

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

ウェルナー症候群の足潰瘍治療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 千葉大学大学院医学研究院形成外科学 講師 窪田吉孝

研究要旨

ウェルナー症候群では足潰瘍が高率に発生し難治であるため QOL を低下させる重大な問題となる。足潰瘍に関して、適切な診断、治療、予防を行うことは重要であるが病態が特殊な稀少疾患であるため実地臨床において判断に迷う場面が少なくないと推定される。本研究の目的は、実地診療において一定の指針を示すガイドラインを作成することである。文献を及び自験例に基づき、潰瘍の概要、診断、予防を含む治療についてガイドラインの基礎となる解析結果を示した。

A. 研究目的

ウェルナー症候群における皮膚潰瘍は難治で QOL を低下させる。ウェルナー症候群における足潰瘍の病態は、近年増加してきた虚血肢潰瘍、糖尿病性潰瘍の病態と共通する部分もあるが同一ではないため特別な配慮が必要である。ウェルナー症候群は極めて稀な疾患であることから、実地臨床において各施設が十分な治療経験を得ることが難しい。また、多数の症例が参加した臨床研究のエビデンスに基づく指針を作成することは困難である。しかし、一方で、個々のウェルナー症候群患者に対して皮膚潰瘍の診断と治療を適切に行うことの必要性は言うまでもない。よって、実地臨床において治療判断の参考となる共有された情報が必要である。

本研究の目的はウェルナー症候群の足潰瘍の実地臨床において、これまでの文献検索及び自験例に基づいて、一定の治療指針となるガイドラインの基礎となるデータを

示すことである。

B. 研究方法

(1) 文献データの検索

ウェルナー症候群に関する報告の殆どは症例報告か数例のケースシリーズである。本項目では遺伝子診断されている確実例を多く抽出するため、ウェルナー症候群の原因遺伝子として *WRN* が同定された 1996 年以降の文献を元に作成した。

1996 年 1 月から 2017 年 12 月の期間に報告された和文報告のウェルナー症候群患者メをディカルオンラインで検索した。同期間に日本人著者により英文報告されたウェルナー症候群を PubMed で検索した。

(2) 文献データに基づく検討項目

1. 皮膚潰瘍概要

ウェルナー症候群でみられる皮膚潰瘍概要に関して実地臨床において重要となる、皮膚潰瘍発生率、皮膚潰瘍出現部位、合併

基礎疾患を推計した。また、治療対象として胼胝は潰瘍前段階と考えられ潰瘍予防のために重要であるので特に重点的に検討を行った。

2. 診断

足潰瘍に限定して肉眼的評価、画像評価、血行評価に関する文献データを調査した。

3. 治療

保存治療、外科治療、およびその組み合わせについて検索を行った。

C. 研究結果

(1) 文献検索

設定した期間においてメディカルオンラインで検索された文献は63例だった。また、同期間においてPubMedで検索された56例だった。なお、これらの報告においては、和文報告では学会抄録も含んでいるため症例の重複がありうる。また、和文報告と英文報告の間においても症例の重複がありうる。

(2) 文献データ解析

1. 皮膚潰瘍概要

a. 皮膚潰瘍合併率

正確な推計は困難であるが、文献上、和文報告63例中27例(43%)、英文報告56例中22例(40%)で皮膚潰瘍の記載がみられた(表1)。部位別では膝、下腿、足が多かった。下肢以外では肘頭に多かった。

b. 合併基礎疾患

糖代謝異常が存在する割合が和文報告43%、英文報告39%と高かった(表2)。一方、高血圧は多数とは言えなかった。また、下

肢虚血に関してもウェルナー症候群で多いとは言えなかった。

表1. ウェルナー症候群における部位別皮膚潰瘍報告数

部位	和文報告症 例数 (n = 63)	英文報告症 例数 (n = 56)
肘	11 (17%)	1 (2%)
膝	1 (2%)	2 (4%)
下腿	2 (3%)	4 (7%)
アキレス腱	4 (6%)	5 (9%)
部		
足関節内	2 (3%)	6 (11%)
果・外果		
足底	4 (4%)	3 (5%)
踵	6 (10%)	4 (7%)
足趾	4 (6%)	3 (5%)
足	1 (2%)	1 (2%)

皮膚潰瘍報告数

表2 下肢潰瘍の原因となりうる基礎疾患

	和文報告 (n = 63)	英文報告 (n = 56)
糖代謝異常	27 (43%)	22 (39%)
高血圧	3 (5%)	1 (2%)
下肢虚血	1 (2%)	2 (4%)

c. 胼胝

ウェルナー症候群の足では胼胝が高率にみられる。文献では、和文報告63例中8例(13%)、英文報告56例9例(16%)で胼胝の存在が記載されていた。自験例ではほぼ全例で胼胝がみられた。胼胝は皮膚潰瘍の発生母地になることがあるためウェルナー症候

群で皮膚潰瘍がなく胼胝のみ存在する段階の症例は、今後の潰瘍発生のリスクをふまえ特に重点的に適切な予防措置を講ずる必要があると考えている。潰瘍がなく胼胝のみ存在する段階の症例は和文 2 例、英文 5 例が報告されていた。

2. 診断

a. 肉眼所見

肉眼所見として潰瘍の部位、性状などの記録は重要である。記録に際しては、DESIGN-R®(一般社団法人日本褥瘡学会 <http://www.jspu.org/jpn/info/design.html>)に含まれている項目を念頭に置いて記録すると記載漏れが少なく有用であると考えられる。DESIGN-R®は褥瘡の評価基準であるが、褥瘡以外の潰瘍評価にも用いることができる。

b. 画像診断

ウェルナー症候群足潰瘍について、X線、CT、MRIの報告は少なく、X線が和文報告で1例、英文報告で1例みられたのみだった。

c. 血行評価

和文報告1例、英文報告2例で下肢虚血が疑われる記載があった。うち1例で伏在静脈により大腿膝窩動脈バイパスによる血行再建が行われたと報告されている³⁾

3. 治療

植皮術の報告は和文1例、英文2例がある。

皮弁術の報告は部位別に、

- 肘潰瘍： radial recurrent flap、

尺側手根屈筋皮弁、橈側前腕皮弁などの報告がある。

- 膝潰瘍： 前脛骨動脈皮弁、縫工筋弁、遊離広背筋皮弁の報告がある。踵潰瘍： 骨髄炎を伴った踵潰瘍に対して遊離前鋸筋弁の報告がある。
- アキレス腱部潰瘍： Lateral supramalleolar flapによる治療の報告がある

切断術の報告は、和文報告で足部切断1例、足趾切断1例、英文報告で膝下切断1例、足趾切断1例がある。また、踵骨骨肉腫による膝下切断1例の報告がある。

高気圧酸素療法： 踵骨骨髄炎を伴う踵部潰瘍に対して高気圧酸素療法を行った報告がある。

腰部交感神経ブロック： 足潰瘍および疼痛に対して腰部交感神経ブロックを行った報告がある。

D. 考察

ウェルナー症候群の皮膚潰瘍について外科的治療の観点から文献検索とガイドライン作成を行った。

1. 皮膚潰瘍概要

文献データにおいてウェルナー症候群における皮膚潰瘍合併率は4割に達しており、皮膚潰瘍がQOLを下げる深刻な問題であるという臨床的な実感と一致していた。基礎疾患は糖代謝異常が多く、高血圧は少なかった。

2. 診断

治療に先立って足病変の正確な評価を行うことの重要性は論を待たない。しかし、ウェルナー症候群の足潰瘍を正確に評価することは実はかなり難しい。なぜならば、

ウェルナー症候群の足潰瘍の病態は糖尿病性潰瘍や虚血肢潰瘍などの一般的な潰瘍とは必ずしも一致せず、それらの一般的な潰瘍で蓄積した知見がそのまま通用はしないからである。また、稀少疾患であることも合いまって、実地臨床で足潰瘍を的確に記録・評価することは必ずしも容易ではない。DESIGN-R はやや煩雑であるという欠点があるが、記録と評価を助けるツールとしては優れている。

足に関する X 線、CT、MRI の文献報告はきわめて少なかった。これはウェルナー症候群足潰瘍における画像診断の重要性を否定するものではなく、報告バイアスと考えられる。ウェルナー症候群の足潰瘍においては、急速に進行する骨変形、骨皮質穿破、骨髓炎がしばしばみられ、診断上、画像検査は明らかに重要である。

3. 治療及び予防

糖尿病性潰瘍、虚血肢の増加を背景として、下肢潰瘍の保存療法は近年急速に進歩している。様々な手法による wound bed preparation と手術治療のコンビネーションにより低侵襲治療で多くの潰瘍を治癒できるようになった。それら知見はウェルナー症候群の下肢潰瘍にも応用できる可能性がある。Wound bed preparation と種々治療の組み合わせにより、これまで皮弁手術などの比較的侵襲の大きな手術でしか治癒させられなかった潰瘍が植皮術などの低侵襲の手術で治癒が可能になった。我々も現在では自験例において、wound bed preparation と植皮術の組み合わせを中心に治療を行っており、その効果を実感している。文献において皮弁術の数が多いのは報告バイアスであり、かならずしも現在発

展しつつある足潰瘍治療の実際を反映したものではないことに留意する必要がある。

胼胝はこれまで足潰瘍治療において必ずしも重要な治療対象とされてはこなかった。しかし、潰瘍予防の観点からは潰瘍前段階と考えられ、近い将来に足潰瘍が発生することと強く関連づけられる。胼胝に対して、胼胝削り、サリチル酸を用いて足にかかる圧力を減らすことは重要である。また、靴形装具を早期から作成して胼胝予防を図ることは潰瘍予防として有効である可能性がある。ウェルナー症候群足潰瘍は一度発生すればきわめて難治であり予防の重要性が高い。

E. 結論

ウェルナー症候群患者の足潰瘍は難治で QOL を低下させる重大な問題である。文献検索および自験例から、潰瘍の概要、診断、治療、予防について、実地臨床における一定の指針を示すことを目的にガイドライン作成を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Yoshitaka Kubota, Hideyuki Oagata, Yoshihisa Yamaji, Yoshitaro Sasahara, Shinsuke Akita, Nobuyuki Mitsukawa : Quantification of Skin Stiffness in Werner Syndrome to Establish Prevention Management of Foot Ulcers. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018. Chiba, Feb. 16-18, 2018.

G. 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