

候群に見られる骨粗鬆症は、四肢末端、特に下肢において重症となる傾向が認められる。本症候群では、しばしば下肢の皮膚硬化に伴う関節拘縮、あるいは足部の潰瘍性病変などが生じるため、下肢骨は廃用性ならびに炎症性変化の影響を受けやすい。そのことが本症候群において、骨粗鬆症が下肢において重症となる理由の一つであると考えられる。

遺伝子診断によって確定診断された本症候群患者 3 例を対象に、腰椎骨密度を DXA (dual energy x-ray absorptiometry) 法によって測定した成績<sup>2)</sup> が報告されている (表)。腰椎骨密度の値は、第 2~4 腰椎の平均値で 0.757 g/cm<sup>2</sup> から 1.16 g/cm<sup>2</sup> であり、症例 1 では同年齢の平均値より -0.9 標準偏差 (SD) の低値 (Z-score: -0.9) を示したが、症例 2 ならびに症例 3 では、それぞれ 0.1 SD (Z-score: 0.1) ならびに 0.9 SD (Z-score: 0.9) と、むしろ同年齢の平均値より高値を示した。わが国の骨粗鬆症の診断基準値は若年者平均値 (young adult mean; YAM) の 70%未満であり、これは国際的な基準値である T-score での -2.5 SD にほぼ一致する。どちらの基準値を適用しても、これら 3 例は骨粗鬆症の基準を満たしていない。

	症例 1	症例 2	症例 3
性別	女性	女性	男性
年齢 (歳)	55	34	35
WRN 遺伝子異常	mut.4	WRN 第 24 エクソンに変異	mut.4 ヘテロ接合体
高調性嗄声	有	有	有
若年性白内	有	有	有

障			
皮膚萎縮・角化・潰瘍	有	有	有
白髪・禿頭	有	有	有
糖尿病	有	無	無
高脂血症	無	無	有
悪性腫瘍	無	無	無
腰椎骨密度 L2-4 (g/cm <sup>2</sup> )	0.757	1.043	1.16
L2-4 (Z-score)	-0.9	0.1	0.9
L2-4 (T-score)	-2.3	0.3	0.9
L2-4 (%YAM)	86	102	112

現在、骨粗鬆症の診断は、脊椎骨や大腿骨頸部などの体幹骨の骨量減少を計測することによって行われている。本症候群において骨粗鬆症の合併が多いとする以前の報告は、DXA 法による診断が一般化する以前の報告であるため、現在の骨粗鬆症の診断基準<sup>3)</sup> を用いた場合、骨粗鬆症の合併頻度が以前に報告されているほど高いか否かは不明である。

#### 発生機序

骨粗鬆症の発症には、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスの乱れが原因として考えられている。例えば、典型的な閉経後骨粗鬆症においては、その発症には主としてエストロゲンの減少による破骨細胞の機能亢進が関与していることが知られている。このような観点から Rubin ら<sup>4)</sup> は、本症候群における骨粗鬆症の発生機序を検討した成績を報告している。

彼らが経験した症例は43歳の白人女性であった。脊椎骨レントゲン検査では、ほぼ全ての胸腰椎に脆弱性圧迫骨折が認められた。骨密度は腰椎  $0.776 \text{ g/cm}^2$ 、大腿骨頸部  $0.441 \text{ g/cm}^2$  であり、これは同年齢女性の平均値に比較すると、それぞれ  $-2.38 \text{ SD}$ 、 $-3.93 \text{ SD}$  に相当する。血液学的所見には特記すべき異常は認められなかったが、血中インスリン様増殖因子1 (insulin-like growth factor-1; IGF-1) が  $86 \text{ ng/mL}$  (この年齢での正常範囲:  $142\text{-}389$ ) と低値を示した。しかしながら、血中成長ホルモンの基礎値は正常範囲内であり、アルギニン・L-ドーパ負荷による成長ホルモンの分泌反応パターンも正常であった。本症例では腸骨生検も施行され、皮質骨の骨量減少ならびに皮質骨の菲薄化が認められた。さらに重要な所見として、頬骨の量が著明に減少しており、採取された組織には骨芽細胞の存在を確認できなかった。これらの所見を総合すると、本症候群では骨吸収は正常に行われているが、骨形成が抑制されているものと考えられた。

彼らはさらに、本症例をIGF-1で治療した時の成績を報告している<sup>5)</sup>。リコンビナントヒトIGF-1を6ヶ月間、毎日皮下注射した前後で骨密度と骨代謝マーカーの変化を測定した。治療中は、骨形成マーカーである血清タイプ1プロコラーゲンC-ペプチドならびに血清オステオカルシンは増加し、また骨吸収マーカーである尿中ピリジノリン架橋産物ならびに尿中ヒドロキシプロリンも増加した。治療後は腰椎骨密度が3%増加し、これは本検査の変動係数を超える増加量であった。以上の結果から、彼らはIGF-1が低値を示す本症例においては、

IGF-1補充により抑制された骨形成を回復できる可能性が示唆された、としている。

#### 遺伝子異常との関わり

本症候群の早期老化兆候の一つに骨粗鬆症があるからと言って、そのことが直ちに本症候群の遺伝子異常と骨代謝との直接的な関係を意味するものではない。本症候群の責任遺伝子(WRN遺伝子)産物であるWerner helicaseは、主としてDNAの修復過程に関与すると考えられており、また本遺伝子はヒト皮膚線維芽細胞での発現は確認されているものの<sup>6)</sup>、骨芽細胞ないし破骨細胞において発現しているか否かについては未確認であるため、機能的にも骨代謝との関連性を類推するのは困難である。最近、この点に関して新たな洞察を与える研究が報告された。

WRN遺伝子には8箇所の遺伝子多型が知られており、そのうち4箇所はアミノ酸置換を伴うもの、もう4箇所はアミノ酸置換を伴わないものである<sup>7)</sup>。その中でWRN遺伝子多型(T>C, Cys1367Arg)、すなわち1367番目のシステイン残基をアルギニン残基に置換する多型が、日本人において心筋梗塞のリスクと関係しているとする報告が既になされていた<sup>8)</sup>。今回、それと同じ遺伝子多型と骨粗鬆症や変形性関節症などの骨関節疾患との関わりを検討した成績が報告された<sup>9)</sup>。対象は377名の健康な閉経後女性であり、平均年齢は65.6歳であった。ゲノタイプ頻度はT/T 87.5%、T/C 12.2%、C/C 0.3%であった。これらの対象を大きくC非保有者(T/T)ならびにC保有者(T/CとC/C)の2群に分けて比較すると、C保有者において有意( $p=0.037$ )に腰椎骨密

度が低値を示した。一方、変形性関節症とは有意な相関は認められなかった。このことから、WRN 遺伝子が遺伝的に骨粗鬆症の発症に関与している可能性が示唆される。

#### 治療

本症候群に合併する骨粗鬆症の治療法に関しては、現時点では明らかなエビデンスは見当たらないため、通常の骨粗鬆症の治療ガイドライン<sup>10)</sup>に従って行うことが妥当と判断される。骨粗鬆症性骨折のリスクを減少させる代表的な薬物としてビスフォスホネート製剤が汎用されているが、本製剤の一つである etidronate が本症候群の有痛性軟部組織石灰化を改善したとする報告<sup>11)</sup>もあり、薬剤選択において参考となる。一方、本症候群では骨粗鬆症の成因に骨形成の抑制が主として関与しているとする報告があり、この点からは副甲状腺ホルモン (PTH) 製剤 (teriparatide) が効果的であると推察されるが、本症候群では肉腫の発生頻度が高いことを考慮すると、PTH 製剤を使用する場合は骨肉腫の発生に特段の注意を要する。

#### D. 考察と結論

本症候群に合併する骨粗鬆症について検討を加えた。本症候群では高率に骨粗鬆症を合併することは事実であるが、それは以下の点において通常の加齢に伴う骨粗鬆症とは異なる。①加齢性骨粗鬆症では好発部位が椎骨ならびに大腿骨頸部などの海綿骨であるが、本症候群では四肢末梢、特に下肢において重症となる傾向がある。②閉経後骨粗鬆症では骨吸収の亢進が主たる成因と考えられているが、本症候群では骨形

成の抑制が成因となって骨粗鬆症を発症する。

本症候群における骨粗鬆症の発生機序は現時点では不明であるが、血中 IGF-1 の低下、WRN 遺伝子多型の関与を示唆する報告が見られる。今後、さらなる研究により、本症候群の骨粗鬆症の発生機序を明らかにし、成因に即した治療法を開発して行かねばならない。

#### 参考文献

1. Murata K, Nakashima H. Werner's syndrome: twenty-four cases with a review of the Japanese medical literature. *J Am Geriatr Soc* 1982;30:303-308.
2. 森聖二郎. ウェルナー症候群に合併する骨粗鬆症の臨床的特徴に関する研究. In: 横手幸太郎 (編). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患研究事業「ウェルナー症候群の病態把握と治療指針作成を目的とした全国研究」平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010. p. 9-12.
3. 折茂肇, 林泰史, 福永仁夫ほか. 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版). *日骨代謝誌* 2001;18:76-82.
4. Rubin CD, Zerwekh JE, Reed-Gitomer BY, et al. Characterization of osteoporosis in a patient with Werner's syndrome. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:1161-1163.
5. Rubin CD, Reed B, Sakhaee K, et al. Treating a patient with the Werner syndrome and osteoporosis using recombinant human insulin-like growth factor. *Ann Intern Med*

- 1994;121:665-668.
6. Hatamochi A, Arakawa M, Takeda K, et al. Activation of fibroblast proliferation by Werner's syndrome fibroblast-conditioned medium. *J Dermatol Sci* 1994;7:210-216.
7. Castro E, Ogburn CE, Hunt KE, et al. Polymorphisms at the Werner locus: I. Newly identified polymorphisms, ethnic variability of 1367Cys/Arg, and its stability in a population of Finnish centenarians. *Am J Med Genet* 1999;82:399-403.
8. Ye L, Miki T, Nakura J, et al. Association of a polymorphic variant of the Werner helicase gene with myocardial infarction in a Japanese population. *Am J Med Genet* 1997;70:494-498.
9. Ogata N, Shiraki M, Hosoi T, et al. A polymorphic variant at the Werner helicase (WRN) gene is associated with bone density, but not spondylosis, in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2001;19:296-301.
10. 骨粗鬆症治療の目的と薬物治療開始基準. In: 折茂肇 (代表), 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (編). 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版. ライフサイエンス出版; 2006. p. 50-53.
11. Honjo S, Yokote K, Takada A, et al. Etidronate ameliorates painful soft-tissue calcification in Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:2038-2039.
- E. 研究発表
1. 論文発表
- ① Fuku, N., Mori, S., Murakami, H., Gando, Y., Zhou, H., Ito, H., Tanaka, M., Miyachi, M.: Association of 29C>T polymorphism in the transforming growth factor- $\beta$ 1 gene with lean body mass in community-dwelling Japanese population. *Geriatric. Gerontol. Int.*, in press
- ② Tamura, Y., Chiba, Y., Tanioka, T., Shimizu, N., Shinozaki, S., Yamada, M., Kaneki, K., Mori, S., Araki, A., Ito, H., Kaneki, M.: NO donor induces Nec-1-inhibitable, but RIP1-independent, necrotic cell death in pancreatic  $\beta$ -cells. *FEBS Lett.*, 585: 3058-3064, 2011
- ③ Kou, I., Takahashi, A., Urano, T., Fukui, N., Ito, H., Hosoi, T., Inoue, S., Nakamura, Y., Kamatani, N., Kubo, M., Mori, S., Ikegawa, S.: Common variants in FONG on chromosome 2q33.1 confer risk of osteoporosis in Japanese. *PLoS One*, 6(5): e19641, 2011
- ④ 堀内敏行、長田充、千葉優子、森聖二郎、時村文秋: プライマリ・ケアにおける骨折予測ツールとしての FRAX の有用性に関する検討. *Osteoporosis Japan*, 19, 435-438, 2011
- ⑤ 森聖二郎: 生活習慣病における骨代謝

異常の薬物療法. CLINICAL CALCIUM, 21, 737-744, 2011

- ⑥ 森聖二郎: エディトリアル, 骨粗鬆症診療アップデート 2011—骨折を予防し寝たきりを回避するために—. Current Therapy, 29, 109, 2011
- ⑦ 森聖二郎、細井孝之、斎藤充: 骨質—日常臨床ではどのように評価して治療を行えばよいのか. Current Therapy, 29, 170-179, 2011
- ⑧ 森聖二郎: 骨粗鬆症をどう診るか—内科診療に役立つメンズヘルス—. Medicina, 48, 1913-1916, 2011
- ⑨ 森聖二郎: 骨粗鬆症の症状と治療. 医道の日本, 70 (11), 32-36, 2011

## 2. 学会発表

- ① 森聖二郎、福典之、千葉優子、時村文秋、細井孝之、金原嘉之、荒木厚、田中雅嗣、井藤英喜: 閉経後骨粗鬆症において脊椎圧迫骨折ならびに四肢筋肉量に関わる遺伝子多型の同定. 第108回日本内科学会講演会, 東京, 2011.4.15-17 (誌上発表)
- ② 小林一貴、森聖二郎、福典之、千葉優子、時村文秋、細井孝之、金原嘉之、荒木厚、田中雅嗣、井藤英喜: 閉経後骨粗鬆症においてTGF- $\beta$ 遺伝子多型と血中25水酸化ビタミンD濃度により脊椎圧迫骨折リスクを評価する方法の確立. 第53回日本老年医学会関東甲信越地方会, 東京, 2011.6.11
- ③ 周赫英、森聖二郎、千葉優子、堀内敏行、金原嘉之、荒木厚、井藤英喜: 骨粗鬆症性骨折のリスク評価における骨格筋の量的・機能的評価方法の有用性

について. 第53回日本老年医学会学術集会, 東京, 2011.6.15-17

- ④ 竹本稔、石川崇広、小林一貴、藤本昌紀、葛谷雅文、森聖二郎、三木哲朗、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53回日本老年医学会学術集会, 東京, 2011.6.15-17
- ⑤ Fuku, N., Mori, S., Murakami, H., Gando, Y., Zhou, H., Ito, H., Tanaka, M., Miyachi, M.: Association of the transforming growth factor- $\beta$ 1 genetic polymorphism with lean body mass in Japanese population. Gerontological Society of America 64th Annual Scientific Meeting, Boston, MA, 2011.11.18-22

F. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患研究事業)

分担研究平成 23 年度終了報告書

### Werner 症候群における糖代謝異常

研究分担者 葛谷雅文 名古屋大学大学院医学系研究科(地域在宅医療学・老年科学)

**研究要旨** 今年度は Werner 症候群の治療ガイドラインの作成にあたり、合併症としての糖代謝異常を担当した。文献的な調査、「考察をもとに、Werner 症候群の糖代謝異常の疫学、病因、治療などを中心に執筆した。要旨としては、Werner 症候群では7割程度が糖尿病または耐糖能異常を呈する。また Werner 症候群の糖代謝異常の本体はインスリン抵抗性であること。さらにその治療はインスリン抵抗性に対して peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR  $\alpha$ ) のアゴニストであるチアゾリジン誘導体が有効であることが報告されている。(エビデンスレベル III、推奨レベル C)

#### A. 研究目的

Werner 症候群のガイドライン作成に当たり、Werner 症候群の合併症としての糖代謝異常を担当し、文献的調査、考察を基に執筆した。

#### B. Werner 症候群における糖代謝異常の頻度

糖代謝異常は Werner 症候群における代表的なさらに高頻度で起こる代謝異常であり、その病態は Werner 症候群における動脈硬化性疾患、脂質代謝異常、脂肪肝(肝障害)にも密接に関わっている。

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その特徴的な所見として「糖同化障害」とあるように、<sup>1)</sup> 以前より Werner 症候群では糖尿病を合併しやすいことが指摘されていた。Epstein らの 1966 年の総説によると彼らの調査した 125 例の Werner 症候群患者のうち、55 例(44.4%)

が糖尿病と診断されていたと報告している。

<sup>2)</sup> Epstein らによれば、Werner 症候群患者の糖尿病は比較的軽症な例が多く、空腹時血糖が正常範囲であるケースが多いが、糖負荷試験にて異常を呈し、インスリン注射によっても高血糖を是正することが困難であると報告している。また糖尿病性腎症、網膜症、神経症の合併もまれであるとしている。<sup>2)</sup>

井村らは国内 102 例の Werner 症候群の患者について調査を行い、糖負荷テストを実施した 49 例の結果から、27 名(55%)が糖尿病、11 名(22%)が耐糖能異常であったと報告している。<sup>3)</sup> その 27 名の糖尿病患者のうち、19 名が糖負荷試験で血中のインスリン濃度が測定されており、そのうち 2 名だけが糖負荷後インスリンが  $30\mu\text{U/mL}$  未満であるが、それ以外の 17 名は糖負荷後血中インスリン濃度の著しい上昇を認めた。<sup>3)</sup>

後藤による 1904 年～1994 年までの 1100 例（日本人：810 例）の Werner 症候群患者の文献的調査では 36 歳時に 70% がインスリン非依存性糖尿病であると報告している。<sup>4)</sup> また、海外からも Werner 症候群 65 例中 46 例（70.8%）に 2 型糖尿病を認めると報告されている。<sup>5)</sup>

後藤らは 1966 年から 2004 年までの日本の Werner 症候群の報告例（1019 例）を文献的に調査し、430 名の糖尿病例のデータを元に 1985 年時の糖尿病発症年齢を推定したところ、男性は 38.8 歳で女性は 35.1 歳で、1966 年から 2004 年の調査期間にかけて毎年糖尿病の発症年齢が遅くなっていた（毎年 0.128 年ずつ延長）。<sup>6)</sup> 調査期間を通じて糖尿病発症は Werner 症候群報告例の約 70% であった。<sup>6)</sup>

以上の国内外の報告からは Werner 症候群の患者の 70% 前後が 2 型糖尿病または境界型で、平均 35 歳から 40 歳までに糖尿病を発症するといえる。

### C. Werner 症候群の糖代謝異常の原因

Field や Loubé、また Daweke らは 1960 年代前半に Werner 症候群の糖尿病患者にインスリンを投与しても十分な血糖降下がえられないこと、また Werner 症候群の糖尿病患者の血清インスリン様活性が高いことより、末梢の筋肉や脂肪組織で糖の利用率が低下していることを予測していた。<sup>7,8)</sup> まさしく、かれらの予測していたように Werner 症候群に合併する糖尿病は基本的にはインスリン非依存性であり、高インスリン血症を伴うインスリン抵抗性糖尿病である。通常の 2 型糖尿病と同様、インスリン分泌障害が加わると発症する。<sup>9)</sup> インスリン抵抗性の原

因に関しては、インスリン受容体の自己リン酸化には異常を認めないことが報告され、インスリン受容体以降の異常が指摘されている。<sup>10,11)</sup>

Kausch らは 2000 年に Werner 症候群の皮膚線維芽細胞ではグルコーストランスポーター(GLUT-1) が 8 倍もの過剰発現をしているものの、細胞膜への移行障害があり正常に機能しないこと、さらにはそれに伴うインスリン受容体の下流にある PI3-キナーゼの活性化障害を報告している。<sup>12)</sup> しかし、Kausch らの研究は臨床的に Werner 症候群と診断された一人の患者の皮膚線維芽細胞の観察であり、同様な現象が他の患者にも共通して起こるのかなどが不明である。また、骨格筋などの主要なグルコーストランスポーターである GLUT4 に対する異常の報告はない。

Werner 症候群の多くの患者は内臓脂肪の蓄積を認める。横手らの報告によると、Werner 症候群の 5 例中 3 例は CT 撮影上 100cm<sup>2</sup> 以上の内臓型肥満に相当し、残る 2 例も内臓脂肪/皮下脂肪面積比(V/S 比) が 0.4 を大きく上回ったとしている。<sup>13)</sup> さらにこれらの Werner 症候群の患者の血液中のアディポネクチンは低値であり、逆に Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-6 (IL-6) などの炎症性サイトカインが増加している。<sup>14,15)</sup> これらのサイトカインはインスリン抵抗性とも関連しており、内臓脂肪の蓄積がプライマリーに起こり、インスリン抵抗性につながる可能性がある。

体重ならびに体格指数 (body mass index, BMI) は糖尿病発症と密接に関わっていることが知られる。後藤らの調査によると

Werner 症候群患者も 1966 年から 2004 年にかけて体重も BMI も全般的な日本人と同様に年々増加してきている。<sup>6)</sup> しかしそれでも Werner 症候群患者は低 BMI であり 18.1kg/m<sup>2</sup> を超すことはまれであり、また Werner 症候群患者で糖尿病の有無別 BMI には相違がないという。従って過体重自体が Werner 症候群における糖尿病発症とは関連がないものと思われる。

#### D. Werner 症候群の糖尿病治療

日本人研究者により、peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) のアゴニストであるチアゾリジン誘導体である、Troglitazone ならびに Pioglitazone の Werner 症候群患者への投与によりインスリン抵抗性ならびに糖尿病の改善が報告されている。<sup>14-20)</sup> 表にその結果をまとめた。最近の一例を除いて（下記を参照）、血糖、HbA1c の改善、インスリン抵抗性の改善、さらにはアディポネクチンの上昇を報告している。さらには、Pioglitazone 投与(15mg/day) により、血中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 値が低下するのみならず、アディポネクチンが増加することが報告されている。<sup>14,15,20)</sup> また Pioglitazone を Werner 症候群患者に投与することにより内臓脂肪が減少し、皮下脂肪が増加することも報告されている。<sup>19)</sup>

また Biguanide 投与により Werner 症候群患者の糖代謝が改善したとの報告もされている。<sup>21)</sup> その症例は 55 歳の女性の Werner 症候群患者でインスリン分泌能は保たれていたが、インスリン抵抗性があり、インスリン治療 (42U/day) を受けていたにもかかわらず、HbA1c 9.8% とコントロール不良であった。本症例では先に Troglitazone が使用

されたが、インスリンを減量することも HbA1c の改善も認めなかったため、Biguanide を投与したところ HbA1c 6.9%、インスリン量が 28U/day まで減量できた。<sup>21)</sup>

Werner 症候群患者では高ゴナドトロピン性性腺機能低下症を示すことが多く、男性患者では血清テストステロン濃度が低下していることが観察される。山本らは 2 例の男性 Werner 症候群患者（兄弟）に対してテストステロン・エナント酸エステルを投与したところ、インスリン抵抗性の改善を認めたとしている。<sup>22)</sup>

さいごに

最近、チアゾリジン誘導体の膀胱癌リスクとの関連が報告されている。フランスの疫学調査に端を発した問題であるが、米国 FDA も膀胱癌患者へのチアゾリジン誘導体を使用しないように注意を促し、また我が国の厚生労働省も膀胱癌患者への投与を控えること、膀胱癌リスクについて患者への説明を行うこと、血尿などの兆候について定期的にモニターするように注意を促している。近年ジペプチジルペプチダーゼ (DPP) IV 阻害剤が日本でも使用できるようになっており、今後この薬剤の Werner 症候群の糖代謝異常への効果に関する臨床研究が待たれる。

文献

- 1) <http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/clin-cell/biol/werner/index.html#item2>
- 2) Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, et al. 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.
- 3) Imura H, Nakao Y, Kuzuya H, et al. Clinical, endocrine and metabolic aspects of the Werner syndrome compared with those of normal aging. *Adv Exp Med Biol*. 1985;190:171-85.
  - 4) Goto M. Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. *Mech Ageing Dev*. 1997;98:239-254.
  - 5) Huang S, Lee L, Hanson NB, et al. The spectrum of WRN mutations in Werner syndrome patients. *Hum Mutat* 2006;27:558-567
  - 6) Goto M, Matsuura M. Secular trends towards delayed onsets of pathologies and prolonged longevities in Japanese patients with Werner syndrome. *Biosci Trends*. 2008 Apr;2(2):81-7.
  - 7) Field JB, Loubé SD. Observations concerning the diabetes mellitus associated with Werner's syndrome. *Metabolism*. 1960;9:118-24.
  - 8) Daweke H, Jahnke K, Zimmermann H. Studies on carbohydrate and fat metabolism in the Werner syndrome. *Dtsch Arch Klin Med*. 1963;208:553-72.
  - 9) Yamada K, Ikegami H, Yoneda H, et al. All patients with Werner's syndrome are insulin resistant, but only those who also have impaired insulin secretion develop overt diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:2094-2095.
  - 10) Kakehi T, Kuzuya H, Yoshimasa Y, et al. Binding and tyrosine kinase activities of the insulin receptor on Epstein-Barr virus transformed lymphocytes from patients with Werner's syndrome. *J Gerontol*. 1988;43:M40-M45.
  - 11) Shima F, Ishida Y, Hotta K, et al. Autophosphorylation of insulin receptor in a patient with Werner's syndrome associated with insulin resistant diabetes mellitus. *Endocr J*. 1995;42:107-113.
  - 12) Kausch C, Hamann A, Uphues I, et al. Association of impaired phosphatidylinositol 3-kinase activity in GLUT1-containing vesicles with malinsertion of glucose transporters into the plasma membrane of fibroblasts from a patient with severe insulin resistance and clinical features of Werner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:905-918.
  - 13) 横手幸太郎. Werner 症候群とメタボリック シンドローム. *日本臨床* 2006;64: suppl 9, 742-746.
  - 14) Yokote K, Hara K, Mori S, et al. Dysadipocytokemia in werner syndrome and its recovery by treatment with pioglitazone. *Diabetes Care*. 2004;27:2562-2563
  - 15) Honjo S, Yokote K, Fujishiro T, et al. Early amelioration of insulin resistance and reduction of interleukin-6 in Werner syndrome using pioglitazone. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:173-174.
  - 16) Takino H, Okuno S, Uotani S, et al. Increased insulin responsiveness after

- CS-045 treatment in diabetes associated with Werner's syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 1994;24:167-172
- 17) Izumino K, Sakamaki H, Ishibashi M, et al. Troglitazone ameliorates insulin resistance in patients with Werner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2391-2395.
- 18) Imano E, Kanda T, Kawamori R, et al. Pioglitazone-reduced insulin resistance in patient with Werner syndrome. *Lancet.* 1997;350:1365.
- 19) Yokote K, Honjo S, Kobayashi K, et al. Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:1582-1583.
- 20) Hattori S, Kasai M, Namatame T, et al. Pioglitazone treatment of insulin resistance in a patient with Werner's syndrome. *Diabetes Care.* 2004;27:3021-3022.
- 21) Yasuda H, Nagata M, Hara K, et al. Biguanide, but not thiazolidinedione, improved insulin resistance in Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc.* 58:181-182, 2010.
- 22) Yamamoto H, Kurebayashi S, Kouhara H, et al. Impacts of long-term treatments with testosterone replacement and pioglitazone on glucose and lipid metabolism in male patients with Werner's syndrome. *Clin Chim Acta.* 2007;379:167-170.
- F. 健康危険情報  
なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
- 1) Morimoto S, Iijima K, Kuzuya M, Hattori H, Yokono K, Takahashi T. Guidelines for non-medical care providers to detect illnesses in elderly evacuees after the 2011 earthquake off the pacific coast of tohoku. *J Am Geriatr Soc.* 59, 2189-2191, 2011
- 2) Kuzuya M, Izawa S, Enoki H, Hasegawa J. Day-care service use is a risk factor for long-term care placement in community-dwelling dependent elderly. *Geriatr Gerontol Int.* in press.
- 3) Cheng XW, Song H, Sasaki T, Hu L, Inoue A, Bando YK, Shi GP, Kuzuya M, Okumura K, Murohara T. Angiotensin type 1 receptor blocker reduces intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein e-deficient mice. *Hypertension.* 2011;57:981-9.
- 4) Kozawa E, Nishida Y, Cheng XW, Urakawa H, Arai E, Futamura N, Shi GP, Kuzuya M, Hu L, Sasaki T, Ishiguro N. Osteoarthritic change is delayed in a cathepsin K knockout mouse model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* In press.
- 5) Takahashi T, Iijima K, Kuzuya M, Hattori H, Yokono K, Morimoto S.

- Guidelines for non-medical care providers to manage the first steps of emergency triage of elderly evacuees. *Geriatr Gerontol Int.* 2011;11:383-394.
- 6) Zaima N, Sasaki T, Tanaka H, Cheng XW, Onoue K, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Enomoto H, Unno N, Kuzuya M, Setou M. Imaging mass spectrometry-based histopathologic examination of atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 2011;217:427-32.
- 7) Aoyama M, Suzuki Y, Onishi J, Kuzuya M. Physical and functional factors in activities of daily living that predict falls in community-dwelling older women. *Geriatr Gerontol Int.* 2011;11:348-57..
- 8) Hirano A, Suzuki Y, Kuzuya M, Onishi J, Hasegawa J, Ban N, Umegaki H. Association between the caregiver's burden and physical activity in community-dwelling caregivers of dementia patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;52:295-8.
- 9) Hirakawa Y, Kuzuya M, Enoki H, Uemura K. Information needs and sources of family caregivers of home elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;52:202-5
- 10) 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.* 2011;52:127-32.
- 11) 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.* 2011;29:542-52.
- 12) Kuzuya M, Enoki H, Hasegawa J, Izawa S, Hirakawa Y, Shimokata H, Iguchi A. Impact of caregiver burden on adverse health outcomes in community-dwelling dependent older care recipients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011;19:382-91.
2. 学会発表
- 1) 竹本稔, 石川崇広, 小林一貴, 藤本昌紀, 葛谷雅文, 森聖二郎, 三木哲郎, 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 53 回日本老年医学会学術集会 平成 23 年 6 月 東京
- 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

表 チアゾリジン誘導体のWerner syndrome 患者の糖代謝への影響

報告者	報告年	性別	年齢	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	DM/ICT	インスリン 使用	チアゾリジ ン	観察期間	空腹時血糖 (mg/dL)		HbA1c (%)		空腹時インスリン (μU/mL)		Adiponectin (μg/mL)		
									治療前(使 用インスリ ン量/day)	治療後(使 用インスリ ン量/day)	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後	
Takino <sup>16)</sup>	1994	case 1	女	42	18.0	DM	無	T	4週間	153	121	6.9	6.5	—	—	—	—
		case 2	女	32	13.6	DM	有	T	4週間	167 (42U/day)	97 (30U/day)	7.2	6.5	—	—	—	—
Izumino <sup>17)</sup>	1997	case 1	女	34	16.1	DM	有	T	4週間	209 (30U/day)	135 (26U/day)	—	—	12.3	6.7	—	—
		case 2	女	48	15.8	DM	有	T	4週間	117 (22U/day)	103 (0U/day)	—	—	2.3	5.4	—	—
		case 3	女	46	18.0	DM	無	T	4週間	112	130	—	—	10.7	10.0	—	—
		case 4	女	39	16.2	DM	無	T	4週間	130	83	—	—	12.8	15.8	—	—
		case 5	男	39	18.7	IGT	無	T	4週間	94	83	—	—	5.0	3.7	—	—
Imano <sup>18)</sup>	1997		男	53	14.2	DM	無	P (30mg)	12週間	187	105	8.3	7.8	—	—	—	—
Yokote <sup>19)</sup>	2004		女	46	16.5	DM	無	P (15mg)	16週間	198	115	8.4	5.9	45.5	13.0	—	—
Hattori <sup>20)</sup>	2004		女	58	—	DM	無	P (15mg)	16~24週間	152	113 (16週後)	9.4	normal	39.0	17.0	1.83	17.4 (24週後)
Yokote <sup>14)</sup>	2004	n=3	—	—	—	DM	—	P (15mg)	16週間	—	—	7.7±0.6 (SD)	6.4±0.5 (SD)	—	—	2.57±1.36 (SD)	7.07±2.48 (SD)
Honjo <sup>15)</sup>	2008		男	59	—	DM	有	P (7.5mg)	~3カ月間	134 (34U/day)	72 (26U/day)	—	—	—	—	7.9	17.2 (3カ月後)

報告者の肩カッコは引用文献

T: troglitazone(400mg); P: pioglitazone; SD:標準偏差

DM: diabetes mellitus; IGT:Impaired Glucose Tolerance

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患研究事業）

分担研究年度終了報告書

見た目年齢の加齢性頸動脈肥厚に及ぼす影響に関する研究  
研究分担者 三木哲郎 愛媛大学大学院 加齢制御内科教授

顔の見た目年齢の加齢に伴う頸動脈肥厚への影響を 273 名の抗加齢ドック受診者と対象に検討した。看護師および画像解析ソフト OKAO Vision により見た目年齢を評価した。いずれも若く見える群では、年齢以上に見える群に比し、実年齢補正後の頸動脈内膜中膜厚が有意に肥厚していた。見た目年齢は、動脈硬化のバイオマーカーである可能性が示された。

A. 研究目的

動脈硬化に反映される血管年齢は死亡や心血管事故発症と関連する重要な因子である。更に血管年齢は実年齢以上に、様々な全身の老化指標とより密接に関連することが報告されている。最近、見た目年齢が、実年齢よりも死亡と関連することが報告された。以上の知見に基づき、中年・高齢者では、見た目年齢が動脈硬化の進展を反映するバイオマーカーになるのとの仮説を立てて検証を行った。

B. 研究方法

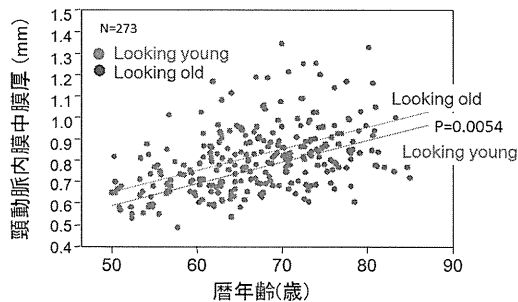
当院抗加齢・予防医療センターの抗加齢ドックと皮膚ドックを受診した 50 歳以上の 273 名を対象にした。顔面の写真を 3 方向から無影灯下に高画質デジタルカメラで撮影した。顔写真をもとに、19 名の老年・神経内科の病棟看護師が、見た目年齢を評価した。さらに顔識別プログラムのソフトウェア (OKAO Vision) でも見た目年齢を評価した。頸動脈内膜中膜複合体厚 (IMT) を動脈硬化の指標として計測した。  
(倫理面への配慮)

参加者には、研究内容を説明し、文書にて同意を得た。また、すべてのデータは暗号化し、個人が特定できない状態で、統計解析を行った。本研究内容は、愛媛大学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

対象者の平均実年齢は  $67.2 \pm 8.0$  歳であり、看護師及び OKAO Vision が評価した見た目年齢の平均はそれぞれ  $69.3 \pm 5.9$  歳、 $61.7 \pm 7.5$  歳であった見た目年齢と実年齢の差は看護師の評価で  $+2.2 \pm 5.0$  歳、OKAO Vision の評価で  $-5.5 \pm 9.6$  歳であった。看護師による見た目年齢も OKAO Vision による見た目年齢もともに、実年齢と有意な逆相関を示した ( $r=-0.68, p<0.0001$ 、 $r=-0.65, P<0.0001$ )。看護師が評価した見た目年齢が実年齢より若い群を young-looking group とし、見た目年齢が実年齢よりも老けているあるいは同年齢である群を old-looking group として、二群間を比較・解析した。young-looking group は実年齢および OKAO Vision が評価した見た目年齢には、いずれも old-looking group より高齢であった。

頸動脈 IMT は性および年齢補正後、old-looking group で young-looking group に比し、有意に肥厚しており、加齢に伴う頸動脈 IMT の増加は young-looking group と old-looking group では有意に異なっていた。



Geriatr Gerontol Int 2012 in press

OKAO Vision では、全体的に若く評価されたため、実年齢より 10 歳以上若く評価された群を Young-looking group と定義し、OKAO Vision による old-looking group との間で、同様の検討を行った。OKAO Vision による young-looking group においても、性および年齢補正後の頸動脈 IMT は、old-looking group に比し、有意に低値を示した。

更に頸動脈 IMT に対してさまざまな交絡因子を含むパラメータで多変量回帰を実施したところ、看護師においても、OKAO Vision においても young looking は、IMT に対して独立した説明因子であることが示された。

一方、若く見える(young looking)ことを規定している要因をロジスティック解析において検討したところ、頸動脈 IMT は看護師、OKAO Vision のいずれの方法でも、実年よりも若く見える(young looking)ことに対して、独立した負の決定因子であった。

見た目年齢は、加齢性の頸動脈硬化の進展と関連しており、動脈硬化のバイオマー

カーとなる可能性が示唆された。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kido M, Kohara K, Miyawaki S, Tabara Y, Igase M, and Miki T. Perceived age of facial feature is a significant diagnosis criterion for age-related carotid atherosclerosis in Japanese subjects: J-SHIP study. Geriatr Gerontol Int 2012 (in press).

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず。

ウェルナー症候群の皮膚潰瘍治療—難治性肘頭部潰瘍の治療—

昭和大学形成外科 吉本信也

### 1. はじめに

ウェルナー症候群では四肢、特に足、足趾、足底、踵部、膝、肘頭部などに高率に難治性の皮膚潰瘍を合併する<sup>1)</sup>。しかし、特に足部では、皮膚の萎縮や血行障害などのために保存的にも観血的にも治癒は困難で、疼痛などのために日常生活が制限される。一方、肘頭部に難治性の潰瘍を生じた場合、疼痛や関節可動域の制限のため、食事や洗顔その他に支障をきたし、日常生活動作が著しく制限される。両側性の場合にはなおさらである。化膿性関節炎<sup>2)</sup>を起こすこともある。しかし、足部に比べて、周囲には比較的血行の良い皮膚が存在しており、手術によって潰瘍の閉鎖は可能である。ここでは、主として、ウェルナー症候群の肘頭部に生じた難治性潰瘍の手術療法について述べる。

### 2. 治療方針

骨の露出のない比較的小さい潰瘍では、保存的治療を行う。大きな潰瘍や骨の露出したもの、関節可動域の制限が強いものなどに対しては外科的治療を行う。

### 3. 保存的治療

糖尿病や全身状態の改善とともに、各種

外用薬や被覆材などの適用、陰圧閉鎖療法などを行う。

### 4. 外科的療法

肘周囲の皮膚も萎縮しているため、一般に、潰瘍部を縫縮する余裕はなく、皮弁による再建が必要となる。皮弁の選択では、遊離皮弁や腹部の有茎皮弁等も考えられるが、手術の侵襲の大きさや術後の関節の拘縮等を考えると、その適応は実際的ではない。肘の末梢側・周囲・中枢側の組織のどれかを使うのが合理的であると思われるが、それぞれ一長一短があり、どれを選択するかが問題となる。手術に当たっては、潰瘍周囲の薄く弱くなった皮膚を十分に切除するとともに、潰瘍部の肘頭部の骨をある程度平らになるまで削除する。また、上腕三頭筋腱に石灰化<sup>3、4)</sup>があれば、石灰化の強い部分を切除する。このようにして、再発の予防や関節可動域の改善、疼痛の軽減・消失を図る。

#### ① 遊離植皮術

骨が露出していない症例で、遊離分層植皮術で再建したという報告<sup>5)</sup>もあるが、もともと皮膚および皮下組織が薄くなっている部位であるため、単なる遊離植皮術では生着が悪く、再発しやすいと考えられる<sup>3)</sup>。



## ② 前腕からの皮弁

### a. 後骨間動脈皮弁<sup>3, 6, 7)</sup>

橈骨動脈や尺骨動脈などの前腕の主要動脈を犠牲にせず、順行性の皮弁を作成できるという利点がある。しかし、ウェルナー症候群の患者では、前腕の皮膚は一般に萎縮しており、薄い上に緊張が強く余裕がないため、ここに皮弁を作製すると、皮弁採取部位には植皮術が必要<sup>3, 6, 7)</sup>となる。しかし、前腕も血流が悪いため、その植皮は生着しにくく<sup>7, 8)</sup>その部の閉鎖が困難になることがある。また、手術時の、細く萎縮した上腕へのターニケット装着による神経圧迫と考えられる術後の全指指尖しびれが出現した症例が報告<sup>3)</sup>されている。

### b. 橈側前腕皮弁<sup>8)</sup>

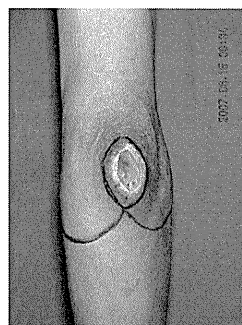
橈側前腕皮弁では、もともと血流の悪いWerner症候群で、橈骨動脈という重要な動脈が犠牲になる欠点がある。また、術後12か月で患側手指の軽度のしびれが残存している症例<sup>8)</sup>が報告されている。著者が診察した、他院で手術された症例では、肘に移植された皮弁と皮弁採取部に移植された植皮片の状態は良好であったが、術後に全指の伸展拘縮をきたしていた。この症例の手の拘縮が、ウェルナー症候群という特別な状態のもとで、橈骨動脈という主要な血管を犠牲にしたためにおこったものか、皮弁採取部への植皮による術後の安静や癒着などによるものか、または、ターニケットの圧迫によるものかは不明であるが、いずれにしても念頭に置いておくべきである。

## ③ 肘周囲からの局所皮弁

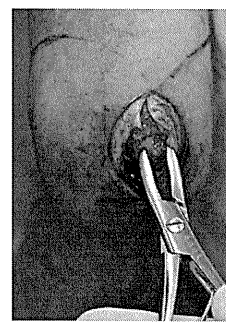
### a. 回転皮弁・横転皮弁 (図1)

肘周囲からの局所皮弁による再建術は、手技が容易で時間もそれ程要しない。しか

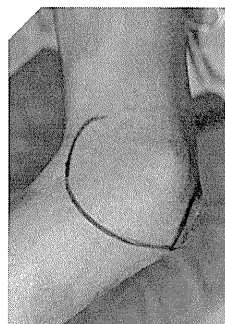
し、皮弁の採取部には遊離植皮術が必要である。皮弁の壊死例が報告<sup>5, 7, 9)</sup>されている。そのため、皮弁は大きくデザインし、緊張や捻れがかからないようにし、肘頭の骨の突出部は平らにしておく。最初の皮弁を大きくしておく、再発した際に、同じ皮弁を起こして再使用することが出来る。皮弁は肘頭部の橈側にも尺側にも挙上できるが、橈側の皮膚と比べて尺側の皮膚の方が柔らかく、皮弁に緊張もかかりにくい。術後の再発に関しては、著者の経験では術後数年で再発しやすい。再発部は皮弁の縫合線上であった。皮弁採取部への遊離全層植皮術の生着には問題はなかった。



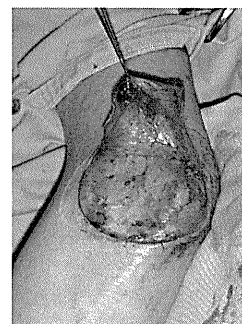
a



b



c



d

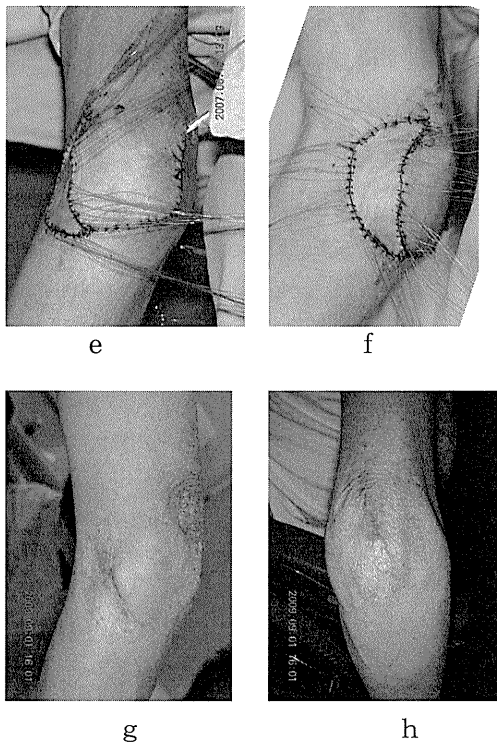


図1 肘周囲の局所皮弁（回転皮弁）

a: 右肘頭部の潰瘍（骨に達す） b: 骨の削除をしているところ c: 潰瘍の尺側部に局所皮弁（回転皮弁）を作図したところ d: 皮弁を挙上したところ e: 皮弁を潰瘍部に移植し、皮弁を挙上した皮膚欠損部には鼠径部から全層植皮術を行ったところ f: 全焼植皮を行った部分 g: 術後27か月の植皮部と皮弁の状態 h: 同じく、肘頭部の局所皮弁の状態（再発は見られていない）

b. adipofascial flap<sup>10, 11)</sup>

adipofascial flap は、Salinas Velasco<sup>11)</sup>によると、ウェルナー症候群の患者では非常に薄く、骨の露出した潰瘍部を被うのには不十分である。また、彼らは、adipofascial flap 上の植皮部には角化と亀裂を生じ、外力により容易に再発する可能性があることを示唆している。

④ 上腕からの皮弁<sup>11, 12)</sup>

上腕は、細くなっているが皮膚は柔らかく、前腕に比べると血流もよい。手術手技は煩雑であるが、腕が細く皮下組織も薄くなっているため、皮弁の挙上は一般の症例と比べると比較的容易で、局所麻酔下での手術も可能である。また、皮弁採取部は、ほとんどの症例で一次的に縫縮可能である。再発も少ない。しかし、これらの皮弁は逆行性皮弁であり、皮弁挙上後の鬱血・壊死がときに問題となる。

a. 上腕内側皮弁（図2）

上腕内側の皮膚は、上腕外側に比べて、しなやかであるが皮弁挙上が煩雑である。

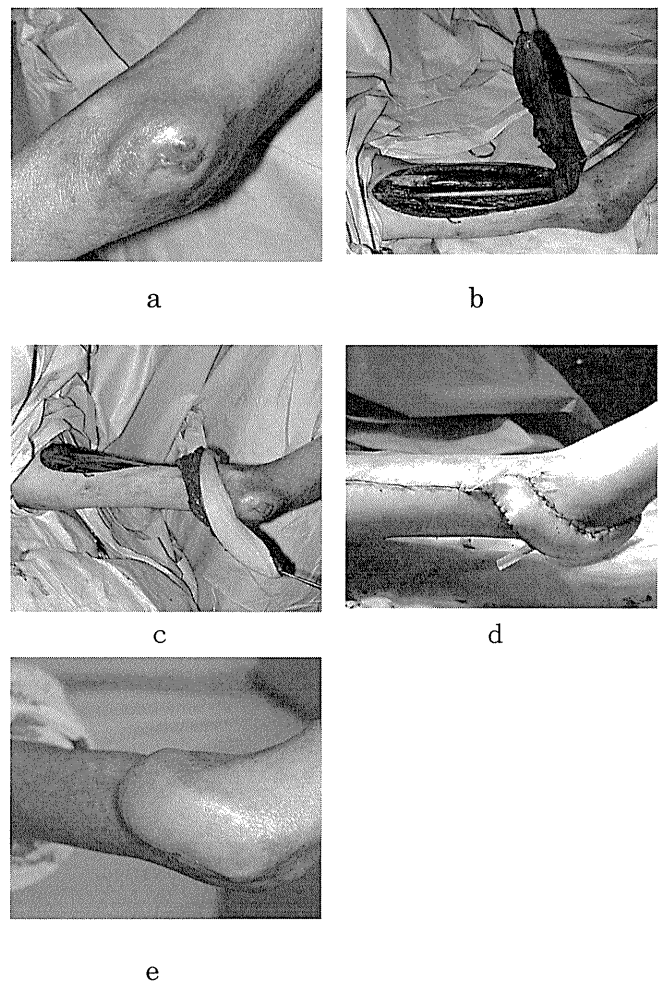


図2

a: 左肘頭部の難治性潰瘍（滑液胞炎を起こ

している) b: 上腕内即から筋膜皮弁を  
挙上したところ c: 皮弁を移動してみた  
ところ(この後、肘頭部を郭清した) d:  
皮弁を逢着したところ e: 術後7年の状  
態(再発は見られない)

#### b. 上腕外側皮弁

#### 5. 皮弁選択の順序

前腕からの皮弁は、皮膚の萎縮が強い点  
や手技の煩雑さ、皮弁採取部位の植皮が生  
着しにくい、術後の指の感覚障害や運動障  
害を残す可能性があることなどから、その  
使用はためらわれる。上腕からの皮弁は、  
血流の良さや、一般に皮弁採取部に植皮を  
必要としないことなどから最適と思われる  
が、局所皮弁に比べて手技が煩雑であり、  
犠牲も大きい。それ故、再発の可能性は高  
いと思われるが、先ず手技的にも簡単な肘  
周囲の回転皮弁+遊離全層植皮術での再建  
を試みる。すなわち、回転皮弁作製時は潰  
瘍周囲の菲薄化した皮膚を十分に切除し、  
尺側または橈側に、数回使用できるような  
大きな皮弁を作製して再建する。再発した  
場合は、同じ皮弁を挙上・回転して修復し、  
皮弁挙上部には遊離植皮術を追加する。そ  
の皮弁が使用できなくなった場合、反対側  
(尺側か橈側)に皮弁を作製し、同じよう  
に使用する。これで十分と思われるが、も  
し、これでも繰り返す再発のため、回転皮  
弁の使用が不能となった場合は、上腕から  
の皮弁を考慮する。

#### 参考文献

1. Murata K, Nakashima H, Werner's  
syndrome: twenty-four cases with a

review of the Japanese medical  
literature. J. Am. Geriatr. Soc. 1982;  
30:303-308.

2. 良原久浩, 角田雅也, 松井允三, 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.  
1999;6:147-148.

3. 井上高志, 長沢謙次, 西須 孝, ほか. 後  
骨間動静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.  
1990;21:490-495.

4. 杉本信幸, 寺山和雄, 藤岡文夫, ほか.  
Werner 症候群4例の経験. 特にその整形外  
科的側面について. 中部整災誌.  
1991;34(3):786-790.

5. 樋口浩文, 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. 2003;23:497-501.

6. 北裏清剛, 寺尾賢秀, 谷口泰徳, 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. 1993;36:617-621.

7. 木村直弘, 寺内雅美. 肘部難治性潰瘍を  
伴った Werner 症候群の一例. 形成外  
科. 1990;33:691-696.

8. 大嶋茂樹, 加藤博之, 三浪明男, 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.  
2001;43:24-27.

9. 坂井重信, 添田周吾, 中山凱夫. Werner  
症候群の2例. 日形会誌. 1982;2:858-865.

10. Lai CS, Tsai CC, Liao KB, et al.  
The reverse lateral arm adipofascial  
flap for elbow coverage. Ann. Plast. Surg.  
1997;39(2):196-200.

11. Salinas Velasco VM, Herrero  
Fernandez F, García-Morato V, et al.

Coverage of elbow ulcers in a patient with Werner's syndrome. *Ann. Plast. Surg.* 1995;35(4):423-428.

12. Koshima I, Shozima M, Soeda S. Repair of elbow defects and the biochemical characteristics of Werner's syndrome. *Ann. Plast. Surg.* 1989; 23(4):357-62.