

表 1 ウェルナー症候群 10 症例の臨床所見

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
性別	男	男	男	女	女	女	男	女	男	女
年齢(歳)	42	31	48	48	42	48	40	34	33	42
身長(cm)	160	171	143	145	149	143	161	145	171	141
体重(kg)	52	53	32	34	36	34	54	30	48	31
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	20.3	18.1	15.6	16.2	16.2	16.6	20.8	14.3	16.4	15.6
皮膚萎縮・角化・潰瘍	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
四肢の筋・脂肪組織の萎縮	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
白髪・禿頭	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
高調性嘔声	○	○	○			○	○		○	○
若年性白内障	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
軟部組織石灰化	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

表 2 ウェルナー症候群 10 症例の検査所見

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
AST(mU/mL)	104	30	65	65	45	154	96	49	27	41
ALT(mU/mL)	172	90	67	125	73	163	172	127	64	50
総ビリルビン(mg/dL)	0.4	0.5	0.4	0.5	0.8	0.5	0.7	0.5	0.8	0.5
空腹時血糖(mg/dL)	137	192	100	105	97	100	99	240	89	267
75gOGTT 負荷後 2 時間血糖		302	142		121	402	156	432		205
空腹時 IRI( $\mu$ U/mL)	70	14	8	16	14	28	20	24	33	14
75gOGTT 負荷後 2 時間 IRI		98	68		145	210	220	98		89
空腹時 C ペプチド(ng/mL)	12.6	8.4								
内臓脂肪面積(V: cm <sup>2</sup> )	75	134				96	175			
皮下脂肪面積(S: cm <sup>2</sup> )	29	150				43	118			
V/S 比	2.6	0.9				2.2	1.5			

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

Werner 症候群における内分泌ホルモン

研究分担者 葛谷雅文 名古屋大学大学院医学系研究科(老年科学)

**研究要旨** 今年度は Werner 症候群の内分泌腺機能についての文献的考察を行った。分泌負荷試験では刺激による成長ホルモンならびにプロラクチンの分泌が Werner 症候群患者では低下しているとの報告が多い。一方、Werner 症候群患者でテストステロンは低値を示すが、黄体刺激ホルモン、卵胞(濾胞)刺激ホルモンは男性女性とも高値を示す。対照と比較し Werner 症候群患者のサイロキシン値は有意な差を認めないがトリヨードサイロニンが低値であるとの報告がある。一方副腎皮質ホルモンは一般的には Werner 症候群患者では基礎値は対照と相違がないが、ACTH 刺激による反応は高齢者と同様に低下しているとの報告がある。

はじめに

Werner 症候群は諸外国に比較し、日本人に比較的多いと言われる遺伝病(常染色体性劣性遺伝)であり、多くの臓器で加齢に伴う現象が早期に認められる、早老症の一つである。日本にはおよそ 2000-3000 名の患者が存在すると言われているが、近年正確な同症候群の実態調査が実施されていないため、詳細は不明である。

Werner 症候群は 20 歳前後より、白髪、脱毛、両側性白内障、皮膚の萎縮と難治性潰瘍、糖尿病、早発性動脈硬化など様々な老化徴候が出現し、がんや冠動脈疾患により中年以降に死亡する例が多いと言われる。

さらに、Werner 症候群の特徴的な症候に性腺機能低下が挙げられている。厚生省特定疾患調査研究班(ホルモン受容機構異常調査研究班)によるウェルナー症候群の診断の手引きにも、International Registry of Werner

Syndrome Diagnostic Criteria にも挙げられている。<sup>1)</sup> 今回、国内外の文献を参考にし、Werner 症候群における性腺を始めとする内分泌腺、機能に関して考察する。

Werner 症候群と下垂体機能

Imuraらは日本人の Werner 症候群の患者 102 名を対象に貴重な内分泌検査の結果を報告している。<sup>2)</sup> インスリンやアルギニンによる成長ホルモン分泌負荷試験の結果は対照の高齢者に比較し分泌低下を認める割合が多かった(インスリン負荷:73.7% vs 10.0%; アルギニン負荷:42.1% vs 8.5%)(表1)。一方、TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) 負荷試験によるプロラクチンの反応は対照の高齢者と低下している割合は同様(12.5% vs 18.0%)であったが、TSH (thyroid stimulating hormone) の産生の低下している割合は高齢者に比較しむしろ少なかった(10.7% vs 24.2%)。ACTH

(adrenocorticotrophic hormone) 負荷によるコルチゾールの反応、さらにはメトピロン負荷による ACTH の反応は特に低下している対象はいなかった。<sup>2)</sup> 成長ホルモンの負荷テストによる低分泌はその他にも多く報告されている。

3-5)

Imura らの報告によると黄体刺激ホルモン (Lutenizing hormone:LH) は男女とも Werner 症候群の患者では各年代の対象と比較すると高い値を示している。同様に卵胞 (濾胞) 刺激ホルモン (Follicle stimulating hormone:FSH) も同様に Werner 症候群患者では男女とも同年代の健常者と比較し高い値をとる。<sup>2)</sup>

Imuraらは日本人 Werner 症候群患者に LH 放出ホルモン (Lutenizing hormone-releasing hormone) に対する LH と FSH の反応を検査したところ、28 名の内 20 名がその反応が若年者と比較しても亢進していたと報告している。<sup>2)</sup>

### Werner 症候群と性腺ホルモン

表 1. 下垂体機能検査

負荷テスト	分泌ホルモン	機能低下を認めた割合 (%)	
		Werner症候群	高齢者*
インスリン アルギニン	成長ホルモン	73.7	10.0
		42.1	8.5
TRH	プロラクチン	12.5	18.0
	TSH	10.7	24.2
ACTH	コルチゾール	0.0	0.0
メトピロン	ACTH	0.0	0.0

文献2)を改編

\* TSHの調査は80歳以上の高齢者で実施。それ以外の調査は60歳以上の高齢者を対照としている。(対照者の人数などは不明)

厚生省班研究(尾形班)ウェルナー症候群の診断の手引きにも典型的な症候として原発性性腺機能低下が「その他の徴候と所見」として挙げられている。実際に最近の Martin G らの総説にも Werner 症候群の症候の一つとして

性腺機能低下(第二次性徴の不十分な発達、出生力の低下、精巣、卵巣萎縮)が記載されている。<sup>6)</sup> また総説には出生力は生殖腺や生殖器の発達後、すぐに低下し、精巣、卵巣の萎縮が出現する。さらにおそらく卵巣における原始卵胞が速やかに消失する可能性があるが、報告は限られている、としている。女性の場合は閉経が早く、また何度も流産を繰り返す例が多いが、正常出産例も報告されている。<sup>7)</sup> 男性では子供をもうけることができるが通常は若い年齢時の子供である。

また後藤の総説によると Werner 症候群患者では性腺機能低下は 80%に、第二次性徴の不十分な発達を 50%に認めるとしている。<sup>8)</sup>

Imuraらは日本人 Werner 症候群患者 9 名のうち 7 名が年齢を一致させた対照と比較してテストステロンが低値で、さらに LH は高値であったと報告している。<sup>2)</sup> このことは原発性の精巣のテストステロンを産生するリディッヒ細胞の機能不全を意味している可能性がある。実際

Imuraらはヒト絨毛性ゴナドトロピンを 3 名の Werner 症候群患者に投与したが血中テストステロンの上昇を認めなかったと報告している。<sup>2)</sup> また 3 名の Werner 症候群患者に精巣の生検を実施したところ、精巣自体の萎縮ならびに精

子産生能力の低下を認めている。これらは以前にも同様な報告がある。<sup>9,10)</sup>

#### 甲状腺ホルモンならびに甲状腺疾患

以前より Werner 症候群で上皮系悪性腫瘍では甲状腺癌が多く報告されている。実際、甲状腺の腫瘍は本邦からも多数報告されている。1983 年からの医中誌で検索すると(ウェルナー症候群 AND 甲状腺)35 個ヒットし、その中で早老症の Werner 症候群症例で甲状腺疾患の記載がある 23 報告 24 症例のうち、甲状腺癌例が 18 例、甲状腺腫ならびに原発性甲状腺機能低下がそれぞれ 3 例ずつであった。

Imura らは 9 名の Werner 症候群患者を調べ血清サイロキシン (thyroxin、略称 T4) は年齢を一致させた対照と差を認めないが、トリヨードサイロニン (triiodothyronine, T3) 値は低値を示したと報告している。<sup>2)</sup>

#### 副腎皮質ホルモン

加藤らは Werner 症候群 4 例の血中 aldosterone、cortisol および Dehydroepiandrosterone (DHEA)、DHEA-S、A-dione など副腎 androgens の基礎値は、多くは健常者の平均値-1SD の範囲内であったと報告している。<sup>11)</sup> ACTH-Z 負荷試験は老年者と同様の血中ステロイド変動パターンを示した。すなわち、progesterone, 17 $\alpha$ -hydroxypregnenolone (17-OHP5)、DHEA は若年者と比較して著しく反応が低下したが、cortisol などは遅延パターンを示すものの 24 時間反応量は若年者と差を認めなかった。<sup>11)</sup>

#### さいごに

今回 Werner 症候群における膵臓、インスリン以外の内分泌腺、ホルモン異常に関して文献的考察を試みが、日本語文献のみならず Pub Med での海外文献においても報告例が限られていた。その中でも日本人 Werner 症候群 102 名のデータをまとめた Imura らの報告は参考になった。しかし、今回まとめたその他のホルモンの報告は調べた範囲では認めることができなかった。

#### 文献

- 1) <http://www.wernersyndrome.org/registry/registry.html>
- 2) Imura H, Nakao Y, Kuzuya H, Okamoto M, Okamoto M, Yamada K. Clinical, endocrine and metabolic aspects of the Werner syndrome compared with those of normal aging. *Adv Exp Med Biol.* 1985;190:171-85.
- 3) Alberti KG, Young JD, Hockaday TD. Werner's syndrome: metabolic observations. *Proc R Soc Med.* 1974 Jan;67(1):36-8.
- 4) Zackai AH, Weber D, Noth R. Cardiac findings in Werner's syndrome. *Geriatrics.* 1974 Feb;29(2):141-8.

5) Hattori N, Hino M, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Kurahachi H. Growth hormone binding protein in Werner's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1992 Apr;36(4):351-3.

6) Leistriz DF, Hanson N, Martin GM, Oshima J. Werner Syndrome. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2002 Dec 2 [updated 2007 Mar 8].

7) Torbé A, Czajka R, Gutowska-Czajka D, Sipak-Szmigiel O, Ronin-Walknowska E, Andrysiak-Mamos E, Syrenicz A. Successful outcome of pregnancy complicated by Werner's syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010

表2. 日本人Werner症候群の甲状腺疾患報告例

甲状腺疾患	報告症例
甲状腺癌	18
甲状腺腫	3
原発性甲状腺機能低下	3

医中誌1983年からの報告例より

Sep;23(9):1056-8.

8) Goto M. Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. Mech Ageing Dev. 1997 Dec;98(3):239-54.

9) Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, Motulsky AG. Werner's syndrome a

review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. Medicine (Baltimore). 1966;45:177-221.

10) Ishii T, Hosoda Y. Werner's syndrome: autopsy report of one case, with a review of pathologic findings reported in the literature. J Am Geriatr Soc. 1975 Apr;23(4):145-54.

11) 加藤堅一、牧俊夫 小野喜志雄、高柳涼一、大橋昌夫、井林博. 老化と副腎皮質機能. 日老医誌 1984 Mar;21(2):101-6.

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kuzuya M, Enoki H, Hasegawa J, Izawa S, Hirakawa Y, Shimokata H, Iguchi A. A Impact of caregiver burden on adverse health outcomes in community-dwelling dependent older care recipients. American Journal of Geriatric Psychiatry, 2010, in press.

2) Kuzuya M, Enoki H, Izawa S, Hasegawa J, Yusuke S, Iguchi A. Factors associated with nonadherence to medication of community-dwelling disabled elderly in Japan. J Am Geriatr

Soc. 58: 1007-9, 2010.

3) Nakamura S, Kuzuya M, Funaki Y, Matsui W, Ishiguro N. T Factors influencing death at home in terminally ill cancer patients Geriatr Gerontol Int. 10:154-160,2010.

4) Kuzuya M, Hasegawa J, Hirakawa Y, Enoki H, Izawa S, Hirose T, Iguchi A. Impact of informal care levels on discontinuation of living at home in community-dwelling dependent elderly using various community-based services. Arch Gerontol Geriatr. 2010 in press.

5) Sasaki T, Kuzuya M, Nakamura K, Cheng XW, Hayashi T, Song H, Hu L, Okumura K, Murohara T, Iguchi A, Sato K. Statin prevents plaque disruption in apoE-knockout mouse model through pleiotropic effect on acute inflammation. Atherosclerosis. 210: 430-7, 2010.

6) Izawa S, Enoki H, Hirakawa Y, Iwata M, Hasegawa J, Iguchi A, Kuzuya M he longitudinal change in anthropometric measurements and the association with physical function decline in Japanese community-dwelling frail elderly. Br J Nutr. 103:: 289-94, 2010

7) Hasegawa J, Kuzuya M, Iguchi A. Urinary incontinence and behavioral symptoms are independent risk factors for recurrent and injurious falls,

respectively, among residents in long-term care facilities. Arch Gerontol Geriatr.;50: 77-81, 2010.

8) Okada K, Enoki H, Izawa S, Iguchi A, Kuzuya M. Association between masticatory performance and anthropometric measurements and nutritional status in the elderly. Geriatr Gerontol Int. 10: 56-63, 2010.

9) Izawa S, Hasegawa J, Enoki H, Iguchi A, Kuzuya M. Depressive symptoms of informal caregivers are associated with those of community-dwelling dependent care recipients. Int Psychogeriatr. 22: 1310-7, 2010.

10) Cheng XW, Kuzuya M, Kim W, Song H, Hu L, Inoue A, Nakamura K, Di Q, Sasaki T, Tsuzuki M, Shi GP, Okumura K, Murohara T. Exercise training stimulates ischemia-induced neovascularization via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent hypoxia-induced factor-1 alpha reactivation in mice of advanced age. Circulation. 122: 707-16, 2010/12/24

11) Kimura K, Cheng XW, Nakamura K, Inoue A, Hu L, Song H, Okumura K, Iguchi A, Murohara T, Kuzuya M. Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) Regulates the Expression of Tissue Inhibitor of MMP-2 (TIMP-2). Clin Exp Pharmacol Physiol. 37: 1096-101, 2010.

12)Cheng XW, Kuzuya M, Sasaki T, Inoue A, Hu L, Song H, Huang Z, Li P, Takeshita K, Hirashiki A, Sato K, Shi GP, Okumura K, Murohara T. Inhibition of mineralocorticoid receptor is a renoprotective effect of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor pitavastatin. J Hypertens. 2010, in press.

## 2. 学会発表

1) 石川崇広, 竹本稔, 藤本昌紀, 葛谷雅文, 森聖二郎, 横手幸太郎. ウェルナー症候群の病態把握、診療指針作成と新規治療法の開発を目的とした全国研究. 第52回日本老年医学会学術集会 神戸 平成 22 年 6 月

2) 葛谷雅文, 榎裕美, 井澤幸子, 長谷川潤, 鈴木裕介, 井口昭久. 在宅要介護高齢者の服薬アドヒアランス低下とその要因. 第52回日本老年医学会学術集会 平成 22 年 6 月

H. 知的財産権の出願・登録状況(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

ウェルナー症候群の難治性皮膚潰瘍の治療

研究分担者 吉本信也 昭和大学形成外科

研究要旨 ウェルナー症候群患者の肘頭部難治性潰瘍に対して行われている手術法の中で、最適な方法を明らかにするため、その再発や皮弁採取部の状態などの経過を観察中である。肘周囲の回転皮弁は再発が多いと思われたが、やり方によっては用いても良い方法ではないかと思われた。足の難治性皮膚潰瘍の保存的治療としてヒト bFGF 製剤（フィブラストスプレー<sup>®</sup>）の効果を前回に続き評価したが、徐々にではあるが、良好に上皮化が進行した例もみられた。イソジンゲル<sup>®</sup>やゲーベンクリーム<sup>®</sup>では、その効果や副作用の現れ方に個人差があった。最近、潰瘍の治療に効果があると言われている PRP 療法を開始したが、まだ始めたばかりであるため、その効果に関してはしばらくの経過観察が必要と思われた。

A. 研究目的

ウェルナー症候群患者の肘頭部難治性潰瘍の再建後の再発や皮弁採取部の治療に関して、どの方法が最も適しているかを明らかにするとともに、足の難治性皮膚潰瘍の保存的治療法として、適切な方法を検索し、更に、最近話題の方法についても評価を行う。

B. 研究方法

1) 肘頭部潰瘍に対する再建法

患者は、千葉大学で手術を行ったウェルナー症候群の患者 5 名の肘部 8 か所である。性別は、男性 3 名、女性 2 名である。用いた皮弁は、上腕内側皮弁 4 か所、上腕外側皮弁 2 か所、隣接からの回転皮弁 2 か所である。これらの方法で、潰瘍の再発や皮弁採取部の治癒状態等を前回に引き続き観察した。

2) イソジンゲル<sup>®</sup>やゲーベンクリーム<sup>®</sup>の使用法

対象は、千葉大学形成外科に足の難治性潰瘍治療のために通院中のウェルナー症候群の患者 3 名である。1 名は両足 1, 2 趾の壊死であり、他の 2 名は足、足趾の潰瘍である。軟膏による潰瘍の治癒はほとんど望めないが、安定した状態の保持のために必要である。患者の自覚症と共に潰瘍およびその周辺の皮膚の変化などにより検討した。

3) 足の潰瘍に対する bFGF 製剤（フィブラストスプレー<sup>®</sup>）の効果

千葉大学形成外科に足の難治性潰瘍治療のために通院中のウェルナー症候群の患者 2 名である。前回に引き続き、フィブラストスプレー<sup>®</sup>の効果を検討した。今回はフィブラストを被覆材に滲み込ませて使用した。



#### 4) 自己多血小板血漿療法 (Platelet Rich Plasma: PRP) の効果

千葉大学形成外科に足の難治性潰瘍治療のために入院したウェルナー症候群の患者1名である。この患者にPRP療法を行った。

#### C. 研究結果

##### 1) 肘頭部潰瘍に対する再建法

現在のところ、前回と同じで、その後、皮弁採取部や皮弁に異常は認められず、また、再発もみられていない。

##### 2) イソジンゲル<sup>®</sup>やゲーベンクリーム<sup>®</sup>の使用法

イソジンゲル<sup>®</sup>およびゲーベンクリーム<sup>®</sup>共に、その効果や副作用の発現は、患者によって異なった。

##### 3) 足の潰瘍に対するbFGF製剤(フィブラストスプレー<sup>®</sup>)の効果

前回、フィブラストスプレー<sup>®</sup>でわずかに潰瘍の縮小が見られた症例では、その後、フィブラストを滲み込ませた被覆材の使用により、更に縮小がみられた。

#### 4) 自己多血小板血漿療法 (Platelet Rich Plasma: PRP) の効果

患者本人から採取した血液で作製したPRPを潰瘍部に散布しているが、その効果については、まだ期間が短く、現段階では効果の程度は評価できない。

#### D. 考察

今回、肘の潰瘍に対する再建術後の経過観察では、新たに再発のみられたものはなかった。肘周囲からの回転皮弁は、再発が多いと思われたが、その後再発はみられておらず、やり方によっては、当

初、予想されていたよりは耐久性のある皮弁であると思われる。前腕からの皮弁は、骨間動脈など、主要動脈ではない血管を利用した報告が主であるが、1例、他院で橈骨動脈を使用した皮弁で再建された例をみる機会があった。この症例では再発もなく、皮弁も血行が良く強そうであったが、患側の全指で屈曲制限がみられた。これは、皮弁採取部に移植した植皮片が筋肉と癒着し、もともと筋力が弱くなっている患者で屈曲障害が残ったことも考えられる。また、主要血管を使用したために、もともと筋力が弱くなっているウェルナーの患者で、筋肉がますます萎縮したことも考えられる。

軟膏療法では、一般的なイソジンゲル<sup>®</sup>やゲーベンクリーム<sup>®</sup>の塗布を試みた。血行の悪くかさかさした部位へのイソジンゲル<sup>®</sup>の使用はためられるが、他の軟膏よりも良いと訴える患者が1名いた。この患者では、その前に使用していたゲーベンクリームでは皮膚が浸軟して、ビランを生じていた。他の1例では、イソジンゲル<sup>®</sup>により潰瘍周囲の皮膚が過剰に角化し、また、軟膏による痛みも訴えた。その後、ゲーベンクリーム<sup>®</sup>によって潰瘍の状態は良く保たれた。ダーモスコピーによる上皮の伸びの観察では、一般の潰瘍と違って潰瘍辺縁がはっきりせず、ダーモスコピーによっても観察不能であった。

フィブラストスプレー<sup>®</sup>を被覆材に染みこませて使用した症例では、潰瘍は縮小したが、数か月を要したため、フィブラストスプレー<sup>®</sup>の効果によるものかは不明である。

自己多血小板血漿療法 (Platelet Rich Plasma: PRP) は、自己血液を使用した再生医療のひとつで、1998年、Robert Marx が顎骨再建治療での骨再生の増大目的でPRPを使用したのが始まりとされている。血小板にはたくさんの創傷治癒を促進する因子が含まれており、本来人間に備わった自然治癒システムを最大限に利用するものである。PRPを用いた治療は歯科用インプラントや糖尿病性潰瘍、熱傷、褥瘡など深い傷の治療に利用されている。今回、われわれもこの治療法を導入し、1例に施行中であるが、まだ、期間が短く効果の程は不明である。現在は、創部に散布する形で使用しているが、効果がなければ、局所注入も考えている。

#### E. 結論

1. ウェルナー症候群の肘頭部難治性潰瘍に対する手術法として、潰瘍周囲の回転皮弁は、予想していたよりも再発しにくく、やり方によっては良い皮弁である。

2. 前腕橈骨皮弁は、主要動脈を使用することになり、そのためか、もともと四肢の血行が悪く、筋力も弱くなっているウェルナーの患者では、指の運動制限をきたす可能性がある。

3. 足の難治性皮膚潰瘍の保存的治療に関しては、現在のところ有効な治療法はないが、潰瘍が進行しないように保持したり、痛みを和らげる等のために、個人個人に応じた軟膏や被覆材を選択することが必要であろうと思われる。

4. フィブラストスプレー<sup>®</sup>も、単に噴霧するだけではなく、使用方法を工夫することによって効果を発揮する可能性がある

る。

5. PRP療法は、現在、潰瘍の治療として最も注目されている治療法の一つである。われわれも1例の患者で使用中有であるが、ウェルナー症候群の患者に有効であるかどうかの結論を出すには、更なる時間と症例が必要である。

#### 参考文献

1. 井上高志ほか：後骨間動脈皮弁にて被覆した Werner 症候群の難治性肘頭部潰瘍の一例。関東整災誌, 21:490-495,1990.
2. 木村直弘ほか：肘部難治性潰瘍を伴った Werner 症候群の一例。形成外科, 33:691-696,1990.
3. 小林誠一郎：両肘関節部に潰瘍を呈した Werner 症候群の1例。日形会誌, 23:497-501,2003.
4. Koshima I, et al : Repair of elbow defects and the biochemical characteristics of Werner's syndrome. Ann Plast Surg, 23(4):357-62, 1989.
5. 北裏清剛ほか：Werner 症候群の難治性肘頭部潰瘍に対し後骨間動脈皮弁による治療を行った1例。整形・災害外科, 36:617-621,1993.
6. Lai CS, et al : The reverse lateral arm adipofascial flap for elbow coverage. Ann Plast Surg, 39(2):196-200. 1997.
7. 大嶋茂樹ほか：Werner 症候群による肘の皮膚難治性潰瘍に対する橈側前腕皮弁の1例。北海道整災誌, 43:24-27,2001.
8. Salinas Velasco VM, et al: Coverage of elbow ulcers in a patient with Werner's syndrome. Ann Plast Surg, 35(4):423-428,

1995.

9. 杉本信幸ほか：Werner 症候群 4 例の経験．中部整災誌, 34(3):786-790,1991.

10. 寺尾賢秀ほか：Werner 症候群の難治性肘頭部潰瘍に対し後骨間動脈皮弁による治療を行った 1 例．整形・災害外科, 36 :617-621,1993.

11. 良原久浩ほか：ウェルナー症候群に併発した化膿性肘関節炎の 2 例．日本肘関節研究会雑誌, 6: 147-148,1999.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書  
ウエルナー症候群の病態把握、治療指針作成と新規治療法の  
開発を目的とした全国研究

ウエルナー症候群患者におけるアキレス腱骨化の出現と特徴について  
研究協力者 谷口 晃 奈良県立医科大学整形外科学教室 助教  
分担研究者 田中 康仁 奈良県立医科大学整形外科学教室 教授

研究要旨 ウェルナー症候群患者では軟部組織に石灰化が見られる症例が存在する。今回我々はウェルナー症候群患者におけるアキレス腱石灰化の特徴を調査するために、ウェルナー症候群ではない患者の単純レントゲンを対照者としてアキレス腱石灰化の様式を検討した。またアキレス腱症患者に対してアキレス腱内の石灰化物質を摘出した症例の術中所見を検討しアキレス腱内石灰化の病態について考察した。さらにウェルナー症候群患者の足関節X線を検討しアキレス腱石灰化の形態を精査し分類した。

#### A. 研究目的

ウェルナー症候群は1904年にオットー・ウェルナーにより報告された遺伝性早老症の一つで、日本人に比較的多いといわれる遺伝病である。外見的な特徴として若年時より嚙声や白髪、禿頭、皮膚萎縮などが出現し、糖尿病や脂質異常、早発性動脈硬化症、白内障、骨粗鬆症、性腺機能低下などの老化徴候とともに難治性皮膚潰瘍を併発する。ウェルナー症候群患者では軟部組織に石灰化の見られる症例が存在することが知られている。しかしその病態や特徴に関してはほとんど検討が行われていない。今年度の分担研究として、1. 足部足関節に障害を有し観血的治療を行った患者の健側を含むレントゲン所見をレトロスペクティブに検討しアキレス腱骨化の様式を分類すること、2. アキレス腱症に対して手術を行った症例の

術中所見を検討し、アキレス腱内骨化の病態について検討すること、3. ウェルナー症候群患者の足関節レントゲンを詳細に検討し、通常のアキレス腱骨化との違いを検討し診断基準に組み込むことを目的とした。

#### B. 研究方法

1. 2004年～2005年にかけて奈良県立医科大学付属病院で足部足関節の手術を行った456足のレントゲン(健側を含む)を検討し、アキレス腱に骨化の見られる症例を、骨化の形状によって4つのタイプに分類した。

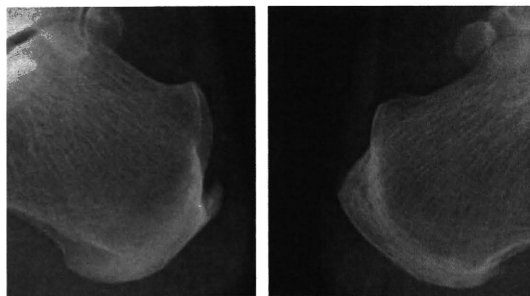
2. 1997年～2009年までに足部足関節に対して手術を行った2385件のうち外傷を除くアキレス腱の障害に対して手術を行った13例の術中所見を検討し石灰化の性状を検討した。

3. ウェルナー症候群全国疫学調査協力施設におけるウェルナー症候群患者の中で、足関節レントゲン撮影に同意された26例に関してアキレス腱の石灰化の有無と形状を検討した。

倫理面への配慮として、画像サンプルの抽出には患者名が特定できる形での抽出は行わず、別途振り分けたID番号にて管理した。患者名とID番号の対応は専任の研究者が行い、データファイルが漏出しないよう厳重に管理した。

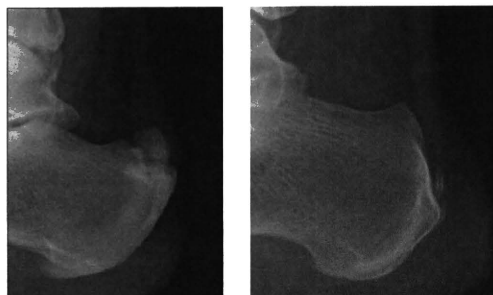
### C. 研究結果

2004年～2005年にかけて足部足関節の手術を行った456足の単純X線写真においてアキレス腱付着部付近に骨化の見られたものは79足であった。これらを形状により1.spur type;アキレス腱の牽引により発生した骨棘、2.eminence type; 踵骨隆起が異常に増大したもの、3. Haglund type;



spur type 55 足(69.6%)

eminence type 22 足(27.8%)



Hglund type 2 足(2.5%)

segment type 4 足(5.1%)

Haglund 病によく見られる踵骨後上隆起の突出、4. segment type; アキレス腱実質内に踵骨から独立して存在する石灰化の4つに分類した。spur typeは55足(69.6%) eminence typeは22足(27.8%)、Haglund typeは2足(2.5%)、分節 typeは4足(5.1%)であった。なおeminence type とspur typeの合併が4足にみられた。

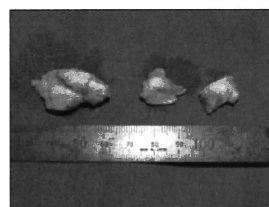
1997年～2009年までにアキレス腱の障害に対して手術を行った13例ではアキレス腱内に石灰化が見られた症例は2例であった。踵骨から独立した位置に径1～3cmの石灰化病変が複数個認められた。共に代謝性疾患



単純 X 線にてアキレス

術中写真

腱内に石灰化を認める。



径1～3cmの骨化病変を認めた。

の既往はなく、特発性のものと考えられた。他の11例は踵骨後上隆起の突出による踵

骨後方滑液包炎およびアキレス腱炎であり、アキレス腱に異常な石灰化は認められなかった。

ウェルナー症候群患者26例のレントゲンにおけるアキレス腱石灰化の特徴としては、1. 極めて特異的な火炎様の石灰化像を呈する症例が存在すること、2. 石灰化に濃淡が認められること、3. アキレス腱の牽引によ



56 F ウェルナー症候群患者. アキレス腱内に火炎様の石灰化を認める.



49 M ウェルナー症候群患者. 複数のアキレス腱内の石灰化が踵骨から独立して存在する

る骨棘(Traction spur)とは異なること、4. 分節様であることなどが挙げられる。

#### D. 考察

今回の検討結果からウェルナー症候群患者におけるアキレス腱の石灰化は、1.長さが1cm以上で踵骨と連続性を持たない石灰化、2.長さが1cm未満だが2つ以上の石灰化が存在する、3.アキレス腱実質部に明らかに異常で広範囲にわたる火炎様石灰化を認めること、のいずれかに当てはまる。健康者や他の疾患におけるアキレス腱石灰化とは明らかに異なる病態ということが出来るため、診断基準に組み込むことが可能であると考えられる。

#### E. 結論

ウェルナー症候群患者のアキレス腱石灰化は極めて特徴的かつ特異的であり、その存在は診断基準の一つとなりうるものと考えられる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
分担研究報告書

iPS 細胞を用いた Werner 症候群患者の治療法の開発

研究分担者 嶋本 顕 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 (細胞分子生物学)

**研究要旨** ウェルナー症候群(Werner症候群)は DNA 修復ヘリカーゼ遺伝子の突然変異による劣性遺伝病で、加齢疾患を 20 代から加速的に発症し、50 歳前後で死亡する早老症である。テロメア維持機構の異常により患者由来線維芽細胞は健常人と比較して分裂寿命が短いことが知られており、全身性の細胞レベルでの早期老化が原因であると考えられる。人工多能性幹細胞(iPS 細胞)は体細胞を初期化することによって得られる胚性幹細胞(ES 細胞)様の細胞で、根本的な治療方法がない。現在では、iPS 技術の出現は自家細胞移植の道を開き、WS 患者に福音をもたらすことが期待されている。

**【意義】**

ウェルナー症候群 (WS)は DNA 修復ヘリカーゼ遺伝子(WRN)の突然変異による劣性遺伝病で、加齢にともなう疾患を 20 代から加速的に発症し、50 歳前後で死亡する早老症である。<sup>1)</sup> 治療はいずれも対症療法で根治されることはなく、現在のところ根本的に治療する方法は開発されていない。臨床症状の中でとくに問題となるのは、白内障、糖尿病、皮膚潰瘍、高脂血症、動脈硬化、癌であり、白内障以外は症状の改善が困難であることが知られている。

人工多能性幹細胞(iPS 細胞)は線維芽細胞などの体細胞に 4 つの遺伝子 Oct3/4, Sox2, Klf4, c-myc(所謂山中 4 因子)を導入して樹立された細胞で、胚性幹細胞(ES 細胞)の特徴である分化全能性と無限増殖能を併せもつ。<sup>2)</sup>

WS の臨床症状の根本的な治療法として、細胞の移植によって失われた組織の機能を補う再生医療は有効な手段であると考えられる。WS では下肢の傷は細胞老化による皮膚の治

癒能力の低下により極めて治りにくく、皮膚潰瘍を引き起こす。このために多くの患者は下肢の切断手術を受け、このことがとくに患者の QOL 低下の原因となっている。WS 患者由来の細胞から iPS 細胞 (WS-iPS 細胞)を樹立し、様々な組織細胞に分化させることができれば、皮膚潰瘍や糖尿病などに対するオーダーメイド細胞移植治療法の開発に道が開ける。

また、主な治療が対症療法である原因は、発症のメカニズムの解明が全く進んでいないことにある。とくに糖尿病、高脂血症、動脈硬化等の代謝異常疾患においては、発症の源となる組織・細胞の同定や患者からの試料の採取は非常に困難であり、材料の欠如が研究の進展を阻んでいる。上述のように、iPS 細胞は ES 細胞と同様に分化全能性を有し、理論的には様々な組織の細胞に分化させることが可能である。WS-iPS 細胞を使って、糖、脂質代謝を行う細胞種に分化させ、正常な iPS 細胞と比較することによって、発症のメカニズムの解明につなげることができる。例えば、次世代シーケ

ンサーやマイクロアレイを駆使した遺伝子発現プルファイの解析から、ウェルナー症候群の患者で異常のある代謝経路が明らかとなれば、それを指標とした創薬スクリーニングから有望な治療薬の開発が可能である。

### 【患者細胞について】

iPS 細胞の樹立には患者から分離培養した線維芽細胞や、末梢血白血球を用いる。WS 患者由来の線維芽細胞は早期に細胞老化を引き起こす。健常人由来線維芽細胞の分裂寿命はおよそ 50 PDL であるが、WS 由来の場合は 20〜30 PDL で健常人の半分程度である。<sup>1)</sup> 原因遺伝子である WRN ヘリカーゼは DNA 組換え・DNA 修復に働く RecQ 型ヘリカーゼの一つであり、テロメアの維持に重要な役割を果たしている。<sup>3)</sup> テロメア領域の複製において、WRN ヘリカーゼは lagging 鎖の伸長に重要な役割を果たしており、WRN ヘリカーゼが機能していない WS 患者細胞では、テロメアの lagging 鎖合成の欠如がテロメアの早期短縮・機能不全を引き起こす。<sup>4)</sup> そして、テロメア末端の機能不全が DNA 損傷応答を誘起して細胞周期の進行を著しく阻害することによって、早期の細胞老化を引き起こす。WS が引き起こす様々の症状は、組織細胞の分裂寿命低下による組織の機能破綻が原因であると言えることができるが、早期白髪化や皮膚萎縮などの症状から、組織幹細胞の早期老化による「幹細胞の疾患」の可能性が考えられる。

### 【iPS 細胞について】

iPS 細胞は多能性の維持に重要な遺伝子 (Oct3/4, Sox2, Klf4, c-myc, Lin28, Nanog など) を体細胞に導入し、初期化 (リプログラミング) を誘導することにより樹立される。<sup>2,5)</sup> リプログラミングの過程では、体細胞に特異的な遺伝子

の発現抑制とともに ES 細胞特異的なマーカー遺伝子 (SSEA-3, SSEA-4, Tra-1-60 など) の発現誘導が起こる。<sup>6)</sup> そして、内在性の多能性遺伝子 (Oct3/4, Sox2, Lin28, Nanog など) が誘導され安定に発現することにより、ES 細胞に類似した形質をもつ iPS 細胞となる。また、iPS 細胞は ES 細胞と同様に無限増殖能を獲得しているが、これにはテロメアを伸長する酵素であるテロメラーゼの触媒サブユニット (hTERT) 遺伝子が大きく寄与している。<sup>2)</sup> 生殖系列幹細胞や組織肝細胞を除くヒト体細胞では、hTERT 遺伝子の発現は厳密に制御され抑制されている。体細胞のリプログラミングにおける hTERT 遺伝子の活性化と誘導のメカニズムは不明であるが、hTERT 遺伝子の発現とテロメラーゼの活性化は iPS 細胞の発生と維持に重要な役割を担っている。

### 【WS-iPS 細胞の樹立について】

テロメアの機能不全により早期に細胞老化を引き起こすウェルナー症候群の患者由来線維芽細胞から、iPS 細胞の樹立は可能であろうか。患者由来線維芽細胞に hTERT 遺伝子を導入しテロメラーゼが活性化すると、テロメアの伸長とともに早期老化が回避され、分裂寿命の延長・不死化が認められる。<sup>7)</sup> hTERT 遺伝子の導入による早期老化からの回復を説明するメカニズムとして、テロメラーゼによるテロメア領域の lagging 鎖合成の促進が考えられる。健常人由来の線維芽細胞を用いたリプログラミングは、内在性 hTERT 遺伝子の発現誘導とテロメアの伸長をともなうことから、患者由来線維芽細胞のリプログラミングにおいても、内在性 hTERT 遺伝子の発現誘導が分裂寿命の延長と WS-iPS 細胞の樹立の促進に重要な役割を果たすことが期待される。



一方、リプログラミングの過程では p53, p21, p16Ink4a などの老化関連遺伝子の上昇とともに、細胞老化やアポトーシスが誘導され、これらがバリアとして働いてリプログラミングを抑制することが知られている。<sup>8,9)</sup> 患者由来の細胞は早期老化を引き起こすとともに、p21, p16Ink4a の上昇が認められることから、<sup>10)</sup> 患者由来の細胞ではすでにリプログラミングバリアが高い状態にあることが予想される。

以上の知見から、ウェルナー症候群の患者由来線維芽細胞を用いて iPS 細胞を樹立するためには、テロメラーゼの活性化とリプログラミングバリアの抑制が重要なポイントであると考えられる。

#### 【患者 iPS 細胞樹立の実際】

まず本研究では、4 つの遺伝子 Oct3/4, Sox2, Klf4, c-myc (山中 4 因子) を、レトロウイルスにより線維芽細胞に導入する標準的な手法を用いて、ウェルナー症候群の患者由来線維芽細胞からの iPS 細胞樹立を試みた。5 名の患者から分離・培養された線維芽細胞に 4 因子を導入し、フィーダー細胞とともに ES 培地で培養を続けたところ、健常者由来線維芽細胞を用いた樹立実験と同様に、4 因子感染後 10 日から 2 週間でアポトーシスをともなう細胞増殖が認められた。感染後 3 週間程度で、健常者由来の場合には線維芽細胞様、或は上皮細胞様の細胞から成るコロニーとともに、ES 細胞様のコロニーの出現が認められるが、患者由来の線維芽細胞を用いたリプログラミングでは、5 名のうち 1 名の細胞でのみ ES 細胞様コロニーが出現した。

1 名の患者由来線維芽細胞から得られた複数の ES 細胞様コロニーをピックアップして継代培養を行った結果、3 つの WS-iPS 細胞クロー

ンの樹立に成功した。これらの WS-iPS 細胞では、ES 細胞マーカーと多能性遺伝子、そして hTERT 遺伝子の発現が認められた。樹立された患者由来 iPS 細胞クローンは 1 年以上にわたって継代可能であることから、無限増殖能を獲得したと思われる。また *in vitro* における胚様体形成と三胚葉分化が確認された。iPS 細胞樹立の要件としてテラトーマ形成の確認実験が必要ではあるが、以上の結果から、4 因子を用いた標準的な手法により、患者由来線維芽細胞からの iPS 細胞の樹立が可能であることが明らかとなった。

#### 【考察と今後の課題】

本研究の結果は、WRN 遺伝子や hTERT 遺伝子の外来的な導入による相補を行うことなく、標準的な手法を用いてウェルナー症候群の患者由来線維芽細胞から無限増殖能をもつ iPS 細胞が樹立可能であることを示している。即ち、リプログラミングの過程で誘導される内在性の hTERT 遺伝子の発現が、患者細胞の早期老化を回避して分裂寿命を延長し不死化するために十分であることを示唆する結果である。一方、本研究の結果は、患者由来の線維芽細胞からの iPS 細胞の樹立が、標準的な手法では困難であるという側面をも表している。先に指摘したように、WS-iPS 細胞の樹立では考慮すべきポイントとして、テロメラーゼの活性化とともに、リプログラミングバリアの抑制が挙げられる。ES 細胞様のコロニーの出現が認められなかった患者の線維芽細胞では、WRN 遺伝子の欠損によるテロメア機能不全が老化関連遺伝子を誘導し、リプログラミングバリアとして作用することによって、iPS 細胞の発生を阻害した可能性が考えられる。これらの細胞では hTERT 遺伝子が誘導される前にバリアが働

いてリプログラミングを阻害したのではないだろうか。

ウェルナー症候群の患者由来線維芽細胞から効率的に iPS 細胞を樹立するためには、上述のポイント、即ち、テロメア機能不全の回復とリプログラミングバリアの抑制を考慮した手法の確立が必要であろう。

#### 【参考文献】

- 1) Goto, M. (2000). "Werner's syndrome: from clinics to genetics." *Clin Exp Rheumatol* 18(6): 760-6.
- 2) Takahashi, K., K. Tanabe, et al. (2007). "Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors." *Cell* 131(5): 861-72.
- 3) Chu, W. K. and I. D. Hickson (2009). "RecQ helicases: multifunctional genome caretakers." *Nat Rev Cancer* 9(9): 644-54.
- 4) Crabbe, L., R. E. Verdun, et al. (2004). "Defective telomere lagging strand synthesis in cells lacking WRN helicase activity." *Science* 306(5703): 1951-3.
- 5) Yu, J., M. A. Vodyanik, et al. (2007). "Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells." *Science* 318(5858): 1917-20.
- 6) Stadtfeld, M., N. Maherali, et al. (2008). "Defining molecular cornerstones during fibroblast to iPS cell reprogramming in mouse." *Cell Stem Cell* 2(3): 230-40.
- 7) Wyllie, F. S., C. J. Jones, et al. (2000). "Telomerase prevents the accelerated cell ageing of Werner syndrome fibroblasts." *Nat Genet* 24(1): 16-7.
- 8) Hong, H., K. Takahashi, et al. (2009). "Suppression of induced pluripotent stem cell generation by the p53-p21 pathway." *Nature* 460(7259): 1132-5.
- 9) Li, H., M. Collado, et al. (2009). "The Ink4/Arf locus is a barrier for iPS cell reprogramming." *Nature* 460(7259): 1136-9.
- 10) Davis, T., S. K. Singhrao, et al. (2003). "Telomere-based proliferative lifespan barriers in Werner-syndrome fibroblasts involve both p53-dependent and p53-independent mechanisms." *J Cell Sci* 116(Pt 7): 1349-57.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## ウェルナー症候群と動脈硬化性疾患

千葉大学医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科 助教

竹本 稔

愛媛大学 プロテオ医学研究センター 教授

三木 哲郎

研究要旨 ウェルナー症候群(WS)における主な死因として悪性腫瘍や虚血性心疾患等の動脈硬化性病変が挙げられる。今回我々は全国疫学調査を通して、WSにおける動脈硬化性疾患の現状を把握することを本研究の目的とした。さらに千葉大学医学部附属病院にて経験した動脈硬化性疾患を伴った WS 1 症例を提示し、WS と動脈硬化性疾患に関して若干の考察を加えて報告する。

### A. 研究目的

WS における主な死因として悪性腫瘍や虚血性心疾患等の動脈硬化性病変が挙げられる。WS の約半数に動脈硬化性疾患を合併し、40 歳前後にその兆候が現れ、動脈硬化性疾患による平均死亡年齢は  $49.3 \pm 12.9$  歳と報告されている[1]。WS に伴う心血管病変の特徴としては冠動脈や弁の石灰化が報告されている[2; 3]。WS に動脈硬化性疾患が合併しやすい原因としては高率に合併する糖、脂質代謝異常や血管壁構成細胞の細胞老化さらに免疫学的異常が関与する可能性が示唆されている。今回我々は、WS の実態調査に基づき現在の WS における動脈硬化性疾患の罹患率や特徴を調査することを本研究の目的とした。

さらに千葉大学医学部附属病院において経験した一 WS 症例の動脈硬化性血管病変を提示し、WS における動脈硬化性病変に関して若干の考察を加えて報告する。

### B. 研究方法

フィージビリティ・スタディとして施行した平成 21 年度のアンケート調査にて明らかとなった WS 396 症例（302 施設、現在通院中の確定例 150 症例、過去に通院歴のあった症例 196 症例、疑い例 50 症例）に対して臨床症状の詳細調査をアンケート形式で各施設に郵送した。（総括研究参照）。

### C. 研究結果

#### 1. 全国アンケート調査より

396 通のアンケートを全国へ発送し、196 通（48%）の回答を得た。動脈硬化性疾患の罹患率はアンケートにて疾患ありの症例数 ÷（疾患あり+疾患なし） $\times 100$  として算出した。その結果、WS 患者には脳出血 1.6%、脳梗塞 4.1%、狭心症、心筋梗塞を含む冠動脈疾患 18.9%、閉塞性動脈硬化症を 30.8% に合併していた。発症年齢の内訳であるが、脳出血は 40 代 1 名、不明 1 名、脳梗塞は 40 代 4 名、50 代 1 名、冠動脈疾患 40 代 7 名、50 代 8 名、不明 5 名、閉塞性動脈硬

化症 30代5名、40代4名、50代4名、不明15名であった。性別では、脳出血は男性2名、女性0名、脳梗塞 男性3名、女性2名、冠動脈疾患 男性12名、女性8名、閉塞性動脈硬化性症 男性14名、女性13名、不明1名であった。

## 2. 千葉大学医学部附属病院にて経験したWSの一例

症例：55歳男性

現病歴：小学生の頃より視力低下出現し、中学生時より白髪が混じるようになった。22歳時高血圧を指摘され、この頃より足底部に魚の目がよくできるようになった。24歳時、下肢潰瘍の出現。28歳時に白内障を指摘。33歳時に慈恵大学附属病院に精査入院し、WSとの診断を受けた。48歳時 両側白内障手術施行され、術後感染によって左眼角膜欠損。51歳時 難治性下肢潰瘍、膿瘍形成にて両下肢切断。今回はWSの全身状態精査目的に2007年9月に千葉大学医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科に入院となった。

家族歴：近親婚なし。4人兄弟全員がWS

生活歴：日本酒 5合を週に2~3回、喫煙 1日20本 20年間で喫煙中。

入院時現症：身長 102.5cm (両下肢切断前171cm)、体重 42.8kg、血圧 142/72mmHg、腹囲 80cm、体温 36.4℃、白髪、一部に禿頭、鳥様顔貌、尖鼻、甲状腺腫なし、表在リンパ節触知せず、肺野 正常呼吸音、心 雑音なし、過剰心音なし、腹部、頸部に血管雑音なし。右指・手・肘関節拘縮、両側下肢大腿骨切断部位より骨の突出と一部皮膚潰瘍と発赤を認めた。

診断：本症例はWSに特徴的な鳥様顔貌や

高音性の嘎声を認めた。遺伝子診断では日本人に最も変異が多い、タイプ4の変異をホモ接合体で有していた。

経過 (動脈硬化性病変を中心に):

入院後 動脈硬化性疾患のスクリーニングを開始した。動脈硬化性疾患のリスク因子は年齢(45歳以上)、喫煙(20本 x 20年間、喫煙中)、高血圧(30年前に指摘され、10年前よりアムロジピン5mg、カンデサルタン8mgで加療中)、脂質異常症(15年前から指摘されアトロバスタチン10mgにて加療中)、糖尿病(15年前に指摘。食事療法のみで入院時のHbA1c 4.7%)とリスク因子の重積を認めた。

心電図上は特記すべきことなし。

頸動脈エコー上は右 max IMT 1.6mm、左 max IMT 1.4mm、心エコー上は中等度の大動脈弁逆流を認めた他、心室サイズ、壁厚、心筋収縮能に異常を認めなかった。

薬剤負荷心筋シンチでは後下壁の血流低下が疑われた(図1)。

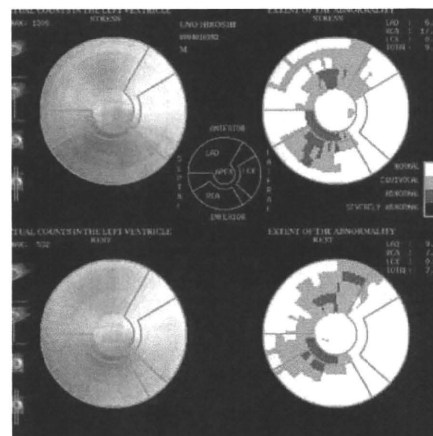


図1 薬物負荷心筋シンチ  
後下壁に虚血が疑われる

冠動脈CTでは左前下行枝に50%の狭窄を指摘された。冠動脈造影では右冠動脈入口