
I. 主要徴候

(10 歳以上 40 歳までに出現)

-
- | | |
|-------------------|-------------|
| 1. 早老性毛髪変化 | (白髪、禿頭など) |
| 2. 白内障 | (両側) |
| 3. 皮膚の萎縮・硬化、難治性潰瘍 | (鶏眼や胼胝など) |
| 4. 軟部組織の石灰化 | (アキレス腱など) |
| 5. 鳥様顔貌 | |
| 6. 音声の異常 | (かん高いしわがれ声) |
-

II. その他の徴候

-
- | | |
|---------------|-----------------|
| 1. 糖、脂質代謝異常 | |
| 2. 骨の変形などの異常 | (骨粗鬆症等) |
| 3. 悪性腫瘍 | (非上皮性腫瘍、甲状腺癌など) |
| 4. 血族結婚 | |
| 5. 早期に現れる動脈硬化 | (狭心症、心筋梗塞) |
| 6. 原発性性腺機能低下 | |
| 7. 低身長及び低体重 | |
-

III. 遺伝子変異

参考資料 4

IV. WS の合併症とその治療法

1. 糖代謝異常

葛谷 雅文

(名古屋大学大学院医学系研究科発育加齢医学講座
地域在宅医療学・老年科学)

1. ウェルナー症候群における糖代謝異常の頻度

糖代謝異常はウェルナー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、その病態はウェルナー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¹⁾、以前よりウェルナー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 例のウェルナー症候群患者のうち、55 例(44.4%)が糖尿病と診断されていたと報告している²⁾。Epstein らによれば、ウェルナー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²⁾。

井村らは国内 102 例のウェルナー症候群の患者について調査を行い、糖負荷試験を実施した 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³⁾。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³⁾。後藤による 1904 年～1994 年までの 1,100 例(日本人: 810 例)のウェルナー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⁴⁾。また、海外からもウェルナー症候群 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⁵⁾。

後藤らは 1966 年から 2004 年までの日本のウェルナー症候群の報告例(1,019 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った(毎年 0.128 年ずつ延長)⁶⁾。調査期間を通じて糖尿病発症はウェルナー症候群報告例の約 70%であった⁶⁾。

以上の国内外の報告からはウェルナー症候群の患者の 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。

2. ウェルナー症候群の糖代謝異常の原因

Field や Loube, また Daweke らは 1960 年代前半にウェルナー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, またウェルナー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^{7,8)}。まさしく, かれらの予測していたようにウェルナー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病する⁹⁾。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^{10,11)}。

Kausch らは 2000 年にウェルナー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¹²⁾。しかし, Kausch らの研究は臨床的にウェルナー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どう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 GLUT-4 に対する異常の報告はない。

ウェルナー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, ウェルナー症候群の 5 例中 3 例は CT 撮影上 100cm² 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¹³⁾。さらにはこれらのウェルナー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- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) などの炎症性サイトカインが増加している^{14,15)}。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ウェルナー症候群患者も 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⁶⁾。しかしそれでもウェルナー症候群患者は低 BMI であり 18.1kg/m² を超すことはまれであり, またウェルナー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ウェルナー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。

3. ウェルナー症候群の糖尿病治療

日本人研究者により, peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) 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 のウェルナー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¹⁴⁻²⁰⁾。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- α , 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^{14,15,20)}。また

Pioglitazone をウェルナー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¹⁹⁾。

また Biguanide 投与によりウェルナー症候群患者の糖代謝が改善したとの報告もされている²¹⁾。その症例は 55 歳の女性のウェルナー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²¹⁾。

ウェルナー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 例の男性ウェルナー症候群患者 (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報告している²²⁾。

表 チアゾリジン誘導体のウェルナー症候群患者の糖代謝への影響

報告者	報告年	性別	年齢	BMI (kg/m ²)	DM/IGT	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 (μ U/mL)		Adiponectin (μ g/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 ¹⁶⁾	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 ¹⁷⁾	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 ¹⁸⁾	1997	男	53	14.2	DM	無	P (30mg)	12 週間	187	105	8.3	7.8	—	—	—	—	
Yokote ¹⁹⁾	2004	女	46	16.5	DM	無	P (15mg)	16 週間	198	115	8.4	5.9	45.5	13.0	—	—	
Hattori ²⁰⁾	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 ¹⁴⁾	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 ¹⁵⁾	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

文 献

- 1) <http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/clin-cellbiol/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: 171-185.
- 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): 81-87.
- 7) Field JB, Loubé SD. Observations concerning the diabetes mellitus associated with Werner's syndrome. *Metabolism*. 1960; 9: 118-124.
- 8) Daweke H, Jahnke K, Zimmermann H. Studies on carbohydrate and fat metabolism in the Werner syndrome. *Dtsch Arch Klin Med*. 1963; 208: 553-572.
- 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. ウェルナー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.

2. 脂質代謝異常, 脂肪肝

村野 俊一

(JA 栃木厚生連 下都賀総合病院)

1. はじめに

ウェルナー症候群は 1904 年に Otto Werner により, 強皮症を伴った白内障として報告された。その後, まずこの疾患のもつ解剖学的, 病理学的な特徴についての観察から, 動脈硬化が合併, 進展していることが明らかになった。さらに, 血清脂質の測定が技術的に可能になって高脂血症についての報告が積み重なり, 1966 年には Epstein CJ らがそれまでの報告を総説にまとめている¹⁾。それによると, 血清コレステロールについては, 一般に 150mg/dl から 300mg/dl の範囲にあつて総じて高い傾向にあることが見出され, さらに, 高比重リポ蛋白 (HDL) -コレステロールの低い症例, また脂肪制限をした後でもコレステロールに加えて, 総脂肪酸, 不飽和脂肪酸, リン脂質の高い症例の報告も見出されている。脂質代謝の特性については経口脂肪負荷試験やヘパリン-クリアランス試験の結果, 脂肪が腸管から吸収されるのが遅く, またヘパリンに対する反応性が弱いことが報告されている。

2. ウェルナー症候群患者における血清脂質

我々の経験した 15 症例で, 悪性腫瘍などの重篤な合併症のない時点での空腹時の測定により, 明らかに高コレステロール血症が見られたのは 8 例である。これから推測すると発症率は 53%程度となり, 一般の人口に比すると本疾患では高コレステロール血症が起りやすいことがわかる。さらに, これらのうちの 7 例では超遠心法での解析を行なった。その結果低比重リポ蛋白 (LDL) -コレステロール, 超低比重リポ蛋白 (VLDL) -コレステロールが高い症例がそれぞれ 4 例, VLDL-中性脂肪の高い症例が 5 例, HDL-コレステロールの低い症例が 1 例あつた (図 1)²⁾。アポ蛋白値については横手らが 10 症例の対象中 9 症例に高 LDL-コレステロール血症とそれに伴う高アポ B 血症のあることを報告している³⁾。高 LDL-コレステロール血症の見られた症例では同時に高 VLDL-中性脂肪血症が認められており, アポ CII の高い症例が 5 例, アポ CIII の高い症例が 7 例, アポ E の高い症例が 6 例であつた。高脂血症の WHO 分類では IIb 型がドミナントと言える。さらに 7 例の症例についてポリアクリルゲル電気泳動法での検討の結果, 5 例について midband が認められている。しかし, この midband は III 型に見られるような左右対称の山形ではなく, アポ E 表現形の解析を行なうと全例ともアポ E3/3 であつた³⁾。更に HDL-コレステロールについては 4 例が低値を示し, このうち 3 例には高 VLDL-中性脂肪血症が伴っていた。また, 3 例ではアポ蛋白 AI が低かつた。このメカニズムについては Kobayashi J らが 10 数ヶ月間にわたり典型的な症例を追跡し, 低 HDL-コレステロール血症は中性脂肪-rich リポ蛋白の代謝と逆相関するかたちで変動し, HDL-コレステロールが低く, 中性脂肪-rich リポ蛋白が高い時にはリポ蛋白リパーゼの量, 活性が共に低下していることを報告している⁴⁾。高 LDL-コレステロール血症については, 10 例中 6 例でレントゲン上でのアキレス腱厚が 9mm 以上あり, 高コレステロール血症の家族歴があることを考えると家族性高コレス

テロール血症に極めて近い病態を呈していた。高コレステロール血症の家族歴のある1例では培養皮膚線維芽細胞を用いてLDLの結合能, 取り込み能, 異化能を検討したが, それぞれの活性は正常対照の細胞の2分の1程度であり, この症例については家族性高コレステロール血症のヘテロ接合体と診断された⁵⁾。Mori Sらは10例の本症候群患者の検討で, 血清コレステロール値とアキレス腱の厚さに正の相関があることを示し(図2), 高コレステロール血症とアキレス腱肥厚が認められた5例の患者では末梢血リンパ球でLDL-receptorの¹²⁵I LDLのbinding, cellular-association, degradationの活性が家族性高コレステロール血症のヘテロ接合体と同様に正常対照者の約半分に落ちていた⁷⁾。またマクロファージを用いた実験では, 本症候群患者ではacetylated LDLのbindingは正常にもかかわらず, uptakeとdegradationの活性が亢進しており, さらにdegradationで生じたフリーコレステロールが再エステル化されてコレステロールエステルとなる活性も上昇しており, acetylated LDLのような変性コレステロールが存在した場合にはマクロファージにコレステロールが蓄積し, 泡沫細胞化する機構が促進されていることが見出されている⁸⁾。別にHirano Kらは本症候群の線維芽細胞ではCell-division-cycle(Cdc)42と呼ばれるRho蛋白ファミリーに属するGTPaseの活性が落ちていることにより細胞内からのコレステロールの放出がうまくいかず, これも細胞内にコレステロールが蓄積しやすい原因の一つだろうと述べている⁹⁾。

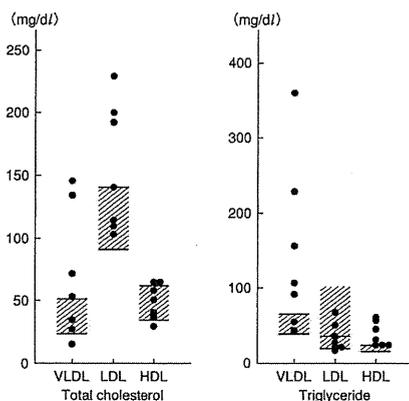


図1 超遠心法によるウェルナー症候群患者の血清脂質プロファイル。文献2)より引用。(網掛け部分は正常範囲を示す)

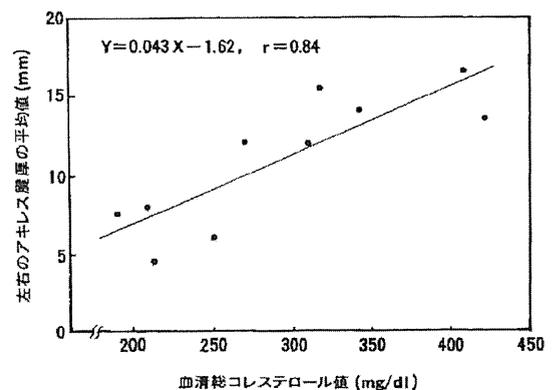


図2 ウェルナー症候群患者の血清総コレステロール値とレントゲン写真上のアキレス腱の厚さの相関。文献3)より引用。

3. ウェルナー症候群患者における血清脂質異常の治療

本症候群患者が平均年齢以前の早期に死亡する主な原因として肉腫などの悪性腫瘍と動脈硬化性疾患が挙げられている。Epsteinらの古典的な報告でも死因をはっきり検討できた23症例のうちでは3例が明らかな血管病変で死亡している¹⁾。私どもの10数例の症例でも1例は心筋梗塞, 1例は出血性脳梗塞で亡くなっている。したがって本症候群の脂質異常症に関しては粥状動脈硬化症のリスクファクターとして対応すべきである。具体的には, 日本動脈硬化学会が作成した動脈硬化性疾患予防ガイドラインのアップデートな2007年版⁶⁾に準拠すべきである。同ガイドラインのフローチャートではLDL-コレステロール以外の主要危険因子の評価項目として, 加齢(男性 ≥ 45 歳, 女

性 ≥ 55 歳), 高血圧, 糖尿病(耐糖能異常を含む), 喫煙, 冠動脈疾患の家族歴, 低HDL-コレステロール血症が上げられている。本症候群は剖検の結果から見ると明らかに動脈硬化が促進されている疾患であり, 本症候群と診断された時点で加齢の危険因子がプラスであることとし, そのままこのガイドラインを利用してよいと考える。

4. ウェルナー症候群患者における内臓脂肪蓄積と脂肪肝

本症候群の身体的特徴を見ると, 低身長が一般的である他に, 四肢の筋肉, 皮膚および皮下脂肪組織の萎縮が全例に認められる。それと対照的に軀幹についてはクッシング症候群に似た中心性の肥満が認められる。近年, CT-scan を用いると容易に腹腔内の脂肪組織を鑑別することができるようになった。Moriらの報告³⁾によれば, 男性3名, 女性1名の腹部のCT-scan画像を検討して, 2例の男性患者にはメタボリック症候群の定義を満たす $>100\text{cm}^2$ の内臓脂肪面積が認められ, 他の2例でも内臓脂肪面積の皮下脂肪面積に対する比がいずれも高く, 皮下脂肪が少ないのにも関わらず内臓脂肪が多く蓄積されている病態が認められている。本症候群の原因遺伝子のWRN遺伝子の直接の関与については, pre-adipocyteのcell lineの3T3-L1細胞を用いた実験で, siRNAでWRN遺伝子の発現を抑制すると, adipogenesisの指標である転写因子C/EBP β が20~24%, fatty acid synthaseの発現が12~30%抑制され, 細胞への脂肪蓄積は14%減少することが報告されている¹⁰⁾。この現象は皮下脂肪が少なくなることをよく説明するが, 内臓脂肪が増えることの説明にはならず, この差についてはin vivoではin vitroと違って遺伝子変異により他の臓器から分泌されるアディポカインの関与が重要な役割を負っているであろうと推測されている。

肝臓への脂肪の蓄積を見たものが脂肪肝であるが, これには病理学的に厳密な定義があり, 肝の生検にて組織学的に30%以上を脂肪滴が占拠している状態を指す¹¹⁾。しかし, 脂肪肝の診断のためだけに生検のリスクをとることは一般には考えにくい。現在臨床の場では簡便な超音波やCT-scanを用いた方法で肝臓に脂肪が貯まっているかを見ることができるとは言えない。しかしながら, 超音波法は非侵襲的であり, 手軽に利用できる。bright liver, hepato-renal contrast, vascular blurring, deep attenuationをその特徴として30%以上の肝内脂肪化を有する脂肪肝の検出頻度は感度91~100%, 特異度が93~100%と報告されている¹²⁾。森らは10例の本症候群患者で, 腹部超音波法による検討を行ない, 大藤らの提唱している超音波的な診断基準¹³⁾を用いると10例全例が脂肪肝であり, 血液検査ではこれらの全例にALT(GPT) $>$ AST(GOT)のトランスアミナーゼの高値が認められ, それぞれ $110\pm 48\text{mU/ml}$, $68\pm 40\text{mU/ml}$ であったと報告している¹⁴⁾。これに伴う血清コリンエステラーゼの高値は7例, 耐糖能異常の合併は9例, 高インスリン血症は8例, 高コレステロール血症は7例, 高中性脂肪血症は8例に認められている。森らは脂肪肝の成因として, 耐糖能異常による高血糖や高インスリン血症が肝臓での中性脂肪の合成を促すこと, 本症候群患者の下腹部の脂肪細胞ではカテコールアミンに対する過大な脂肪分解反応とインスリンによる抗脂肪分解作用が低下していたとの報告¹⁵⁾を引用し, 末梢脂肪組織での中性脂肪分解が促進されてきた遊離脂肪酸が過量に肝臓に流入すること, さらにリポ蛋白リパーゼの活性が低下しているとの報告¹⁶⁾から, 血清中性脂肪の異化が障害されていることなどが考えられる

としている。本症候群の剖検の所見をまとめた Ishii らの論文では 5 例の自験例の報告があり、1 例の骨髓炎を伴った肺炎での死亡例の肝臓に軽度の脂肪変性があった以外には脂肪肝を示唆する記述は見られず、彼らが文献的に検索しえた 20 例の症例でも肝臓には特別な所見はなかったとされている¹⁷⁾。しかしながら、剖検例では死亡に至るまでの間に悪性腫瘍など消耗性の疾患による脂肪の費消により肝臓の脂肪も動員されて脂肪肝が消失するバイアスがかかっている可能性がある。Imura H らのわが国における 102 例の症例のアンケート調査では、35.4%に軽度の肝機能異常があったとの報告があり、この原因として脂肪肝の存在が示唆されている¹⁸⁾。

5. ウェルナー症候群患者における脂肪肝の治療

一般に脂肪肝はアルコール性の成因によるものを別にして非アルコール性脂肪性肝疾患 (Nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD と略) と称され、予後良好な単純性脂肪肝 (Simple steatosis; SS と略) とそれに比較して予後の悪い非アルコール性脂肪肝炎 (Nonalcoholic steatohepatitis; NASH と略) に分けられる¹⁹⁾。NAFLD は組織学的に Type1~4 に分類されており、Type1 は脂肪肝のみ、Type2 は脂肪肝+小葉内の炎症、Type3 は脂肪肝+肝細胞の風船様変性、Type4 は脂肪肝+肝細胞の風船様変性+肝線維化あるいは Mallory-Denk 体形成とされている²⁰⁾。この組織所見に沿って Type1, Type2 が SS, Type3, Type4 が NASH と診断されている。NASH の成立機序については Day ら²¹⁾により Two hits theory が提唱されている。それによればまず肥満、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病を基礎に SS が発生し、それに内臓脂肪細胞から分泌される TNF- α などのアディポサイトカイン、脂質過酸化、遺伝子素因などが加わって NASH となるという考え方である。予後に関しては Ekstedt M らが肝生検診断による NAFLD では SS では一般住民との生存率の差はなかったが、NASH では心血管疾患が一般住民の 7.5%に比して 15.5%と有意に高く、肝関連死についても前者が 0.2%であるのに比して 2.8%と比較的高率であったと報告している²²⁾。別に Söderberg C らの報告では NAFLD の 118 例を 28 年間追跡して SS では一般人口より死亡率が 55%高く、NASH では 86%高かったとされている²³⁾。本症候群の病理所見の報告からは NASH を示唆するような所見はえられていないために、その多くは SS の段階にとどまっていると考えられる。しかしながら NAFLD では年齢、性、BMI、血圧、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪を調整しても脳、心血管疾患の発症がオッズ比 4.12 と有意に高率であることが報告されており²⁴⁾、2 型糖尿病患者を対象にした調査でも NAFLD のある群はない群に比べて冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患の発症率が高いと報告されている²⁵⁾。また頸動脈の内膜中膜複合体肥厚度 (Intima-media thickness: IMT と略される) を測定した検討では NAFLD 群では対照群に比べて有意に IMT が肥厚していることが観察されている²⁶⁾。これらのデータから NAFLD はメタボリックシンドロームや 2 型糖尿病とは独立した動脈硬化性疾患の危険因子であることが示唆されており、動脈硬化性疾患が早期に合併進展してくる本症候群においては SS ではあってもやはり可及的に是正、治療に努めるべきであろう。NAFLD の治療方法としてはまず肥満、糖尿病を考慮したカロリー制限と運動療法が行われるべきである。それらで十分な効果がえられない場合については薬物療法を導入することになるが、現時点では治療方法が確立されていないので、ランダム化比較試験の結果²⁷⁾などを参照に薬剤を選択することになる。

現在ランダム化比較試験にて有効性が証明されているのはピオグリタゾン^{28,29)}，ビタミンE³⁰⁾，ウルソデオキシコール酸³¹⁾である。その他にメトホルミン，スタチン，エゼチミブでの肝機能，脂肪肝の改善の報告があり，またアンギオテンシンII受容体拮抗薬，アンギオテンシン変換酵素阻害薬などで肝の線維化が抑制されたとの報告があるがいずれもランダム化比較試験の結果ではない³²⁾。現在ウェルナー症候群の原因遺伝子のWRN遺伝子を欠いたモデルマウスが開発されており，このモデル動物にResveratrolを投与して脂肪肝を改善できたなどの実験結果が得られている³³⁾。モデル動物の使用は今後本症候群の薬物治療の開発について有用な手段となることが予想される。

文 献

- 1) 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*. 1966; 45: 177-221.
- 2) Murano S. Atherosclerosis in Werner syndrome. In: Goto M, Miller RW, (eds). *From premature gray hair to helicase- Werner syndrome: Implications for aging and cancer*. Tokyo and Basel et.al.: Japan scientific societies press and Karger; 2001. p.61-68.
- 3) 横手幸太郎, 森聖二郎, 森崎信尋 他. Werner 症候群に合併する脂質代謝異常について. *日本老年医学会雑誌*. 1989; 26: 455-461.
- 4) Kobayashi J, Murano S, Yokote K, et al. Marked decrease in plasma apolipoprotein A-I and high density lipoprotein-cholesterol in a case with Werner syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 2000; 293: 63-73.
- 5) 村野俊一, 小林かおる, 藤山葉子 他. 家族性高コレステロール血症を合併した Werner 症候群の 1 例. *動脈硬化*. 1985; 13: 613-618.
- 6) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版. In: 日本動脈硬化学会 (編). *日本動脈硬化学会; 2007 年*.
- 7) Mori S, Yokote K, Morisaki N, et al. Inheritable abnormal lipoprotein metabolism in Werner's syndrome similar to familial hypercholesterolaemia. *Eur.J Clin Invest*. 1990; 20: 137-142.
- 8) Mori S, Morisaki N, Saito Y, et al. Metabolism of acetylated low density lipoproteins by monocyte-derived macrophages from patients with Werner's syndrome, *Atherosclerosis*. 1989; 9: 644-649.
- 9) Hirano K, Ikegami C, Zhang Z. Contribution of Cdc42 to cholesterol efflux in fibroblasts from Tangier disease and Werner syndrome. *Methods in Enzymology*. 2008; volume 439: 159-169.
- 10) Turaga RVN, Paquet ER, Silid M et al. The Werner syndrome protein affects the expression of genes involved in adipogenesis and inflammation in addition to cell cycle and DNA damage responses. *Cell Cycle*. 2009; 8: 2080-2092.
- 11) American Gastroenterological Association, medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002; 123: 1702-1704.
- 12) 米田正人, 今城健人, 河島 圭 他. NAFLD の画像診断. *診断と治療*. 2011; 99: 1523-1529.
- 13) 大野孝則, 土谷幸浩, 税所宏光 他. 脂肪肝, In: 大藤正雄 (編). *消化器超音波診断学*. 東京: 医学書院; 1985. p.62-65.
- 14) 森聖二郎, 森崎信尋, 村野俊一 他. Werner 症候群に合併する肝機能異常について. *日本老年医学会雑誌*. 1988; 25: 626-631.
- 15) Smith U, Digirolamo M, Blohme G, et al. Possible systemic metabolic effects of regional adiposity in a patient with Werner's syndrome. *Intern J Obesit*. 1980; 4: 153-161.
- 16) Murata K, Nakashima H. Clinical and metabolic studies on Werner's syndrome. with special reference to disorders of lipid and liver function. In: Salk D, Fujiwara Y, Martin GM (eds). *Werner's syndrome and human aging (Adv ExpMed Biol, 190)*. New York and London: Plenum Press; 1985. p.285-304.
- 17) Ishii T, Hosoda Y, Hamada Y, et al. Pathology of the Werner syndrome. In: Salk D, Fujiwara Y, Martin GM (eds). *Werner's syndrome and human aging (Adv ExpMed Biol, 190)*. New York and London: Plenum Press; 1985. p.187-217.
- 18) Imura H., Nakano Y, Kuzuya H, et al. Clinical, endocrine and metabolic aspects of the Werner's

- syndrome compared with those of normal aging. In: Salk D, Fujiwara Y, Martin GM (eds). Werner's syndrome and human aging (Adv ExpMed Biol, 190). New York and London: Plenum Press; 1985. p.171-185.
- 19) Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. Prog. Liver. Dis. 1986; 8: 283-298.
 - 20) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology. 1999; 116: 1413-1419.
 - 21) Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"?. Gastroenterology. 1998; 114: 842-845.
 - 22) Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology. 2006; 44: 865-873.
 - 23) Söderberg C, Stål P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. Hepatology. 2010; 51: 595-602.
 - 24) Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. World J Gastroenterol. 2007; 13: 1579-1584.
 - 25) Targher G, Bertolini L, Padrani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2007; 30: 1212-1218.
 - 26) Sookoian S, Pirola CJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. J Hepatol. 2008; 49: 600-607.
 - 27) Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010; 52: 79-104.
 - 28) Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2006; 355: 2297-2307.
 - 29) Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2008; 135: 1176-1184.
 - 30) Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2010; 362: 1675-1685.
 - 31) Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Hepatology. 2010; 52: 472-479.
 - 32) 岡上 武. NAFLD とはどのような病気か—診断と治療の最近の進歩と実地診療における問題点のオーバービュー, 診断と治療, 2011; 9: 1454-1459.
 - 33) Labbé A, Garand C, Cogger VC, et al. Resveratrol improve insulin resistance hyperglycemia and hepatosteatosis but not hypertriglyceridemia, inflammation, and life span in a mouse model for Werner syndrome. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2011; 66: 264-278.

3. 動脈硬化

岡部恵美子, 小林 一貴
(千葉大学医学研究院 細胞治療内科学)

1. はじめに

ウェルナー症候群の2大死因は悪性腫瘍と虚血性心疾患である¹⁾。今回、我々は平成21年～平成23年度に実施されたウェルナー症候群の全国疫学調査(別項参照)に基づき、わが国におけるウェルナー症候群に伴う動脈硬化性疾患の有病率や代謝性疾患との関連性を検討した。それらの結果を基に、これまでの臨床的経験や文献的考察を踏まえ、ウェルナー症候群に合併する動脈硬化性疾患の予防や治療について提案したい。

2. ウェルナー症候群の患者における動脈硬化性疾患の有病率

前述の全国疫学調査に基づき、わが国のウェルナー症候群の患者における動脈硬化性疾患の有病率について検討した。その結果、ウェルナー症候群と確定診断できた185名の患者のうち、動脈硬化性疾患の有病率では、脳出血が1.1%、脳梗塞が1.1%、虚血性心疾患が10.3%、閉塞性動脈硬化症が17.3%であった。そして、合併する代謝性疾患は、境界型を含む糖尿病(有病率62.2%)、脂質異常症(同51.6%)、高血圧(同25.9%)などであった。そこで、これらのウェルナー症候群の患者群を動脈硬化性疾患の有無により2群に分け、各種代謝性疾患との相関について χ^2 検定を行うと、糖尿病($\chi^2=4.24$, $p=0.039$)、高血圧($\chi^2=11.16$, $p=0.0008$)および脂質異常症($\chi^2=7.90$, $p=0.005$)とそれぞれ有意な相関を認めた(Critical value of 3.84)。

3. 動脈硬化性疾患の予防と治療

ウェルナー症候群では、既に若年期より動脈硬化病変の進行が認められることが報告されている²⁾。今回の全国調査の結果においても、特に冠動脈疾患の有病率は一般成人に比して著しく高く、動脈硬化進展予防のための積極的な薬物療法が推奨される。

ウェルナー症候群患者を同年代の一般成人患者と同等に扱うべきか、あるいは65歳以上75歳未満の前期高齢者の基準で考えるべきかについては十分なエビデンスがこれまでには存在しない。しかし、少なくとも脂質管理については、スタチンを用いた1次予防(WASCOPS)および2次予防試験(CARE, LIPID)のメタ解析の結果、前期高齢者においてもスタチンにより非高齢者と同等の冠動脈疾患の予防効果があることが示されている(エビデンスレベルB, 推奨レベルIIa)。これらの結果より、ウェルナー症候群の患者に関しても高LDL-C血症に対してはスタチンを第一選択薬として積極的に治療することが推奨されている³⁾。なお、脂質管理目標値に関しては、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年(2012年改定予定)では冠動脈疾患の既往の有無(1次・2次予防)により、さらに1次予防については危険因子の数に応じて目標値をリスク別に設定されている。ウェルナー症候群は、前述のように疾患自体が虚血性心疾患のハイリスクであり、加えて糖尿病や閉塞

性動脈硬化症の合併率も高いことから、少なくとも LDL-C が 120mg/dL 以下の 1 次予防ハイリスク群の管理を行い、ひとつでも危険因子があれば 2 次予防に準じて LDL-C が 100mg/dL 未満もしくはさらに低い値での管理が望ましい(エビデンスレベル C, 推奨レベル I)。スタチンによるウェルナー症候群における特有の有害事象に関しては明らかではないが、一般高齢者に準じて腎機能障害や横紋筋融解などの発症に十分に注意しなければならない。また、抗酸化剤であるプロブコールについては、著明な低 HDL-C 血症を来したウェルナー症候群症例が報告されており、治療を行なう際には注意を要する⁴⁾。

ウェルナー症候群に合併する糖尿病に関しては、内臓脂肪蓄積を背景としたインスリン抵抗性を特徴とし、ピオグリタゾン⁵⁾やメトフォルミン⁶⁾の有効性が報告されており、これらのインスリン抵抗性改善薬が第一選択薬として推奨される(エビデンスレベル C, 推奨レベル I)。

なお、高血圧についてはウェルナー症候群に関するエビデンスがないため、日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン 2009 年版」に準じた治療方針を基本とする。ただし、ウェルナー症候群において高齢者の降圧目標である 140/90mmHg 未満を遵守するべきかどうかについては一定の見解に至っていない。

糖尿病合併例などについては、低血圧を来していないかなど患者の状態を観察しながら、適宜ガイドラインの推奨降圧目標(130/80mmHg 未満)への移行を考慮する(エビデンスレベル C, 推奨レベル I)。

また、通常これらの代謝性疾患に対しては運動療法が推奨されるが、ウェルナー症候群では虚血性心疾患や下肢の難知性潰瘍を高率に合併することより過度の運動療法は推奨されない。

さらに、ウェルナー症候群の患者における虚血性心疾患や悪性腫瘍の手術については、皮膚萎縮・硬化が著しく難治性潰瘍を多発する四肢と異なり体幹部の創傷治癒は健常者とほぼ変わらないため、必要な場合には手術療法も十分に選択可能である⁷⁾。近年、ウェルナー症候群の平均余命は確実に延長してきており³⁾、全身状態が良好であれば手術を含めた積極的な治療法の選択が推奨される。

文 献

- 1) Goto M, Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. *Mech Ageing Dev* 98 (1997) 239-54.
- 2) Mori S, Morisaki N, Murano S, Shirai K, Saito Y, Yoshida S, and Akikusa B, [Werner's syndrome and arteriosclerosis]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 25 (1988) 486-90.
- 3) Yokote K, and Saito Y, Extension of the life span in patients with Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 56 (2008) 1770-1.
- 4) Kobayashi J, Murano S, Yokote K, Mori S, Matsunaga A, Sasaki J, Takahashi K, Bujo H, and Saito Y, Marked decrease in plasma apolipoprotein A-I and high density lipoprotein-cholesterol in a case with Werner syndrome. *Clin Chim Acta* 293 (2000) 63-73.
- 5) Yokote K, S Honjo, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Mori S, and Saito Y, Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. *J Am Geriatr Soc* 52 (2004) 1582-3.
- 6) Yasuda H, Nagata M, Hara K, Moriyama H, and Yokono K, Biguanide, but not thiazolidinedione, improved insulin resistance in Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 58 181-2.
- 7) Ohnishi S, Fujimoto M, Oide T, Nakatani Y, Tsurutani Y, Koshizaka M, Mezawa M, Ishikawa T, Takemoto M, and Yokote K, Primary lung cancer associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 10 319-23.

4. 皮膚潰瘍

a. 皮膚科的治療

嶋岡 弥生，旗持 淳
(獨協医科大学皮膚科)

1. はじめに

ウェルナー症候群の皮膚潰瘍の成因は多因子であるが，結合組織成分の代謝異常が関連しているといわれている¹⁾。その他，体幹の割に四肢が細くやせているため四肢末端への荷重負荷が大きいこと，外反母趾などの骨関節変形，足底の限局性角化病変や皮下石灰化による皮膚結合織への物理的圧迫，脂肪組織の減少，線維芽細胞分裂能低下による創傷治癒の遅延，糖尿病の合併や動脈硬化性病変に伴う血行障害が重なるためと考えられている²⁾。

好発部位はアキレス腱部，足関節，肘関節，足底部など圧のかかりやすい部位に多くみられる³⁾。また鶏眼や胼胝腫，外傷が前駆症状となることがある。潰瘍好発部位の皮膚は萎縮し皮下脂肪織が減少しているため，潰瘍を形成すると容易に腱や骨が突出する²⁾。

2. 治療方針

ウェルナー症候群の潰瘍は上記の成因が関与していることもあり，難治である。

外用薬被覆材などでの保存的治療をまず行うが，糖尿病のコントロールなど全身的治療も並行して行う必要がある。保存的治療で改善が見られない場合，外科的療法となる。

3. 局所療法

本症の潰瘍は慢性皮膚創傷である。慢性皮膚創傷では，各種サイトカインによる炎症の遷延化と，壊死組織タンパクを融解させる役割をもつプロテアーゼの活性が上昇することにより，組織の足場になる細胞外基質も融解し，組織の再構築ができない状態にある⁴⁾。また，浸出液中の分子の組成バランスが崩れることにより，組織再構築を担う細胞の分裂能が低下している⁴⁾。慢性創傷の創傷治癒過程を促進するためには，治癒を妨げている原因除去に役立つ外用薬や，治癒過程を促進する外用薬を選択して使用する必要がある⁵⁾。

(1) 感染・壊死組織を伴う場合

生理食塩水や微温湯で洗浄後，壊死組織に対し，できるだけメスやハサミを用いて外科的デブリードマンを行う。デブリードマンが困難な場合はカデックス軟膏[®]，イソジンゲル[®]，プロメライン軟膏[®]などの壊死組織除去剤による化学的デブリードマンをおこなう。また水分を多く含むゲーベンクリーム[®]は壊死組織の軟化・融解を促進するとされており，浸出液の少ない創部で有効である。

感染や強い炎症により創部の滲出液が多い場合は，浸出液吸収効果を持つカデックス軟膏[®]やユーバスタ[®]コーワが有効である。

(2) 肉芽・上皮形成期

感染もなく壊死組織が除去された創部は、通常肉芽が形成されるが、本症の潰瘍はなかなか肉芽が形成されないことが多い。そのため、生理食塩水や微温湯で洗浄後、オルセノン軟膏[®]やプロスタグランディン軟膏[®]、リフラップ軟膏[®]などの肉芽形成促進薬を使用する。塩基性線維芽細胞増殖因子（フィブラストスプレー[®]）も有効ではあるが、ウェルナー症候群の皮膚潰瘍は悪性腫瘍を合併することも多いため、注意が必要である。

潰瘍部が良好な肉芽で充填されると、上皮化が生じてくる。プロスタグランディン軟膏[®]やアクトシン軟膏[®]などの上皮形成促進作用を持つ薬剤を使用する。この時期は創部の湿潤環境を保持するための被覆材（デュオアクティブ[®]など）も有効である。

近年、エンドセリン受容体拮抗薬が難治性潰瘍に有効した一例が報告されている⁶⁾。

4. 外科的治療

植皮術では治癒させることが困難な場合が多く、人工真皮貼付⁷⁾や皮弁形成^{8,9)}などの方が有用であることが多い。また線維芽細胞の分裂能の低下などから、デブリードマンにより潰瘍が拡大する可能性のあることも念頭に置く必要がある⁷⁾。



スライド1



スライド2

文 献

- 1) 旗持 淳. Werner 症候群と結合組織. 皮膚臨床. 1996; 38: 1529-1536.
- 2) 伴野朋裕. ウェルナー症候群. 皮膚臨床. 2000; 42(10)特: 40 ; 1512-1513.
- 3) 後藤 眞. ウェルナー症候群. 皮膚臨床. 1997; 39(7)特: 37 ; 1095-1102.
- 4) 大浦紀彦, 波利井清紀. 慢性創傷. 治療. 2009; 91: 237-242.
- 5) 井上雄二, 長谷川 稔 他. 創傷・熱傷ガイドライン委員会報告ー 1 : 創傷一般. 日皮会誌. 2011; 121(8): 1539-1559.
- 6) Noda S, Asano Y, Masuda S, et al. Bosentan: a novel therapy for leg ulcers in Werner syndrome. J Am Acad Dermatol. 2011; 65(2): e54-55.
- 7) 沼田 剛, 船坂陽子, 永井 宏 他. 人工真皮を用いて治療した Werner 症候群の 1 例. 皮膚臨床. 1998; 40(11): 1703-1705.
- 8) 寺師浩人, 石井義輝, 村上 勇 他. Werner 症候群のアキレス腱部難治性潰瘍の治療経験. 皮膚臨床. 1994; 36(6): 749-751.
- 9) 田井野 仁, 矢島弘嗣, 辰巳英章 他. Werner 症候群に生じたアキレス腱部皮膚潰瘍に対する治療経験. 中部整災誌. 2002; 45: 1005-1006.

b. 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－

吉本 信也
(昭和大学形成外科)

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¹⁾。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²⁾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^{3,4)}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⁵⁾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³⁾。