 本症候群の診断上の要点

1. 多くは幼少期に発症し，常染色体劣性遺伝が示唆される．孤発例もありうる．性差はない．
2. 徐々に進行する顔面及び上肢優位の脂肪筋萎縮を呈し，脂肪と筋萎縮の分布は一致する．
3. 四肢遠位部の関節拘縮
4. 発熱や疼痛を伴い，プレドニゾロンに反応する結節性紅斑
5. 赤沈亢進，高 γ -グロブリン血症

表 5 皮下脂肪の減少する病態 (Fleischmajor および Matus による¹⁵⁾)

1. Total lipodystrophy
2. Partial lipodystrophy
3. Insulin fat atrophy
4. Acquired deep atrophy of skin
5. Panatropy of Gowers
6. Facial hemiatrophy

鑑別診断

脂肪組織の消失を特徴とする疾患として，リポジストロフィーがある．表 5 に皮下脂肪が減少する病態の分類を示す¹⁵⁾．部分的に皮下脂肪が減少する場合，partial lipodystrophy と呼ぶが，シェーグレン症候群¹⁶⁾，全身性エリテマトーデス¹⁷⁾，重症筋無力症¹⁸⁾，強皮症¹⁹⁾あるいは Goodpasture 症候群²⁰⁾などの自己免疫疾患を合併することがある．しかし，本症候群のような多彩な症状を合併することはない．Weber-Christian 病は relapsing febrile nonsuppurative nodular panniculitis と呼ばれ²¹⁾，時に筋炎を合併することがある²²⁾が，皮下結節が特に下肢に出現するのが特徴で，過半数で関節痛や関節炎が出現する．本症候群の特徴である結節性紅斑や関節拘縮はみられない．組織像は lobular panniculitis を示し，脂肪を含むマクロファージが多数認められ，形態学的にも異なる疾患と考えられる．

本症候群の病因は不明であるが，紅斑部の皮膚では汗腺や血管周囲で細胞浸潤があり¹⁾⁵⁾⁸⁾¹⁰⁾¹³⁾，血管内皮細胞の過形成⁵⁾²³⁾とそれによる血管閉塞像⁷⁾¹³⁾²³⁾，あるいは血管内皮細胞の変性像²³⁾が認められている．これらの所見を血管炎と記載している著者⁵⁾もいる．プレドニゾロンが皮膚症状に効果があることから，血管壁を場とした自己免疫疾患と考えられ，今後の研究の進展が期待される．

参考文献

- 1) 山田 茂，豊島 至，森 茂，椿 忠雄：筋萎縮，皮疹，関節拘縮変形を伴う Lipodystrophy 症に類似する姉弟例．臨床神経，24：703～710，1984．
- 2) 佐久間かおり，田中正美，大野 司，宮武 正，青柳愛孝：著明な NK 活性の減少が認められたリポジストロフィーの姉弟例．神経内科，24：415～416，1986．
- 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，出来利夫，加藤正一郎：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) 喜多野征夫：凍瘡を合併せる続発性肥大性骨骨膜症（仮称）．臨皮，29：867～873，1975．
- 6) 黒田和夫：皮膚症状を伴う Osteoarthropathie hypertrophiant pneumonique (Piere-Marie) の 1 例．皮膚科性病科雑誌，63：332，1953．
- 7) 坂本邦樹，巽 裕彦：紅斑性皮疹と肥大性骨骨膜症を合併せる症候群．皮膚と泌尿，20：137～141，1958．
- 8) 橋本誠一：特異な皮疹を伴った Marie-Bamberger 氏病様症例．皮膚，1：105～111，1959．
- 9) 遠藤安行，三浦 亮：Progressive (partial) lipodystrophy の 1 例．日内会誌，69：554～560，1980．
- 10) 堀越 昶，岩淵 定，飯塚芳一，萩原照久，天木一太：Partial lipodystrophy に指趾の変形，皮膚筋炎様皮疹を認め，広汎な基底核石灰化と免疫異常，知能指数の低下を伴った症例．臨床神経，20：173～180，1980．
- 11) 杉野禮俊，小池通夫，月野隆一，紀平省吾，三谷育子，児玉貞介：partial lipodystrophy に酷似した外観を呈し，凍瘡様皮疹，長く節くれだつた指，基底核石灰化を伴い，炎症反応陽性を示す遺伝性疾患の 4 小児例．日小会誌，90：727，1986．
- 12) 林 優子，白石泰資，谷 淳吉，野村一郎，脇口宏，倉繁隆信：基底核石灰化を伴いリポジストロフィーに酷似した遺伝性炎症性疾患の 1 例—臨床免疫学的検討—．小児科診療，52：561～565，1989．
- 13) Kitano, Y., Matsunaga, E., Morimoto, T., Okada, N. and Sano, S.: A syndrome with nodular erythema, elongated and thickened fingers, and emaciation. Arch. Dermatol., 121:

- 1053~1056, 1985.
- 14) **Abbruzzo, L.V. and Rowley, D.A.:** Homeostasis of the antibody response: Immunoregulation by NK cells. *Science*, **222**: 581~585, 1983.
- 15) **Fieischmajer, R. and Matus, N.R.:** Diseases of the subcutaneous tissue. In *Dermatology*, Second edition, (ed. by Moschella, S.L. and Hurley, H.J.), W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1985, pp 1169~1181.
- 16) **Ipp, M.M., Howard, N.J., Tervo, R.C. and Gelfand, E.W.:** Sicca syndrome and total lipodystrophy. A case in a fifteen-year-old female patient. *Ann. Intern. Med.*, **85**: 443~446, 1976.
- 17) **Jasin, H.E.:** Systemic lupus erythematosus, partial lipodystrophy and hypocomplementemia. *J. Rheumatol.*, **6**: 43~50, 1979.
- 18) **Arai, M., Tanaka, M., Miyatake, T. and Morisita, M.:** Myasthenia gravis associated with lipodystrophy. *Jap. J. Med.*, **24**: 50~52, 1985.
- 19) **Hall, S.W., Gillespie, J.J. and Teneczynski, T.F.:** Generalized lipodystrophy, scleroderma, and Hodgkin's disease. *Arch. Intern. Med.*, **138**: 1303~1304, 1978.
- 20) **Blake, D.R., Rashid, H., McHugh, M. and Morley, A.R.:** A possible association of partial lipodystrophy with anti-GBM nephritis (Goodpasture's syndrome). *Postgrad. Med. J.*, **56**: 137~139, 1980.
- 21) **Panush, R.S., Yonker, R.A., Dlesk, A., Longley, S. and Caldwell, J.R.:** Weber-Christian disease. Analysis of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, **64**: 181~191, 1985.
- 22) 古藤英明, 吉田亮一, 佐藤豊明, 二宮嵩寛, 伊東亨: Weber-Christian 病, 高脂血症を合併した dermatomyositis の一症例. *臨床神経*, **20**: 107~112, 1980.
- 23) **Oyanagi, K., Sasaki, K., Ohama, E., Ikuta, F., Kawakami, A., Miyatani, N., Miyatake, T. and Yamada, S.:** An autopsy case of a syndrome with muscular atrophy, decreased subcutaneous fat, skin eruption and hyper γ -globulinemia: peculiar vascular changes and muscle fiber degeneration. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **73**: 313~319, 1987.
-