

(2) 前腕からの皮弁

a. 後骨間動脈皮弁^{3,6,7)}

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^{3,6,7)}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^{7,8)}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³⁾されている。

b. 橈側前腕皮弁⁸⁾

橈側前腕皮弁では、もともと血流の悪いウェルナー症候群で、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⁸⁾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^{5,7,9)}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と、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。

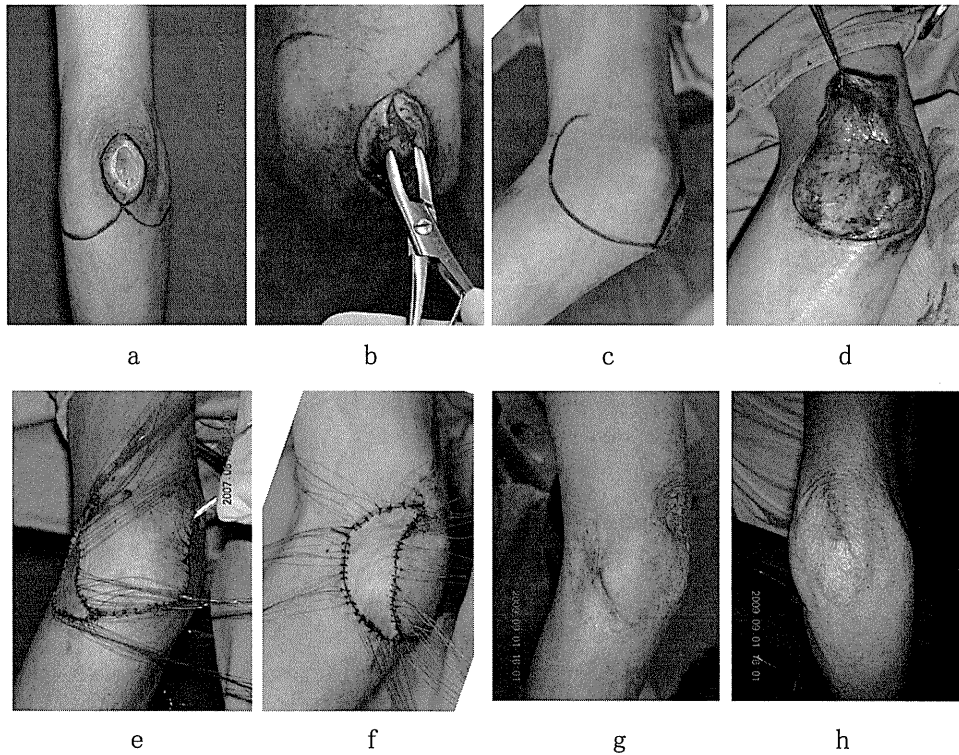


図1 肘周囲の局所皮弁（回転皮弁）

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: 全層植皮を行った部分 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^{10,11)}

adipofascial flap は、Salinas Velasco¹¹⁾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^{11,12)}

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。

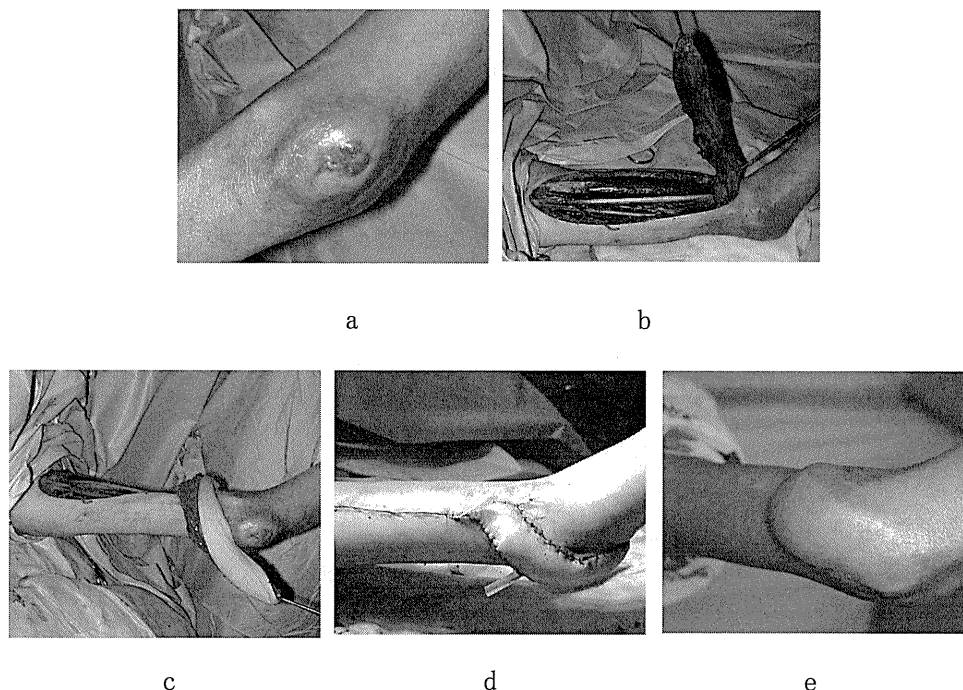


図2

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.

c. 感染症

渡邊 哲

(千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部)

1. はじめに

ウェルナー症候群患者は高率に2型糖尿病を合併するため、皮膚に形成された潰瘍は感染を起こしやすく、また難治となりやすい。潰瘍への感染はグラム陽性球菌によるものが最も多いが、慢性化した場合はグラム陰性桿菌、嫌気性菌による感染も考慮しなければならない。病変部の培養検体は壊死組織などを可能な限り切除し洗浄した上で採取すべきである。重篤な感染では血液培養も考慮する。

2. 概要および原因

ウェルナー症候群患者は皮下組織の萎縮や血流の低下、線維芽細胞の活性低下などを背景に皮膚潰瘍が形成されやすいとされている¹⁾。さらに本症候群に合併しやすい2型糖尿病のため^{2,3)}、潰瘍は深く、腱や骨組織へ波及し、感染を合併しやすい¹⁾。以上のことから一般の糖尿病患者にみられるものよりも重篤なものが多いとされている³⁾。

潰瘍が感染を起こした場合、もっとも原因菌として頻度が高いのはグラム陽性球菌であるが、なかでも黄色ブドウ球菌および溶連菌は重要である^{4,5)}。入院患者や抗菌薬使用患者ではMRSAによる感染のリスクが高い⁵⁾。長期化、慢性化した場合は腸内細菌や緑膿菌などのグラム陰性桿菌や嫌気性菌による感染となる可能性もある⁵⁾。

3. 検査・診断

感染病巣からはしばしば種々の細菌（皮膚の常在菌を含む）が分離されることが多いが、実際に感染を起こしている菌は限られている。正確な培養結果を得るためには病巣部の汚染部位や壊死組織をできるだけ外科的に切除し、洗浄した上で潰瘍底から検体を採取すべきである⁵⁾。膿瘍を形成している場合は穿刺も有用である。全身的な感染症状がある場合は血液培養も推奨される⁵⁾。

4. 治療

全ての潰瘍に対して治療が必要なわけではなく、熱感、発赤、腫脹、硬結、疼痛などの臨床症状および血液検査所見などを参考にして適応を決定する⁴⁻⁷⁾。感染を疑った場合は適切な培養検体を採取した上で抗菌薬の投与を開始する。培養結果を待たずに抗菌治療を開始することが多いが、検体のグラム染色は参考になる。一般的には組織への移行性が良好で、グラム陽性球菌をターゲットにした抗菌薬を選択する⁴⁻⁸⁾。

処方例

- ① セファゾリン 1g 点滴静注, 8時間毎
- ② クリンダマイシン 600mg 点滴静注, 8-12時間毎
- ③ バクタ 1~2錠 経口, 1日2回

バクタは単独で用いるよりもリファンピシン (450mg/日) などと併用することが推奨される。

入院患者や抗菌薬治療歴があり, MRSA 感染が疑わしいとき

処方例

- ① リネゾリド 600mg 点滴静注もしくは経口, 12時間毎
- ② ダプトマイシン 4mg/kg 点滴静注, 24時間毎
- ③ バクタ 1~2錠 経口, 1日2回

バクタは単独で用いるよりもリファンピシン (450mg/日) などと併用することが推奨される。

長期化・慢性化したとき

適切な培養検査を行い, グラム陰性桿菌や嫌気性菌の関与が疑われた場合

処方例

- ① メロペネム 0.5~1.0g 点滴静注, 8時間毎
- ② ドリペネム 0.25~0.5g 点滴静注, 8時間毎
- ③ タゾバクタム/ピペラシリン 4.5g 点滴静注, 6~8時間毎
- ④ レボフロキサシン 500mg 経口, 1日1回
- ⑤ シプロフロキサシン 300mg 点滴静注, 12時間毎

フルオロキノロン系薬剤は嫌気性菌に対しては一般に抗菌力が弱い。

文 献

- 1) Yeong EK, Yang CC. Chronic leg ulcers in Werner's syndrome. *Br J Plast Surg.* 2004; 57: 86-88.
- 2) Goto M. Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. *Mech Ageing Dev.* 1997; 98: 239-254.
- 3) Muftuoglu M, Oshima J, von Kobbe C, et al. The clinical characteristics of Werner syndrome: molecular and biochemical diagnosis. *Hum Genet.* 2008; 124: 369-377.
- 4) Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 1373-1406.
- 5) Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 885-910.
- 6) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011; 52: 285-292.
- 7) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011; 52: e18-55.
- 8) Reeves DS, Wilkinson PJ. The pharmacokinetics of trimethoprim and trimethoprim/sulphonamide combinations, including penetration into body tissues. *Infection.* 1979; 7 Suppl 4: S330-341.

d. ウェルナー症候群の皮膚潰瘍の疼痛管理

藤本 昌紀

(千葉大学医学部附属病院糖尿病代謝内分泌内科)

1. はじめに

ウェルナー症候群 (WS) は代表的な遺伝性早老症である。患者は白髪, 禿頭, インスリン抵抗性を伴った糖尿病, 動脈硬化, 悪性腫瘍を通常のヒトよりも早く発症する¹⁾。それに加え, 大関節 (肘, 膝, 足など) に生じる疼痛や皮膚の潰瘍が, 本疾患の特徴的な所見となっており, しばしば難治性であり, 疼痛を伴う。四肢切断を余儀なくされる場合も多く, QOL の観点からすると, 最大の問題となっている。

2. 異所性石灰化と関節痛の関係について

皮膚潰瘍は, WS では大関節の周囲に好発し, WS の診断基準の1つにもなっている。異所性石灰化とは, 正常な石灰化部位である骨や歯以外でのリン酸カルシウム結晶の析出と定義できる。慢性腎不全, 副甲状腺機能亢進症, 膠原病などでも認められ, WS 診療時には鑑別を要する。WS に異所性石灰化が合併することは古くから知られ¹⁾, アキレス腱, 膝蓋腱, 肘関節伸展部が多く^{2,3)}, 中には大動脈弁に生じた例も報告されている。本城ら⁴⁾の検討によると, 7名のWS患者の全41関節中, 35関節 (85.3%) に異所性石灰化を認め, 石灰化のない関節では疼痛は認めなかった一方で, 異所性石灰化を認めた35関節中23関節 (65.6%) に疼痛を認めた。WS患者の皮膚繊維芽細胞においては, 骨分化促進性転写因子であるCBFA-1とリントランスポーターPit-1が高発現することが報告されている⁴⁾。

3. エチドロネート大量療法による疼痛軽減効果

骨吸収抑制薬であるエチドロネートの内服で, 改善効果が期待される。エチドロネート20mg/kg, 3ヶ月間の経口投与で石灰化, 疼痛共に, 改善したことが報告されている⁵⁾。

4. エチドロネート大量療法以外の鎮痛法

本ガイドライン執筆時点で, ウェルナー症候群の難治性皮膚潰瘍の疼痛に対する特効薬は存在しない。非ステロイド系抗炎症剤をはじめとした鎮痛薬で対処しているのが現状である。

文 献

- 1) Epstein CJ, Martin GM, Motulsky AG. Werner's syndrome; caricature of aging. A genetic model for the study of degenerative diseases. *Trans Assoc Am Physicians*. 1965; 78: 73-81.
- 2) Grubitzsch H, Beholz S, Wollert HG, Eckel L. Severe heart valve calcification in a young patient with Werner syndrome. *Cardiovasc Pathol*. 2000 Jan-Feb; 9 (1) : 53-54.
- 3) Sogabe Y, Yasuda M, Yokoyama Y, Tamura A, Negishi I, Ohnishi K, Shinozaki T, Ishikawa O. Genetic analyses of two cases of Werner's syndrome. *Eur J Dermatol*. 2004 Nov-Dec; 14 (6) : 379-382.
- 4) Honjo S, Yokote K, Fujimoto M, Takemoto M, Kobayashi K, Maezawa Y, Shimoyama T, Satoh S, Koshizaka M, Takada A, Irisuna H, Saito Y. Clinical outcome and mechanism of soft tissue calcification in Werner syndrome. *Rejuvenation Res*. 2008 Aug; 11 (4) : 809-819.
- 5) Honjo S, Yokote K, Takada A, Maezawa Y, Kobayashi K, Tokuyama T, Sonezaki K, Saito Y. Etidronate ameliorates painful soft-tissue calcification in Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Nov; 53 (11) : 2038-2039.

5. 眼病変（白内障）

忍足 俊幸, 山本 修一
(千葉大学大学院医学研究院眼科学)

1. はじめに

ウェルナー症候群に白内障が合併することが良く知られており、日本でのウェルナー症候群の白内障有病率は100%である¹⁾。また、発症年齢の平均も 31.2 ± 8.5 歳ときわめて若い¹⁾。一般的に日本人の白内障は50歳頃から見られ（有病率10%未満）、70歳で80%以上の有病率とされるが²⁾、ウェルナー症候群に合併する白内障は明らかに発症年齢が早い。そのため白内障を契機にウェルナー症候群の診断に至るケースも少なくない。本稿ではウェルナー症候群に合併する白内障の診断・治療法とその留意点を述べる。

2. 診断と鑑別

白内障は一般的には、水晶体中に何らかの混濁が認められ、それにより視力低下をきたすものと定義される。自覚症状には、グレア障害（不快感を伴う眩しさ）、屈折異常、単眼複視、夜盲・昼盲、霧視がある。水晶体の混濁は細隙灯顕微鏡検査で観察し、混濁の程度や部位などを観察する。特に水晶体核の硬度は後に述べる超音波乳化吸引術の難易度に直接関係し、核が硬いほど手術の難易度が上がる。ウェルナー症候群に見られる白内障は進行が早いため核が硬化し、手術の難易度も高くなりやすい。

ウェルナー症候群で見られる白内障は若年発症であるため、加齢による白内障とは異なり原因検索が重要となる。白内障の加齢以外の原因としては、ぶどう膜炎、外傷、ステロイド、放射線、赤外線、アトピー性皮膚炎、テタニー白内障、筋緊張性ジストロフィー、糖尿病、風疹、ステロイド以外の薬物（クロルプロマジン、ブスルファン、ペニシラミンなど）が挙げられる。病歴や全身検索などが鑑別の上で重要となる。若年者にみられる白内障の原因としてウェルナー症候群の頻度は低いが、若年者の両眼性に核白内障が見られた場合は原因としてウェルナー症候群を念頭に置くべきである。

3. 治療法

白内障に対する治療の基本は手術である^{3,4)}。手術の主流は小切開超音波乳化吸引術であり、重篤な合併症も少なくなっている⁵⁾。一般的には白内障手術の有効性そのものに異論の余地はない。（エビデンスレベルA、推奨レベルI）。

ウェルナー症候群の白内障に対する手術報告は少ない^{6,7)}。強角膜輪部を大きく切開する囊外摘出術を行った18眼の報告では、小切開手術に比べ創閉鎖不全や嚢胞様黄斑浮腫、水疱性角膜症など合併症が多く見られた⁶⁾。結論としてこのような合併症を軽減するには小切開超音波乳化吸引術が推奨されている⁶⁾。（エビデンスレベルC、推奨レベルII a）。

小切開超音波乳化吸引術に関しては、ウェルナー症候群の姉弟4眼に施行された超音波乳化吸引

術の報告があり，術後一過性の嚢胞様黄斑浮腫が1眼で見られたのみで，点眼により嚢胞様黄斑浮腫は改善している⁷⁾。その他合併症はなく，総じて小切開超音波乳化吸引術はウェルナー症候群に合併する白内障に対して安全に施行できると結論している⁷⁾。(エビデンスレベル C，推奨レベル I)。

ウェルナー症候群に合併する白内障手術に関してはランダム化研究やメタ解析などのデータはない。しかしながら白内障手術手技の進歩により，より安全に手術が施行されるようになってきている。

文 献

- 1) 後藤 眞, 石川雄一. Werner 症候群. 日本臨床. 2000; 58: 1490-1495.
- 2) 佐々木洋. 観察研究（コホート研究）：レイキャビック・アイ・スタディ. あたらしい眼科. 2009; 26: 17-24.
- 3) Riaz Y, Mehta JS, Wormald R, et al. Surgical interventions for age-related cataract. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; 4: CD001323.
- 4) McCarty CA, Nanjan MB, Taylor HR. Operated and unoperated cataract in Australia. Clin. Exp. Ophthalmol. 2000; 28: 77-82.
- 5) Oshika T, Hatano H, Kuwayama Y, et al. Incidence of endophthalmitis after cataract surgery in Japan. Acta Ophthalmol. Scand. 2007; 85: 848-851.
- 6) Ruprecht KW. Ophthalmological aspects in patients with Werner's syndrome. Arch Gerontol Geriatr. 1989; 9: 263-270.
- 7) Kocabora MS, Kürkçüoğlu AR, Engin G, et al. Cataract surgery by phacoemulsification in Werner's syndrome. Fr Ophtalmol. 2000; 23: 1012-1015.

6. 骨粗鬆症

森 聖二郎

(東京都健康長寿医療センター臨床研究推進センター部長)

1. はじめに

ウェルナー症候群は代表的な遺伝性早老症候群の一つであり、ヒト加齢に伴う様々な変化と類似した病態を若年期より呈する。その中で骨粗鬆症は、本症候群に見られる特徴的な早期老化兆候の一つとされている。

2. 頻度

本症候群 24 例の臨床的特徴をまとめた村田らの報告¹⁾によれば、24 例中 9 例にレントゲン所見として骨粗鬆症が認められたとしている。若年患者では比較のまれだが、40 歳以上の症例ではほぼ全例に骨粗鬆症が認められ、また骨粗鬆症の程度は下肢において重症であったとしている。さらに村田らは同論文の中で、わが国で報告されている本症候群 153 例においては、そのうちの 41% に骨粗鬆症の記載が認められたとしている。

3. 好発部位

一般的に加齢性の骨粗鬆症は脊椎骨や大腿骨頸部などの体幹骨に好発するが、本症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²⁾が報告されている (表 1)。腰椎骨密度の値は、第 2 ~ 4 腰椎の平均値で $0.757\text{g}/\text{cm}^2$ から $1.16\text{g}/\text{cm}^2$ 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。

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³⁾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。

表1 ウェルナー症候群3例のDXA法による腰椎骨密度値(文献2より改変引用)

	症例1	症例2	症例3
性別	女性	女性	男性
年齢(歳)	55	34	35
腰椎骨密度 L2-4 (g/cm ²)	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

4. 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⁴⁾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 0.776g/cm²、大腿骨頸部 0.441g/cm²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-2.38SD、-3.93SD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 86ng/mL (この年齢での正常範囲: 142-389) 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、類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⁵⁾。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。

5. 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⁶⁾、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⁷⁾。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⁸⁾。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⁹⁾。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/T87.5%, T/C12.2%, 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。

6. 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¹⁰⁾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が本症候群の疼痛性軟部組織石灰化を改善したとする報告¹¹⁾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。

7. おわりに

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。

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 他. 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.

7. 悪性腫瘍

大西俊一郎

(千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学)

1. 腫瘍の合併率

ウェルナー症候群における悪性腫瘍の合併率は既報では 5.6~20%程度であったが、今回の調査において 26.3%¹⁾とより高く、ウェルナー症候群患者の高齢化により^{2,3)}、悪性腫瘍の発症が増加している可能性も考えられる。

2. 腫瘍の種類

悪性腫瘍の種類として、上皮性腫瘍と非上皮性腫瘍の比率がウェルナー症候群では 1:1.5¹⁾と一般的には 10:1 程度であるのに比べて、非上皮性腫瘍の発症が非常に多い。腫瘍の内訳としては上皮性腫瘍では甲状腺癌（上皮性腫瘍の 20%¹⁾）が多く、非上皮性の肉腫では悪性黒色腫（非上皮性腫瘍の 17.1%¹⁾）や悪性線維性組織球腫（malignant fibrous histiocytoma: MFH, 肉腫の 14.3%¹⁾）が多い傾向にある（表 1）。その中でも甲状腺癌の組織型が一般と異なり濾胞癌が乳頭癌より多く⁴⁾、甲状腺癌の組織型と *WRN* 遺伝子 (*WRN*) の変異部位との間に相関がある⁴⁾との報告がされている。

また、最多で五重がん⁵⁾の報告がされているように、高率に多重がん（重複腫瘍）を認める（表 2）。症例全体の 4.8%に、腫瘍を有する症例の 18.4%に重複がんを認め、また多重がん患者の 8 割は糖尿病を合併していた¹⁾。

3. 腫瘍の発生前年齢

悪性腫瘍発生前年齢について、10 代発生の非上皮性腫瘍の症例がみられ¹⁾、20 代発生の上皮性腫瘍の症例⁶⁾が報告されているように、ウェルナー症候群の患者において悪性腫瘍は若年より発生しうる。また、動脈硬化性疾患の危険因子となる代謝性疾患の管理向上などに伴ったウェルナー症候群患者の高齢化により^{2,3)}、上皮性腫瘍の出現が増加してきている可能性がある⁷⁾。悪性腫瘍発生平均年齢については、上皮性腫瘍は 48.3±8.4 歳、非上皮性腫瘍は 45.6±11.0 歳、悪性腫瘍全体では 46.5±10.3 歳であった¹⁾。

表 1

		症例数 ¹⁾	割合 (%)
上皮性癌腫	甲状腺癌	4	20
	咽頭癌	1	5
	肺癌	3	15
	乳癌	2	10
	胃癌	2	10
	肝臓癌	2	10
	膵臓癌	2	10
	腎臓癌	1	5
	膀胱癌	1	5
	直腸癌	1	5
	子宮癌	1	5
その他	0	0	
計		20	100
非上皮性肉腫	MFH	5	14.3
	平滑筋肉腫	2	5.7
	MPNST	1	2.9
	骨肉腫	2	5.7
	悪性黒色腫	6	17.1
	髄膜腫	5	14.3
	MDS	4	11.4
	MM	2	5.7
	その他	8	22.9
計		35	100
総 計		55	

MFH; malignant fibrous histiocytoma

MPNST; malignant peripheral nerve sheath tumor

MDS; myelodysplastic syndrome

MM; multiple myeloma

4. 悪性腫瘍合併症例の特徴

糖尿病合併群における悪性腫瘍有病率は 15.7%、非合併群でのそれは 4.9%と、糖尿病が合併していると腫瘍の合併は有意に多かった($p=0.015$)¹⁾。

5. 発生機序

DNA ヘリケース異常によりテロメアが短縮され、染色体の不安定性や細胞寿命の短縮が亢進し、発癌に至ると思われる^{8,9)}。ウェルナー症候群ではない患者の腫瘍組織において *WRN* のプロモーター領域がエピジェネティックに変化することで *WRN* の発現が抑制されており¹⁰⁾、また喫煙により気道上皮細胞の *WRN* の発現が低下¹¹⁾することなど、*WRN* は癌抑制遺伝子である可能性が示唆されている。一方でその発現が細胞周期を促進し、発癌性に関与することも示唆されている¹²⁾。

6. 予 防

動物実験レベルでは、ウェルナー症候群様の症状を呈する *Wrn*^{Δhel/Δhel} マウスにビタミン C を投与したところ、寿命の延長と肝臓における癌遺伝子の低下を認めたとの報告がされている¹³⁾。

表 2

多重がん	症例 ¹⁾	症例 ⁶⁾
上皮性腫瘍+ 上皮性腫瘍	咽頭癌, 肺癌	胃癌, 乳癌 甲状腺癌, 頸部原発不明癌 大腸癌, 皮膚癌
計	1	3
上皮性腫瘍+ 非上皮性腫瘍	甲状腺癌, 骨肉腫 子宮癌, 平滑筋肉腫 甲状腺癌, MDS	甲状腺癌, 急性骨髄性白血病 甲状腺癌, 急性骨髄性白血病(MDS) 甲状腺癌, MFH 甲状腺癌, 平滑筋肉種 甲状腺癌, MDS 甲状腺癌, MDS 甲状腺癌, 骨肉腫 甲状腺癌, 髄膜種 甲状腺癌, 髄膜種 腎細胞癌, MPNST 乳癌, 骨肉腫 膀胱癌, 悪性黒色腫 皮膚癌, 急性巨核芽球性白血病 皮膚癌, 精巣上皮腫 鼻腔悪性腫瘍, 子宮悪性腫瘍
計	3	15
非上皮性腫瘍+ 非上皮性腫瘍	MFH, 繊維肉腫 髄膜腫, 骨肉腫 MFH, 悪性黒色腫 骨肉腫, 骨肉腫 MDS, 骨髄腫 肉腫, 肉腫	髄膜種, 骨髄線維症 髄膜種, 線維肉腫 悪性黒色種, 悪性黒色種 悪性黒色種, 悪性黒色種 悪性黒色種, 骨肉腫
計	6	5
分類できず	甲状腺癌, 肘悪性腫瘍	
計	1	0
三重がん	MDS, 骨髄腫, 骨髄腫	甲状腺癌, 子宮悪性腫瘍, 骨肉腫 MPNST, MFH, 骨肉腫 甲状腺癌, 髄膜種, MDS
計	1	3
五重がん		甲状腺癌, 胃癌, 平滑筋肉腫 骨肉腫, 悪性黒色腫
計	0	1

7. 診 断

悪性腫瘍の合併が若年より多いため、疾患の早期診断と若年よりの定期的な悪性腫瘍のスクリーニングが必要である。スクリーニングの内容としては一般的な全身検索に加えて、全身の皮膚や皮下腫瘍、甲状腺腫瘍の診察と、甲状腺エコーの施行が望まれる。

8. 治 療

四肢の潰瘍や切断などによる performance status (PS) の低下や、早老症であるという先入観、疾患経験不足などから、適切な治療が行われない可能性がある。手術療法においては、四肢の進展負荷のかかる箇所など創傷治癒しにくい箇所を切開する際には、創部に張力をかけないなどの配慮が必要である。一方で体幹部の創傷治癒は良好である。症例報告からは、ウェルナー症候群患者の手

術がより困難であったり，術後合併症が出現しやすいという傾向を認めない。

化学療法や放射線療法においては，*WRN*シグナルの欠如した細胞は放射線やDNAアルキル化薬の感受性が高く¹⁴⁾，治療効果や副作用が強くと発現する可能性があるが，症例報告からはそのような傾向を認めない。

悪性腫瘍に対する治療としては，現段階ではウェルナー症候群ではない患者と同様の治療を慎重に行うことが望ましい。