

ウェルナー症候群の診療ガイドライン

2018年版

1. ウェルナー症候群と脂質異常症, 脂肪肝

帝京大学医学部内科学講座

塚本 和久

はじめに

動脈硬化症は悪性腫瘍と並んでウェルナー症候群の2大死因である。動脈硬化症の中では冠動脈疾患と閉塞性動脈硬化症の発症頻度が高く、後者はウェルナー症候群患者の皮膚潰瘍を難治性とする一因となっている。ウェルナー症候群における動脈硬化症の成因は、疾患特異的な早老現象も寄与すると考えられるが、ウェルナー症候群に合併する糖代謝異常・脂質代謝異常もその促進因子として作用している。そして、このような代謝異常には、脂肪肝 (NAFLD) や内臓脂肪蓄積によるインスリン抵抗性が大きく関与すると考えられる。また近年、NAFLD あるいは NASH からの肝細胞癌の全肝細胞癌に占める割合が一般人において上昇してきていることが報告されており、ウェルナー症候群においてもその対応が重要である。ウェルナー症候群症例における脂質異常症・脂肪肝の合併頻度は高いといわれており、前回のガイドラインでは自験 15 症例のうち 53% に高コレステロール血症が合併すると記載されている。しかし、これら脂質異常症の頻度、ウェルナー症候群における脂質異常症・脂肪肝の特徴について、広範に文献スクリーニングを行って検討したデータはない。これらを明らかにするため、本ガイドラインでは、1996 年から 2016 年に PubMed および Medical Online に報告された症例 (98 文献、119 症例) をスクリーニングし、その中から脂質・脂肪肝のいずれかに関する何らかの記載あるいはデータのある 44 症例 (平均年齢 45.6 歳、男性 26 例) ¹⁻³⁶⁾ を選択して解析を行った (2005 年以前の報告: 26 症例)。なお、ウェルナー症候群は悪性疾患を合併しやすい症候群であり、悪性疾患を合併した場合に脂質代謝や脂肪肝に影響がある可能性を考慮し、悪性疾患を合併している 13 症例 (平均年齢 50.4 歳、男性 6 例) とそれ以外の 31 症例 (悪性疾患合併なし、または記載なし: 平均年齢 43.6 歳、男性 20 例) に分類しての解析も行った。これらデータは、悪性疾患合併あり: M 有群、それ以外: M 無群、として文中に記載した。

一方、上記の文献検索での症例報告には治療法が十分に記載されておらず、治療による効果・管理目標値達成率に関する記載もない。また、近年は脂質異常症治療薬の進歩もめざましい。そのような状況を鑑み、千葉大学にて経過観察中の 2010 年以降の脂質値および脂肪肝に関する詳細なデータが利用可能な 12 症例 (男性 5 例、女性 7 例、平均年齢 50.1 歳、39-60 歳) のうち、データ取得時に悪性疾患の合併のない 11 症例 (男性 4 例、女性 7 例、平均年齢 50.7 歳、39-60 歳) を対象として治療・治療効果などに関して調査して記載した。さらに、脂肪肝の程度を反映すると考えられている肝/脾 CT 値比 (以下、LS 比) の

データのある症例についての検討も行った。

なお、文献検索より導かれた結果は SR で示し、千葉大学の症例検討での結果は CS で示した。

I. 脂質異常症

CQ1. ウェルナー症候群における脂質異常症合併頻度は？合併する脂質異常症のタイプは？

A1. 脂質異常症合併率は 85%と高率である。脂質異常症のタイプとしては、高中性脂肪血症が 76%と最も多く、高 LDL-C/non-HDL-C 血症 68%、低 HDL-C 血症 32%である。(SR)

44 症例のうち、脂質異常症に関する記載のある症例は 41 例 (M 有群 13 例、M 無群 28 例) であり、そのうち 35 症例 85.4% (M 有群 84.6%、M 無群 85.7%) に脂質異常症の合併を認めた。脂質データのある症例は 25 症例であり (M 有群 7 例、M 無群 18 例)、高中性脂肪 (TG) 血症 76.0% (M 有群 57.1%、M 無群 83.3%)、高 LDL-C/non-HDL-C 血症 68.0% (M 有群 42.9%、M 無群 77.8%)、低 HDL-C 血症 32.0% (M 有群 14.2%、M 無群 38.9%) であった。

CQ2. 脂質異常症合併ウェルナー症候群の特徴は？

A2. 高率 (90%以上) に糖尿病を合併する。高 TG 血症を呈する症例の平均 BMI は 18.2 であり、肥満を合併せずに発症する。(SR)

脂質異常症合併 35 症例のうち、糖尿病に関する記載のある症例は 33 例であり、糖尿病を合併しているものは 31 症例 93.9% (M 有群 88.9%、M 無群 95.8%) と、非常に高率に糖尿病を合併していた。また、動脈硬化症合併の記載のある症例は 4 症例であったが、その平均年齢は 41 歳と早発性動脈硬化症を示していた。

高 TG 血症 19 症例の平均 BMI は 18.2 (M 有群 17.6、M 無群 18.4)、最大 BMI 22.8、最小 BMI 12.49 であり、また BMI 18.5 未満の低体重症例は 9 症例 47.3% (M 有群 7 症例 46.7%、M 無群 2 症例 50%) であった。なお、正 TG 血症 9 症例においては、平均 BMI 16.5、BMI 18.5 未満 8 症例 (88.9%) と、有意差はないものの高 TG 血症例よりもさらに“やせ”であった。このように、ウェルナー症候群高 TG 血症例は、正 TG 血症例よりも BMI は高い傾向ではあるものの、肥満との関連が強い一般人高 TG 血症とは異なっていた。

CQ3. ウェルナー症候群における脂質管理目標値達成率は？有効な薬剤は？

A3. 脂質管理目標値達成率は LDL-C 91%、HDL-C 91%、TG 82%と高い。脂質異常症治療薬としては、ストロングスタチンが主として用いられ、管理目標値達成に寄与する。(CS)

CS 12 症例において、糖尿病合併例は 6 例、耐糖能異常合併例は 1 例、下腿潰瘍合併例は 9 例、閉塞性動脈硬化症（PAD）合併例は 3 例（すべて糖尿病・下腿潰瘍を合併）であり、心筋梗塞の既往のあるものは 0 名であった。2017 年版動脈硬化性疾患予防ガイドライン³⁷⁾ のカテゴリー分類で高リスク群に該当する者は 6 名であった。

悪性疾患を合併していない 11 症例のうち、脂質異常症治療薬内服中の患者が 5 例、スタチン非内服でリスクに応じた LDL-C 管理目標値に達していないものが 1 例、HDL-C 40 mg/dL 未満の症例が 1 例、TG 値 150 mg/dL 以上の症例が 2 例、であり、脂質異常症と診断できるもの（いずれかの項目を満たすもの）は 8 症例（73%）であった。スタチン内服中の症例ではすべての症例が LDL-C 管理目標値を達成しており、LDL-C、TG、HDL-C の管理目標値達成率は、LDL-C 91%、TG 82%、HDL-C 91%と、非常に高かった。使用されていた脂質異常症治療薬はすべてストロングスタチン（アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン）であった。なお、高リスク病態である糖尿病患者の LDL-C 値は 84.5 ± 21.4 mg/dL（最小値 51.0 mg/dL、最大値 105.4 mg/dL）であり、特定健診糖尿病患者³⁸⁾の平均 LDL-C 値（男性 114.0 mg/dL、女性 122.9 mg/dL）よりも良好な管理を達成していた。また、同様に高リスク病態である PAD を有するウェルナー症候群の LDL-C 値は 75.1 ± 23.2 mg/dL（最小値 51.0 mg/dL、最大値 97.4 mg/dL）であり、PAD と同様に高リスクに分類される脳血管障害既往者の特定健診受診者における値（男性 115.7 mg/dL、女性 123.2 mg/dL）よりも良好な値であった。このように、高リスク病態での脂質管理目標値達成率は 100% であり、特定健診データでの高リスク病態（糖尿病、脳血管障害既往）における LDL-C 管理目標値達成率約 60%³⁸⁾ と比べ、ウェルナー症候群高リスク患者では極めて良好な管理が達成されていた。

II. 脂肪肝

CQ4. 脂肪肝合併ウェルナー症候群の特徴は？

A4. 平均 BMI 18.8、最大 BMI 22.6 であり、83%の症例が標準体重以下である。（SR）

解析対象 44 症例中、脂肪肝の記載があった症例は 12 症例（M 有群 10 症例、M 無群 2 症例）であり、平均 BMI は 18.8（M 有群 18.7、M 無群 19.3）、BMI 22 以上の症例数は 2 症例（いずれも M 無群）で、最大 BMI は 22.6 であった。一般人における脂肪肝（非アルコール性脂肪性肝疾患：NAFLD）罹患率は 30%程度であるが、肥満に伴いその有病率は上昇し、BMI 別の NAFLD 合併率として、28 以上で約 85%、25-28 で約 60%、23-25 で約 40%、23 未満では 10%程度、と報告されている。それゆえ、“やせ”でも高率に脂肪肝を合併することがウェルナー症候群における脂肪肝の特徴といえる。また、12 症例の脂質異常症合併率 91.6%（M 有群 90.0%、M 無群 100%）、糖代謝異常合併率 90.9%（M 有群 90.0%、M

無群 100%) であり、高率に他の代謝疾患を合併していた。

CQ5. 脂肪肝合併症例と非合併症例で、生化学データにおける相違は？

A5. 肝/脾 CT 値比 (LS 比) は、HDL-C と正の相関、TG 値と負の相関を示すが、肝逸脱酵素とは相関を認めない。(CS)

CSにおいて、LS 比の値が揃っており、かつ悪性腫瘍を合併していない9症例での解析を示す。9例のうち脂肪肝合併症例 (LS 比 1.0 未満: 以下 FL) は4例で44%であった。FLの平均 BMI は 16.7 (最大 17.8、最小 15.5) と“やせ”の症例のみであった (非脂肪肝症例[以下非 FL]の平均 BMI 17.1)。各種検査値 (LDL-C、HDL-C、non HDL-C、TG、AST、ALT、 γ GTP、ChE、AST/ALT 比) の FL 群と非 FL 群の比較 (t 検定) では、HDL-C 値が FL 群 46.0 ± 8.1 mg/dL、非 FL 群 64.6 ± 13.3 mg/dL と、FL 群で有意に低かった ($P < 0.05$)。LS 比と各種検査値との相関では、HDL-C 値と正の相関 ($R^2=0.609$ 、 $p=0.013$)、TG 値と負の相関 ($R^2=0.509$ 、 $p=0.031$) を示した。

CQ6. 肝細胞癌発症症例は存在するか？

A6. 脂肪肝との関連は明記されていないものの、44 症例中 1 症例の肝細胞癌症例報告がある。(SR)

全 44 症例のうち 40 歳男性症例にて肝細胞癌合併の報告²³⁾があった。非癌部の肝組織に関する記載はないため確定的なことは言えないが、B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルス・自己免疫関連肝疾患に関する検査はすべて陰性であり、NAFLD または NASH を素地として発症した症例である可能性は否定できない。

まとめ

1. 脂質異常症

1966 年の Epstein らの総説³⁹⁾や 1989 年の横手らの報告⁴⁰⁾にみるように、以前よりウェルナー症候群は脂質異常症を合併しやすいことが報告されていたが、近年 (1996 年以降) の症例報告を網羅的に拾い上げて 2017 年版動脈硬化性疾患予防ガイドライン³⁷⁾の診断基準に照らし合わせることにより、85%のウェルナー症候群に脂質異常症が合併しており、そのうち 90%以上に糖尿病を合併していること、高 LDL-C/non-HDL-C 血症・高 TG 血症・低 HDL-C 血症のいずれのタイプもとるが比較的高 TG 血症の者が多いこと、高 TG 血症症例の平均 BMI は 18.2 と肥満を合併することなく発症していること、が確認された。Mori らは男性 3 名、女性 1 名の腹部 CT 画像の検討を行い¹⁴⁾、2 例の男性患者には $>100\text{cm}^2$ の内臓脂肪面積を認めること、他の 2 例においても内臓脂肪面積/皮下脂肪面積比が高いことを報告している。

ウェルナー症候群において内臓脂肪蓄積が生じる分子メカニズムは不明な点が多いが、内臓脂肪蓄積の結果インスリン抵抗性が増加し、脂質異常症・糖質代謝異常をきたすものと考えられる。高 LDL-C 血症に関しては、横手および Mori らは自験 10 症例のうち 6 症例にアキレス腱肥厚と高コレステロール血症を伴うこと⁴⁰⁾、このうちの 5 症例の検討では LDL 受容体活性が低下していること⁴¹⁾を報告しており、ウェルナー症候群自体に LDL 受容体活性を低下させる何らかの機序が存在することが想定される。疾患特異的に診断前から LDL-C がウェルナー症候群で上昇していると仮定すれば、近年唱えられている累積 LDL-C を考慮すると、ウェルナー症候群では家族性高コレステロール血症と同等のリスクを有していると仮定してもよいかと考えられる。

さて、ウェルナー症候群の脂質異常症がウェルナー症候群診断前から存在するかどうかは不明だが、ウェルナー症候群のマクロファージが泡沫化されやすいこと⁴²⁾や糖代謝異常・内臓脂肪蓄積などの危険因子がウェルナー症候群では重複することを考慮すると、脂質異常症の積極的かつ十分な管理が望ましい。今回の CS12 症例の検討結果より、ストロングスタチンも用いた集約的治療を行えば脂質値の管理目標値達成は可能であろうことが明らかとなった。また、特定健診での高リスク患者の LDL-C 管理目標値達成率は 60%程度であるのに対しウェルナー症候群では 90%以上であるのは、ウェルナー症候群と動脈硬化症の関連を医療サイド・患者サイドともに認識しているゆえ、積極的に治療を行っている結果と考えられる。

2. 脂肪肝

1985 年の Imura らによるわが国ウェルナー症候群 102 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り、その原因として脂肪肝の存在が示唆されていたが⁴³⁾、今回の CS12 症例での解析からウェルナー症候群の 4 割程度に脂肪肝が合併していることが確認された。また一般の脂肪肝と異なり、SR・CS いずれの解析においても標準体重～やせの状態に脂肪肝を発症しており、かつ脂質異常症・耐糖能異常の合併率が極めて高いことが確認された。この脂肪肝発症には、ウェルナー症候群疾患特異的な機序が関与する可能性があるものの、一般人における脂肪肝発症と同様の内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性による遊離脂肪酸の肝臓への過剰流入によるもの⁴⁴⁾も想定される。

近年、NAFLD、NASH からの肝細胞癌発症が注目されている。SR にて確認された 40 歳の症例はウェルナー症候群に伴う発症の可能性もあるが、脂肪肝・NASH に伴ったものの可能性も否定はできない。それゆえ、脂肪肝改善のための治療法の確立も必要である。一般人においてはピオグリタゾン⁴⁵⁾⁴⁶⁾、ビタミン E⁴⁷⁾、ウルソデオキシコール酸⁴⁸⁾などのエビデンスがあるが、Takemoto らはカロテノイドの一つであるアスタキサンチンが脂肪肝を改善させたと報告³⁶⁾しており、またウェルナー症候群モデル動物では Resveratrol の脂肪肝改善効果³³⁾も報告されている。今後の治療薬開発が期待される。

文献

1. Mita M, Ishibashi T, Shichishima T, et al. [Myelodysplastic syndrome with multiple chromosome aberrations in a patient with Werner's syndrome]. *Rinsho Ketsueki* 1996; 37: 725-30.
2. 長賢治, 田辺靖貴, 田辺恭彦, 他. 心臓死をきたした Werner 症候群の兄妹例. *新潟医学会雑誌* 1996; 110: 186.
3. Morita K, Nishigori C, Sasaki MS, et al. Werner's syndrome--chromosome analyses of cultured fibroblasts and mitogen-stimulated lymphocytes. *Br J Dermatol* 1997; 136: 620-3.
4. Yamanaka A, Hirai T, Ohtake Y, et al. Lung cancer associated with Werner's syndrome: a case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 415-8.
5. 五十嵐美穂子, 椎名豊, 森本浩司, 他. 右冠動脈起始部病変にステントを挿入し, 救命し得たウェルナー症候群の 1 症例. *心臓* 1997; 29: 764-9.
6. 高野諭, 加藤公則, 和栗暢夫, 他. 5 年間の大動脈弁狭窄症の進行度を観察した Werner 症候群の 1 例. *心臓* 1997; 29: 150-4.
7. Okazaki M, Ueda K, Kuriki K. Lateral supramalleolar flap for heel coverage in a patient with Werner's syndrome. *Ann Plast Surg* 1998; 41: 307-10.
8. 久保川賢, 生山祥一郎, 酒井浩徳, 他. 悪性黒色腫を合併した Werner 症候群の 1 例. *臨床と研究* 1998; 75: 2641-4.
9. Murata K, Hatamochi A, Shinkai H, et al. A case of Werner's syndrome associated with osteosarcoma. *J Dermatol* 1999; 26: 682-6.
10. Akiyama K, Takazawa A, Taniyasu N, et al. Revascularization of femoropopliteal artery occlusion in Werner's syndrome. Report of a case and review of surgical literature in cardiovascular lesions. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2000; 41: 303-6.
11. 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. *Clin Chim Acta* 2000; 293: 63-73.
12. Shimura K, Shimazaki C, Okamoto A, et al. [Werner's syndrome associated with acute myelofibrosis]. *Rinsho Ketsueki* 2000; 41: 123-8.
13. Tsuji Y, Kusuzaki K, Kanemitsu K, et al. Calcaneal osteosarcoma associated with Werner syndrome. A case report with mutation analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82: 1308-13.
14. Mori S, Murano S, Yokote K, et al. Enhanced intra-abdominal visceral fat accumulation in patients with Werner's syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 292-5.
15. 佐藤紀, 中林賢一, 一瀬廣道, 他. 腰部交感神経節ブロックが著効したウェルナー症候群の 1 例. *日本ペインクリニック学会誌* 2001; 8: 44-6.

16. Nakayama T, Ochiai T, Takahashi Y, et al. A novel mutation in a patient with Werner's syndrome. *Gerontology* 2002; 48: 215-9.
17. Mori H, Tomiyama T, Maeda N, et al. Lack of amyloid plaque formation in the central nervous system of a patient with Werner syndrome. *Neuropathology* 2003; 23: 51-6.
18. Murakami M, Tsutsumi S, Tezuka N, et al. Pregnancy complicated by Werner's syndrome. *BJOG* 2003; 110: 635-6.
19. 河村治清, 土田弘基, 前澤善朗, 他. 慢性腎不全にて血液透析導入となった Werner 症候群の 1 例. *日本老年医学会雑誌* 2003; 40: 282-6.
20. Sogabe Y, Yasuda M, Yokoyama Y, et al. Genetic analyses of two cases of Werner's syndrome. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 379-82.
21. 松谷亮一, 渡邊雄介, 加藤崇, 他. 声帯ポリープを合併した Werner 症候群の一例. *喉頭* 2005; 17: 39-42.
22. Ochi M, Igase M, Nagai A, et al. [A case of Werner syndrome with chromosomal abnormality]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 2006; 43: 639-42.
23. 下野淳哉, 原武讓二. Werner 症候群に発症した HCC の 1 症例. *臨牀と研究* 2006; 83: 1863-4.
24. Hashimoto N, Hatanaka S, Yokote K, et al. A patient with Werner syndrome and adiponectin gene mutation. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 75: 27-9.
25. 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: 167-70.
26. 砂倉瑞明, 辻井俊彦, 山内昭正, 他. Werner 症候群に膀胱癌, MFH, 基底細胞癌の 3 重癌を合併した 1 例. *泌尿器外科* 2007; 20: 190.
27. 谷口泰徳, 浅井宣樹, 下江隆司, 他. 遊離広背筋皮弁移植による膝関節部皮膚軟部組織欠損の治療経験. *和歌山医学* 2008; 59: 134-8.
28. 和泉春香, 名取一彦, 石原晋, 他. 乳癌と骨髄異形成症候群よりなる重複癌を併発した Werner 症候群の 1 例. *臨牀と研究* 2008; 85: 1187-9.
29. Hashizume H, Sato K, Takagi H, et al. Werner syndrome as a possible cause of non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Pathol* 2009; 62: 1043-5.
30. Ohnishi S, Fujimoto M, Oide T, et al. Primary lung cancer associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10: 319-23.
31. 古家美幸, 黒川理永, 藤田直尚, 他. 若年発症糖尿病の治療中に診断された Werner 症候群の 1 例. *日本内分泌学会雑誌* 2011; 87: 351.
32. Takada-Watanabe A, Yokote K, Takemoto M, et al. A case of Werner syndrome without metabolic abnormality: implications for the early pathophysiology. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 140-6.

33. Sasoh M, Tsukitome H, Matsui Y, et al. Bilateral retinal detachment in Werner syndrome. *Retin Cases Brief Rep* 2014; 8: 92-4.
34. Toda N, Ihara K, Takemoto M, et al. Endocrine and metabolic abnormalities in a girl with childhood Werner syndrome: case report. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 1404-5.
35. 齋藤従道, 下田容子, 多賀谷裕子, 他. インスリン抵抗性を示した1型糖尿病を合併したウェルナー症候群の1例. *日本内分泌学会雑誌* 2014; 90: 345.
36. Takemoto M, Yamaga M, Furuichi Y, et al. Astaxanthin Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Werner Syndrome with Diabetes Mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 1271-3.
37. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版. In: 日本動脈硬化学会 (編). 日本動脈硬化学会 2017
38. Hasegawa K, Tsukamoto K, Kunimi M, et al. Control Status of Atherosclerotic Cardiovascular Risk Factors Among Japanese High-Risk Subjects: Analyses of a Japanese Health Check Database from 2008 to 2011. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 991-1003.
39. 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.
40. 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: 455-61.
41. 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: 137-42.
42. Mori S, Morisaki N, Saito Y, et al. Metabolism of acetylated low density lipoproteins by monocyte-derived macrophages from patients with Werner's syndrome. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 644-9.
43. 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.
44. Murata K, Nakashima H. Clinical and metabolic studies on Werner's syndrome: with special reference to disorders of lipid and liver function. *Adv Exp Med Biol* 1985; 190: 285-304.
45. 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: 2297-307.
46. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*

2008; 135: 1176-84.

47. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-85.
48. 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: 472-9.

2. ウェルナー症候群とサルコペニア

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

葛谷 雅文

はじめに

サルコペニアとは加齢により著しく骨格筋量が減少しかつ筋力または身体機能が低下した状態を指す¹⁾。一般的に70歳までに20歳台に比較すると骨格筋面積は25-30%、筋力は30-40%減少し、50歳以降毎年1-2%程度筋肉量は減少すると一般に言われている²⁾。さらに加齢とともに起こる骨格筋量の低下は骨格筋線維の減少ならびに個々の筋線維の萎縮による。さらに骨格筋線維の減少は主に速筋であるタイプIIa（速筋、白筋）の減少であることが知られる²⁾。サルコペニア（sarcopenia）は造語であり、ギリシャ語で肉という意味の“sarco”と、欠乏という意味の“penia”から出た言葉である^{1,2)}。サルコペニアは加齢以外特別な要因がない一次性（加齢性）サルコペニアと不活発（廃用）や疾病（進行した悪性腫瘍や臓器不全）や低栄養に伴う骨格筋量ならびに筋力、身体機能が低下した二次性サルコペニアに分類される¹⁾。

サルコペニアの存在は高齢者に転倒や身体機能障害、要介護状態、フレイルのリスクになることが知られ、日本においては介護予防の点からも近年重要視されている³⁾。

CQ1. ウェルナー症候群では早期に四肢骨格筋量が低下し、若くしてサルコペニアになりやすいか？

A1. ウェルナー症候群では成年期（40歳未満）においても高頻度で四肢骨格筋量の低下が起こる。その要因は不明であるが、習慣的レジスタンス運動により骨格筋量の低下を認めない症例も存在していることより、適切な介入により予防できる可能性がある。

ウェルナー症候群と骨格筋に関する論文は検討した限り2017年に日本から報告された一本のみである⁴⁾。その報告では9名のウェルナー症候群、男性4名、女性5名、平均年齢48±8.8歳（SD）（39歳から60歳）を対象に、Asian Working Group for Sarcopeniaの提言したサルコペニアの診断基準（二重エネルギーX線吸収測定法にての四肢骨格筋指数（四肢骨格筋量(kg)÷身長(m)²）:<7.0 kg/m²（男性）、<5.4 kg/m²（女性）ならびに握力:<26kg（男性）、<18kg（女性））⁵⁾を使用し、四肢骨格筋指数の低下ならびに握力低下を指標としてサルコペニアとして診断している。

握力に関してはこの基準を満たしていない症例が男性4例中2例存在したが、骨格筋量の指標である骨格筋指数は全てカットオフ値以下であった。同研究では同時に内臓脂肪の蓄積（腹部CTで評価）を評価しているが、9名の年齢を考慮した検討では骨格筋量の低下は内臓脂肪の蓄積する以前にも認められた。全例運動機能自体が低下していたが、糖尿病

の有無別の検討では糖尿病を発症している対象者で体格指数が高値で内臓脂肪が多いものの、骨格筋指数に関して両群で差を認めなかった。

自験例ではあるが、7名のウェルナー症候群（平均年齢49.1±6.8歳、39歳から70歳、男性4例、女性3例）のバイオインピーダンス法にて骨格筋指数を検討したところ、一例の男性を除いて6例は基準値（Asian Working Group for Sarcopeniaの提言したバイオインピーダンス法による骨格筋指数のカットオフ値は<7.0 kg/m²（男性）、<5.7 kg/m²（女性）⁵⁾を下回った。一例は43歳の男性で学生時代からレジスタンス運動を継続している対象者であった⁶⁾。

上記の様に通常加齢に伴うサルコペニアは骨格筋線維の減少（特に速筋）ならびに個々の筋線維の萎縮を伴うが、ウェルナー症候群症例の筋生検による詳細な検討がなく、ウェルナー症候群患者においても同様な変化があるかどうかは不明である。またサルコペニアの診断は上記の四肢骨格筋量の低下を必須項目として、筋力または身体機能（歩行速度など）を併せ持つ場合とされる^{1,2,3,5)}。ウェルナー症候群では難治性足底潰瘍を起こしやすく、歩行速度の計測ができないケースがあり、また手指変形などを伴うケースもあり握力測定自体が困難なケースがあり、診断が必ずしも容易ではない。

まとめ

以上より、ウェルナー症候群では高頻度で40歳前に既に骨格筋量の低下が起こっている。その要因に関してはなお不明であるが、骨格筋自体の加齢の進行、代謝異常、炎症、または身体機能低下により活動量の低下など様々な可能性があるが、今後の研究の進展に期待したい。一方で上記の例のようにサルコペニアを認めない例も存在することより、適切な介入（レジスタンス運動など）により予防できる可能性も示唆された。

文献

1. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39: 412–23.
2. 葛谷雅文. 老年医学における Sarcopenia & Frailty の重要性. *日老医誌* 46: 279-85, 2009.
3. サルコペニア診療ガイドライン 2017年版、サルコペニア診療ガイドライン作成委員会（編集）ライフサイエンス出版、2017年12月25日.
4. Yamaga M, Takemoto M, Shoji M, et al. Werner syndrome: a model for sarcopenia due to accelerated aging. *Aging (Albany NY)*. 2017; ;9: 1738-1744.
5. Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15: 95-101.

6. Kuzuya M. unpublished observation.

3. ウェルナー症候群と糖代謝異常

国際医療福祉大学医学部 糖尿病・代謝・内分泌内科

竹本 稔

はじめに

ウェルナー症候群は早老症の代表的疾患である。最初に現れる臨床所見は思春期成長スパートの欠如であり、その後、皮膚の萎縮、硬化、部分的な皮下脂肪の喪失、白髪や禿頭などの毛髪の変化、白内障などの老化徴候が出現する。糖代謝異常も高率に合併し、ウェルナー症候群における代表的な代謝異常である^{1,2)}。

CQ1. ウェルナー症候群における糖尿病の合併頻度は？

A1. ウェルナー症候群患者のおよそ55%に糖尿病を合併する。

1966年に発表されたEpsteinの総説によると、ウェルナー症候群と診断された125名のうち、55名(男性28名、女性27名)に糖尿病を認めたと記載がある¹⁾。我が国からは、1984年の厚生省特定疾患ホルモン受容体機構調査研究班(尾形悦郎班)において井村らにより国内のウェルナー症候群患者の調査結果が報告されている。この調査では全国の200床以上の病院に1930通のアンケート調査が施行され、181名の患者が集まり、さらにブドウ糖負荷試験が施行された90例中50例(55.6%)に糖尿病が認められている³⁾。

後藤らの1966年から2004年までの文献報告例を調査した報告では70%前後に2型糖尿病もしくは境界型糖尿病を合併するとある⁴⁾。さらに2008年まで文献調査が延長され、年代別に検討した所、ウェルナー症候群における糖尿病の発症率は時代を超えて一定であること、1966年の報告では糖尿病の平均発症年齢は33.7歳、2004年では39.7歳、2008年では39.3歳と、糖尿病の発症年齢が遅れていると報告している⁵⁾。

2011年に施行された全国疫学調査では、200床以上の施設に6921通のアンケート調査が施行され、396例の患者が新たに確認され、196例の臨床所見が得られた。その結果、55.7%に糖尿病、6.5%に境界型糖尿病の合併が認められた⁶⁾。後藤らが記載しているように、我が国のウェルナー症候群における糖尿病の発症率は1986年の井村らの報告とほぼ同等であった。

CQ2. 合併する糖尿病のタイプは？

A2. ウェルナー症候群に合併する糖尿病は成因分類では「他の疾患、条件に伴うもの、その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの」に分類され、BMIが少ないにも関わらず、内臓脂肪が蓄積し、インスリン抵抗性が強いことが特徴である。

Epstein はウェルナー症候群に合併する糖尿病の特徴として、多くの患者で血糖値は正常にも関わらず、ブドウ糖負荷試験後に緩徐に血糖値が上昇し高血糖が遷延すること、この高血糖に対するインスリン治療の効果が少ないことを報告している。またウェルナー症候群では四肢は枯れ枝状であり脂肪萎縮が観察されるが、脂肪萎縮は糖尿病の発症に関与しないと記載がある¹⁾。

井村らの報告では53例でブドウ糖負荷試験血中インスリン値が測定されており、33%に基礎インスリン値が20 μ U/mLと高インスリン血症を認め、67%にブドウ糖負荷試験の際の頂値が200 μ U/mLと過剰反応が観察されるとある。内因性インスリン分泌が低下している例はまれであり、ウェルナー症候群ではインスリン抵抗性が強くとも β 細胞からのインスリン分泌は比較的保たれることが示唆されている。またインスリン抵抗性の発症機序として、赤血球表面のインスリン受容体発現は低下しておらず、培養皮膚繊維芽細胞を用いた検討によりインスリン受容体後の機能異常が関与すると報告されている³⁾。

一般的には糖尿病の発症と肥満(BMIの増加)には相関関係が見出されることが多いが、ほとんどのウェルナー患者ではBMI22を下回る。横手らは糖尿病を合併したウェルナー症候群患者では内臓脂肪蓄積が観察され、血中のアディポネクチン低値、tumor necrosis factor α (TNF- α) や interleukin-6 (IL-6)が増加することを報告している^{7,8)}。最近、一症例報告ではあるが、食事負荷後のグルカゴン分泌異常がウェルナー症候群の糖代謝異常に関与する可能性も示唆されている⁹⁾。また日本人ウェルナー症候群患者の体組成が詳細に検討され、糖尿病群(n=4)は非糖尿病群(n=5)と比較して年齢、性別、骨格筋量に差を認めなかったものの、BMIや内臓脂肪量が優位に多いことも報告されている(表1)¹⁰⁾。つまりウェルナー症候群における糖尿病の発症には四肢の脂肪、骨格筋萎縮は関与せず、内臓脂肪蓄積に伴うインスリン抵抗性が関与すること、一般的には糖尿病の発症には遺伝的背景に加えて、環境要因の変化が深く関与するが、ウェルナー症候群における糖尿病の発症率が一定な事を鑑みるとウェルナー症候群の糖尿病の発症には環境要因よりも遺伝要因の影響が大きい可能性がある。

QC3. ウェルナー症候群に合併した糖尿病に対する有効な治療法は

A3. ウェルナー症候群の血糖管理にはチアゾリジン誘導体が有効である。

Epstein の報告にあるように、ウェルナー症候群に合併する糖尿病に対してはインスリン治療の有効性は乏しい。これまでインスリン抵抗性改善薬である、peroxiome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ)のアゴニストであるチアゾリジン誘導体の有効性が数多く報告されている^{7,8,11-18)}。一方、一般的にはチアゾリジン誘導体の骨への影響を危惧する報告や悪性腫瘍発症に関する報告があるも、ウェルナー症候群においてチアゾリジン誘導体と骨、悪性腫瘍発症との関連を示唆する報告はまだなく、今後検討が必要である。その他、少数例の報告ではあるが、ビグアナイド薬¹⁹⁾、DPPIV 阻害剤^{9,20)}、

GLP-1 受容体作動薬²¹⁾の有用性が報告されている。ウェルナー症候群では低身長、低体重に加えて、若年期より骨格筋量の減少が観察される¹⁰⁾。内臓脂肪を増加させず、骨格筋量を落とさないような食事指導が必要と思われるも、ウェルナー症候群に合併する糖尿病に対する食事療法は確立しておらず今後の重要な研究課題の一つである。

まとめ

ウェルナー症候群ではインスリン抵抗性を伴った糖尿病を高率に合併する。チアゾリジン誘導体には、体重や骨折の増加など、ウェルナー症候群にとって好ましくない作用が知られているため、その長期的な使用にあたっては注意が必要である。また、本症候群に対するチアゾリジン誘導体の使用成績の多くは、我が国でまだビグアナイド薬が十分に普及していなかった年代に報告されている。メトホルミンの作用機序や近年の未公表データを勘案すると、今後、ウェルナー症候群の糖尿病治療や予後改善に本薬が有用な可能性も検討すべきと考えられる。DPP4 阻害剤や GLP-1 受容体作動薬などの新しい糖尿病薬の効果も期待される。さらに効果的な食事・運動療法の確立が必要である。

参考文献

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. Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, et al. Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. *Geriatr Gerontol Int* 2013;3 : 475-481.
3. 厚生省特定疾患ホルモン受容体機構調査研究班、1984 年、（尾形悦郎班長）
4. Goto M Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. *Mechanisms of ageing and development* 1997; 98: 239-254.
5. Goto M, Ishikawa Y, Sugimoto M, et al. Werner syndrome: a changing pattern of clinical manifestations in Japan (1917~2008). *Bioscience trends* 2013; 7: 13-22.
6. Okabe E, Takemoto M, Onishi S, et al. Incidence and characteristics of metabolic disorders and vascular complications in individuals with Werner syndrome in Japan. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012; 60: 997-998.
7. 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.
8. Honjo S, Yokote K, Fujishiro T, et al. Early amelioration of insulin resistance and reduction of interleukin-6 in Werner syndrome using pioglitazone. *Journal of the American Geriatrics Society* 2008; 56: 173-174.
9. Watanabe K, Kobayashi K, Takemoto M, et al. Sitagliptin improves postprandial hyperglycemia by inhibiting glucagon secretion in Werner syndrome with diabetes.

Diabetes care 2013; 36: e119.

10. Yamaga M, Takemoto M, Shoji M, et al. Werner syndrome: a model for sarcopenia due to accelerated aging. *Aging* 2017; 9: 1738-1744.
11. Takino H, Okuno S, Uotani S, et al. Increased insulin responsiveness after CS-045 treatment in diabetes associated with Werner's syndrome. *Diabetes research and clinical practice* 1994; 24: 167-172.
12. Izumino K, Sakamaki H, Ishibashi M, et al. Troglitazone ameliorates insulin resistance in patients with Werner's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997; 82: 2391-2395.
13. Imano E, Kanda T, Kawamori R, et al. Pioglitazone-reduced insulin resistance in patient with Werner syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1365.
14. Yokote K, Honjo S, Kobayashi K, et al. Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. *Journal of the American Geriatrics Society* 2004; 20: 1582-1583.
15. 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.
16. 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. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2007; 379: 167-170.
17. 古家美幸他 日本内分泌学会雑誌 2011; 87: 351-351.
18. 齋藤従道他 型糖尿病合併に対するインスリン+Pioglitazone (7.5mg) 併用 日本内分泌学会雑誌 2014; 90: 345-345.
19. Yasuda H, Nagata M, Hara K, et al. Biguanide, but not thiazolidinedione, improved insulin resistance in Werner syndrome. *Journal of the American Geriatrics Society* 2010; 58: 181-182.
20. Kitamoto T, Takemoto M, Fujimoto M, et al. Sitagliptin successfully ameliorates glycemic control in Werner syndrome with diabetes. *Diabetes care* 2012; 35: e83.
21. Ide S, Yamamoto M, Takemoto M, et al. Improved Glycemic Control and Vascular Function and Reduction of Abdominal Fat Accumulation with Liraglutide in a Case of Werner Syndrome with Diabetes Mellitus. *Journal of the American Geriatrics Society* 2016 ;64: 687-688.

表 1 糖尿病の有無による臨床所見の違い

	非糖尿病	n	糖尿病	n	p value
Age	44±6.9	5	53±9.1	4	0.16
25-questionGLFS score	40±31.7	4	43±18.8	4	0.88
Two-step test value	0.73±0.49	5	0.60±0.51	4	0.71
Grip strength (kg)	20.1±7.1	5	12.5±5.1	4	0.11
VFA (cm ²)	56.1±43.6	4	142.6±40.1	3	0.04*
SMI (kg/m ²)	4.2±0.7	5	3.8±0.4	3	0.4
BMD (L) (YAM)	89.4±13.8	5	83.3±8.4	3	0.47
BMD (F) (YAM)	75.3±4.6	4	61.7±5.7	3	0.03*
BW (kg)	40.4±7.5	5	42.9±6.6	4	0.61
BMI (kg/m ²)	16.2±1.2	5	18.7±1.3	4	0.02*
Adiponectin (ng/mL)	6.4±2.8	4	6.6±4.1	4	0.95
TNF-α (pg/mL)	1.4±0.6	4	3.0±4.3	4	0.51
Leptin (ng/nL)	7.2±3.6	4	30.0±16.9	4	0.07

GLFS: geriatric locomotive function scale, VFA: visceral fat area, SMI: skeletal muscle index,

BMD (L): bone mineral density (lumbar spine), BMD (F): bone mineral density (femoral

neck), YAM: young adult mean, BW: body weight. BMI: body mass index, TNF:tumor

necrosis factor, * p <0.05, 文献 10 より

4. ウェルナー症候群と骨粗鬆症

東京都健康長寿医療センター・臨床研究推進センター

森 聖二郎

QC1. 骨粗鬆症の合併頻度はどのくらいで好発部位はどこか？

A1. およそ41%に骨粗鬆症が認められている。腰椎に比較して大腿骨において重症となりやすい。

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徴候の一つとされている。

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。若年患者では比較的まれだが、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。

村田らの報告は、DXA (dual energy x-ray absorptiometry) 法による骨密度測定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²⁾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った。そこで今回、千葉大学医学部附属病院に通院する本症候群患者10例を対象に、より詳細な骨粗鬆症の評価を行った³⁾。表1に示すとおり、女性5例、男性5例であった。本症候群の診断は特徴的な臨床症状に加え、末梢血白血球より抽出したDNAを用いた遺伝子診断によって確定した(表1)。骨密度はDXA法によって測定し、若年成人平均値(YAM)の70%以下またはTスコア-2.5SD以下を骨粗鬆症と判定した。腰椎骨密度で評価すると、骨粗鬆症レベルの骨密度を示したのは症例1のみであった。椎骨レントゲン所見は6例で得られたが、明らかな骨粗鬆症性の脆弱性骨折は認めなかった。一方、大腿骨頸部骨密度で評価すると、骨粗鬆症レベルの骨密度を示したのは6例(症例1、2、3、5、7、10)であった。以上の結果から、本症候群に合併する骨粗鬆症は、腰椎に比較して大腿骨において重症となることが確認された。

QC2. 骨粗鬆症の発生機序は明らかにされているのか？

A2. 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ため骨粗鬆症を発症すると考えられる。

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 0.776 g/cm²、大腿骨頸部 0.441 g/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 -2.38 SD、-3.93 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 ng/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ハイ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。

一般的に加齢性の骨粗鬆症は椎骨や大腿骨近位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。

QC3. WRN 遺伝子多型との関わりはあるのか？

A3. WRN 遺伝子多型と骨粗鬆症との関連を示す研究結果は、本症候群に合併する骨粗鬆症の発症に遺伝的因子も関与している可能性を示唆している。

本症候群の早期老化徴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 箇所の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) 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 rs1346044 (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と骨粗鬆症との関わりを検討した成績が既に報告されていた⁸⁾。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としている。

我々も、東京都健康長寿医療センター連続剖検 1632 例 (平均年齢 81 歳、男 924 例、女 708 例) から得られた DNA を用いて、*WRN* 遺伝子上の rs2230009 (340G>A, V114I) のタイピングを行い、大腿骨骨折罹患率との関連性を検討した⁹⁾。さらに当センター閉経後骨粗鬆症患者 251 例 (平均年齢 71 歳) から得られた DNA を用いて骨密度との関連解析を行った⁹⁾。表 2 に、性別と年齢を調整した多重ロジスティック回帰分析の結果を示す。

rs2230009 の AA 型ないし AG 型を有する場合、GG 型と比較して、大腿骨骨折のオッズ比は 2.528 倍と有意に高値であった。ちなみに、女性は男性の 2.983 倍、年齢は 10 歳ごとに 1.746 倍骨折リスクが増加することも明らかとなった。大腿骨骨折との有意な関連性を見いだした rs2230009 に関して、さらに二次コホートをを用いたバリデーションを行った。閉経後骨粗鬆症患者を対象に、rs2230009 の遺伝子型と各種臨床指標との関連性を検討した成績を表 3 に示す。有意差検定は年齢、体重、身長は Student's t-test、その他は線形回帰分析 (年齢補正) で行った。その結果、大腿骨頸部骨密度は GG 型に比較して AG 型では有意に低値を示すことが明らかとなった。

これら一連の *WRN* 遺伝子多型と骨粗鬆症との関連を示す研究結果は、本症候群に合併する骨粗鬆症の発症に遺伝的因子も関与している可能性を示唆している。

QC4. 治療はどうしたらよいか？

A4. 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 が本症候群の有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。

まとめ

ウェルナー症候群ではしばしば骨粗鬆症を合併する。通常、加齢性骨粗鬆症では好発部位が椎骨ならびに大腿骨近位部などの体幹骨であるが、本症候群では四肢末梢、特に下肢において重症となる。本症候群では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。一方、WRN遺伝子多型と骨粗鬆症との関連を示す研究結果も報告されており、本症候群では遺伝的にも骨粗鬆症の発症が促進している可能性が示唆される。

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、通常骨粗鬆症の治療に準じて行うことが妥当と判断される。また骨粗鬆症の発生機序に廃用が関与している可能性を考慮すれば、積極的なリハビリテーションによる廃用防止も重要である。

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. Soen S, Fukunaga M, Sugimoto T, et al. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2012 revision. J Bone Miner Metab 2013; 31: 247-257.
3. Mori S, Zhou H, Yamaga M, et al. Femoral osteoporosis is more common than lumbar osteoporosis in patients with Werner syndrome. Geriatr Gerontol Int 2017; 17: 854-856.
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. 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.

9. Zhou H, Mori S, Tanaka M, et al. A missense single nucleotide polymorphism, V114I of the Werner syndrome gene, is associated with risk of osteoporosis and femoral fracture in the Japanese population. J Bone Miner Metab 2015; 33: 694-700.
10. 第5章 骨粗鬆症の治療. 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 2015年版. ライフサイエンス出版; 2015. p. 53-123.
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.

表 1 ウェルナー症候群 10 例の骨密度

症例	性別	年齢 (歳)	WRN 変異	腰椎骨密度 (L ₂₋₄)			大腿骨頸部骨密度		
				g/cm ²	T-score SD	%YAM	g/cm ²	T-score SD	%YAM
1	男	57	6/6	0.730	-2.7*	70 [†]	0.601	-2.1	70 [†]
2	女	60	6/6	0.804	-2.1	78	0.452	-3.1*	57 [†]
3	女	57	4/6	0.790	-1.9	78	0.351	-4.0*	45 [†]
4	男	40	4/11	1.116	0.6	107	-	-	-
5	女	60	4/4	0.803	-1.8	79	0.533	-2.3	68 [†]
6	女	40	11/11	0.983	-0.2	97	0.582	-1.9	74
7	男	51	4/7	0.971	-0.6	93	0.508	-2.8*	59 [†]
8	女	42	4/4	0.892	-1.0	88	0.598	-1.7	76
9	男	43	4/4	0.890	-1.3	85	0.697	-1.3	81
10	男	53	4/-	0.901	-1.1	85	0.606	-2.0	70 [†]

*T-score \leq -2.5

[†]YAM \leq 70%

表 2 WRN 遺伝子多型 (rs2230009, 340G>A) と大腿骨骨折との関係

因子	オッズ比(95%信頼区間)	<i>P</i>
遺伝子型, AA/AG vs GG	2.528 (1.194-5.350)	0.0154
性別, 女性 vs 男性	2.983 (1.988-4.776)	<0.0001
剖検時年齢, 10 歳毎	1.746 (1.396-2.185)	<0.0001

表 3 WRN 遺伝子多型 (rs2230009, 340G>A) と各種臨床指標との関係

	GG (n=236)		AG (n=15)		Difference (95% CI)	P
	mean	SD	mean	SD		
年齢 (歳)	70.9	8.09	71.7	6.83	0.76 (-3.43 - 4.94)	0.724
体重 (kg)	48.0	6.81	44.7	5.00	-3.33 (-6.97 - 0.32)	0.074
身長 (m)	150	11.4	140	38.5	-11.2 (-32.6 - 10.1)	0.279
BMI (kg/m ²)	21.0	2.88	20.1	2.51	-0.92 (-2.46 - 0.61)	0.240
四肢筋肉量 (kg)	12.7	1.52	12.4	1.48	-0.24 (-1.18 - 0.71)	0.620
SMI (kg/m ²)	5.51	0.54	5.55	0.52	0.03 (-0.31 - 0.37)	0.850
腰椎骨密度 (g/cm ²)	0.79	0.14	0.73	0.17	-0.07 (-0.14 - 0.00)	0.068
大腿骨頸部骨密度 (g/m ²)	0.63	0.08	0.59	0.08	-0.04 (-0.08 - -0.00)	0.041*
血清カルシウム (mg/dL)	9.65	0.41	9.53	0.31	-0.12 (-0.33 - 0.09)	0.270
血清 25 水酸化ビタミン D (ng/mL)	21.5	6.45	19.4	5.15	-2.02 (-5.35 - 1.30)	0.230

*P < 0.05

5. ウェルナー症候群と感染症

千葉大学医学部附属病院感染制御部・感染症内科

谷口 俊文

はじめに

ウェルナー症候群は結合組織の代謝異常があり¹⁾、に皮下組織の萎縮、血流の低下²⁾、線維芽細胞の活性低下³⁾などを認めるため難治性皮膚潰瘍が出現しやすい⁴⁾。さらに2型糖尿病の合併もみられるため⁵⁾、潰瘍部における皮膚・軟部組織感染症および骨髄炎を起こしやすい。一般的には糖尿病患者に見られるものより重篤な場合が多く、保存的な治療ができずに外科的に感染部位を切除するリスクが高い。ウェルナー症候群の難治性皮膚潰瘍における感染症治療の目標は、感染兆候の早期発見と治療により皮膚潰瘍病変の増悪を最小限に留めることだと考えられる。

CQ1. ウェルナー症候群における皮膚潰瘍感染症の特徴は？

A1. ウェルナー症候群の皮膚潰瘍が感染を起こしたときの起因菌は糖尿病足病変で見られるものとほぼ一致する。ただし、糖尿病患者よりも皮膚潰瘍の治癒が悪いため感染が長期化および慢性化するリスクは高い。感染が長期化すると耐性菌の出現が問題となり、治療できる抗菌薬に限られてくる。そのため皮膚潰瘍における感染症の起因菌同定と、その起因菌に絞った抗菌薬の投与が重要である。感染症のコントロールが難しい場合には、適切なタイミングでデブリードマンおよび外科的切除が必要になる。そのため形成外科医や整形外科医との連携は欠かせない。

CQ2. ウェルナー症候群における皮膚潰瘍感染症の臨床症状と重症度分類は？

A2. ウェルナー症候群で見られる皮膚潰瘍感染の多くは糖尿病足病変の症状と重症度を使用することができる。米国感染症学会（IDSA）が提示している糖尿病足病変の重症度分類を提示する⁶⁾。

CQ3. ウェルナー症候群における皮膚潰瘍感染症の微生物検査はどのようにすべきか？

A3. 糖尿病足病変の微生物学的検査の手法に準じる。

検体の採取については以下が推奨される。

- 1) 創部の汚れをとり、デブリードマンしたのちに、深部組織から生検かキュレットページにより組織を採取
- 2) 膿性分泌物の穿刺液
- 3) 骨髄炎合併が疑われる場合は骨生検組織を採取

臨床的に感染兆候のない創からの採取、デブリードマンされていない創部からの採取や創部の簡単なスワブによる検体の提出は、感染症の原因となっていない定着菌なども検出されるために必要以上に広域な抗菌薬を投与するリスクがある。感染兆候のある潰瘍病変が深い場合には Probe to Bone test（ゾンデを挿入して骨に当たるか確認）を施行⁷⁾し、もし骨露出が認められれば、骨髄炎合併を疑い骨生検組織の培養が推奨される⁸⁾。

CQ4. ウェルナー症候群における皮膚潰瘍感染症の治療薬の選択は？

A4. ウェルナー症候群における皮膚潰瘍感染症は糖尿病足病変の治療と同様、レンサ球菌や黄色ブドウ球菌などのグラム陽性菌をターゲット⁹⁾とする。その他のターゲットの必要性を検討して抗菌薬を決定するのに以下の4点を確認する。

- 1) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）のリスクがあるか
- 2) 1ヶ月以内に抗菌薬の投与歴があるか
ある場合にはグラム陰性菌のカバーを必要とする
- 3) 緑膿菌のリスクがあるか
- 4) 重症度の確認

処方例

①低度もしくは長期・慢性化

抗菌薬（腎機能で用量・用法は調節が必要）	コメント
セファレキシン 500mg を 6 時間おき内服	グラム陽性菌をカバー
アモキシシリン（250mg）/クラブラン酸（125mg）配合錠＋アモキシシリン（250mg）を 8 時間おき内服	嫌気性菌をカバー
スルファメトキサゾール（400mg）／トリメトプリム（80mg）配合錠 2 錠を 12 時間おき内服	MRSA のカバー
ミノサイクリン 100mg を 12 時間おき内服	MRSA カバー
クリンダマイシン 300mg を 8 時間おき内服	嫌気性菌と MRSA の一部をカバー
レボフロキサシン 500mg を 24 時間おき内服	緑膿菌カバー、クリンダマイシンと組み合わせて使用することが多い

②中等度～重度

抗菌薬（腎機能で用量・用法は調節が必要）	コメント
アンピシリン/スルバクタム 3g を 6 時間おき静注	グラム陽性菌と嫌気性菌をカバー 耐性菌がない場合第一選択薬
ピペラシリン/タゾバクタム 4.5g を 6 時間おき静注	上記に緑膿菌カバーを追加
セフェピム 2g を 12 時間おき+メトロニダゾール 500mg を 8 時間おき静注	緑膿菌以外の耐性グラム陰性菌も カバーする
メロペネム 1g を 8 時間おき静注	ESBL 産生グラム陰性菌、嫌気性菌 もカバー
バンコマイシン（用量・用法は体重・薬物血中濃度 で異なる）	グラム陽性菌、MRSA をカバー
ダプトマイシン（用量・用法は体重で異なる）	グラム陽性菌、MRSA をカバー バンコマイシンが使えない場合
ESBL: Extended Spectrum Beta Lactamase	

QC5. ウェルナー症候群における皮膚潰瘍感染症の治療期間は？

A5. 感染兆候（発赤、疼痛、腫脹）の改善を目標に治療する。治療期間は糖尿病の治療期間に準じる⁶⁾が、ウェルナー症候群では皮膚組織の改善が乏しく、個別に判断すべきである。

まとめ

ウェルナー症候群における皮膚潰瘍感染症は、糖尿病の合併が多いことと糖尿病足病変の病態と類似する点から、糖尿病足病変における重症度分類、微生物学的検査、治療薬と治療期間を参考にする。一方、ウェルナー症候群で見られる結合組織の代謝異常による皮下組織の萎縮、血流の低下、線維芽細胞の活性低下などを認めるため、糖尿病足病変と同様に治療しても予後が悪い。先行するウェルナー症候群の症例報告では感染症治療に関するエビデンスはほとんどないため、今後はウェルナー症候群における皮膚潰瘍感染症の細菌学、治療とその転帰に関する研究が望まれる。

参考文献

1. 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.
2. Okabe E, Takemoto M, Onishi S, et al. Incidence and characteristics of metabolic disorders and vascular complications in individuals with Werner syndrome in Japan. J Am Geriatr Soc. 2012; 60: 997–998.
3. 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.

4. Yeong EK, Yang CC. Chronic leg ulcers in Werner's syndrome. *Br J Plast Surg*. 2004; 57: 86–88.

5. Goto M, Matsuura M. Secular trends towards delayed onsets of pathologies and prolonged longevities in Japanese patients with Werner syndrome. *Biosci Trends*. 2008; 2: 81–87.

6. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: e132-173.

7. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, et al. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA*. 1995; 273: 721–723.

8. Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, et al. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis. *Int J Surg Lond Engl*. 2011; 9: 214–216.

9. Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, et al. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 790–797.

感染の臨床的徴候	IDSA 感染重症度分類
感染の症状や兆候なし	感染なし
局所的に皮膚・皮下組織まで 紅斑がある場合、潰瘍周囲 0.5cm~2cm	低度
紅斑>2cm もしくは 皮下組織以下に達する 膿瘍、骨髓炎、細菌性関節炎、筋膜炎の存在	中等度
上記症状に加え、下記 2 項目以上を満たす <ul style="list-style-type: none"> • 体温 >38℃、<36℃ • 心拍数 >90 拍/分 • 呼吸数 >20 回/分もしくは PaO₂ <32 mmHg • WBC >12,000 もしくは <4,000 もしくは >10%の幼若白血球（桿状核球） 	重度

表 1. 糖尿病足病変の重症度分類

軟部組織感染のみ			
軽症	局所 or 経口	外来	1-2 週、長くて 4 週
中等症	経口 or 最初は経静脈	外来/入院	1-3 週
重症	経静脈 可能ならば経口に切り替え	入院	2-4 週
骨髓炎・関節炎合併			
感染組織の残存なし	経静脈 or 経口		2-5 日
軟部組織残存	経静脈 or 経口		1-3 週
骨髓炎残存 (腐骨化なし)	経静脈 可能ならば経口に切り替え		4-6 週
手術(-)or 腐骨(+)	経静脈 可能ならば経口に切り替え		3 ヶ月以上

表 2. 抗菌薬の投与経路、入院の必要性、投与期間の目安

6. ウェルナー症候群の皮膚科的治療

群馬大学大学院医学系研究科 皮膚科

茂木 精一郎

はじめに

ウェルナー症候群の患者は皮膚潰瘍が生じやすく、治癒しにくいという特徴がある。特に足底の荷重部位に生じることが多い。原因として、やせによる脂肪組織の減少、皮膚硬化、血流障害、持続圧迫などによる創傷治癒能力の低下が考えられる。治療としては保存的治療と外科的治療が行われるが、1996年から2016年にPubMedに報告された皮膚潰瘍の治療例を参考に作成した。

CQ1. ウェルナー症候群の皮膚潰瘍が生じやすく、難治である原因は？

A1. 血流障害、皮膚硬化、脂肪組織の減少、骨変形による持続圧迫。石灰沈着などによって皮膚潰瘍が発生しやすく、創傷治癒が遅延する。

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、外反母趾や扁平足などの骨関節変形、足底の限局性角化病変や皮下石灰化による皮膚結合組織への物理的圧迫、皮膚の菲薄化、皮膚硬化、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組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⁾。ウェルナー症候群の患者には腫瘍の発生が多く、有棘細胞癌や悪性黒色腫による難治性皮膚潰瘍の可能性も念頭において、疑わしい場合は皮膚科専門医へ相談することが望ましい。特にウェルナー症候群患者では足底に好発する末端黒子型悪性黒色腫の発生頻度が高いことが知られており注意を要する⁴⁾。

CQ2. ウェルナー症候群における皮膚潰瘍の治療方針は？

A2. 糖尿病などの治療も並行しながら、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やドレッシング材を選択して保存的治療を行う。

ウェルナー症候群の潰瘍はQ1で示した様々な成因が関与していることもあり難治である。外用薬やドレッシング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。また、潰瘍周囲の角質増生に対してはサリチル酸ワセリンや尿素軟膏などの角質軟化剤の外用を行う。角質軟化剤による鶏眼や胼胝腫の治療を行うことは皮膚潰瘍の発生予防にもつながるため重要である。保存的治療で改善が見られない場合、外科的療法を考慮する。

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⁵⁾。また、滲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⁵⁾。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やドレッシング材を選択して使用する必要がある⁶⁾。

CQ3. 感染・壊死組織を伴う皮膚潰瘍の治療法は？

A3. 外科的デブリドマンによる壊死物質の除去と壊死物質除去作用・抗菌作用を持つ外用剤を選択する。

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ドマンを行う。感染に移行しつつある状態や感染が成立した状態では、ポビドンヨード、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンザルコニウムによる消毒を行い感染を抑える⁶⁾。デブリ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、滲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、滲出液吸収効果を持つカデックス軟膏[®]やユーパスタ[®]コーワが有効である。また、感染や壊死組織を伴う潰瘍は、閉塞することにより感染が悪化するため、ドレッシング材（閉鎖性ドレッシング）は行わない方がよく、抗菌作用を有した外用剤を中心に治療すべきである⁶⁾。

CQ4. 感染・壊死組織を伴わない皮膚潰瘍の治療法は？

A4. 肉芽形成促進薬や上皮化形成促進作用をもつ外用剤や湿潤環境を保持するためのドレッシング材を用いる。

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。プロスタグランジン軟膏®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ドレッシング材も有効である。滲出液の少ない場合はハイドロコロイドを、滲出液の多い場合はアルギン酸塩（ソープサン®）、キチン（ベスキチン®）、ハイドロファイバー（アクアセル®）、ハイドロポリマー（ティエール®）、ポリウレタンフォーム（ハイドロサイト®）などを使用することが薦められる⁶⁾。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⁷⁾。

CQ5. その他の治療法は？

A5. 保存的治療で改善が見られない場合は、人工真皮貼付や皮弁形成などの外科的治療を考慮する。

一般的な創傷・褥瘡治療で用いられる高圧酸素療法や陰圧閉鎖療法も創傷治癒を促進させる可能性をもつ。外科的治療については、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⁸⁾や皮弁形成^{9,10)}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⁸⁾。

まとめ

ウェルナー症候群の皮膚潰瘍はアキレス腱部、足関節、肘関節、足底部など圧のかかりやすい部位に生じた鶏眼や胼胝腫、外傷から発生することが多く、健常人の創傷治癒と比べて難治である。ウェルナー症候群の皮膚潰瘍が難治である原因としては、皮膚の菲薄化、硬化、脂肪組織の減少、血流不全、石灰化、骨関節変形による過剰圧迫など多因子が関与する。治療としては、潰瘍周囲の角質増生に対しては角質軟化剤の外用を行う。潰瘍の治療は通常潰瘍の治療と同様であるが、感染・壊死組織を伴う場合は、生理食塩水や微温湯で洗浄ないし消毒薬で消毒後、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。また、創部の水分コントロールに注意しながら壊死組織の軟化・融解を促進する外用薬を併用する。感染もなく壊死組織が除去された創部には、肉芽形成促進外用薬を使用する。また、創部の湿潤環境を保持するためのドレッシング材も有効である。保存的治療で改善が見られない場合、外科的療法を考慮する。

参考文献

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. Lauper JM, Krause A, Vaughan TL, et al. Spectrum and risk of neoplasia in Werner

syndrome: a systematic review. PLoS One. 2013; 8: e59709.

5. 大浦紀彦, 波利井清紀. 慢性創傷. 治療. 2009; 91: 237-242.

6. 井上雄二, 金子栄, 加納宏行 他. 創傷・褥瘡・熱傷ガイドラインー 1 : 創傷一般ガイドライン. 日皮会誌. 2017; 127: 1659-1687.

7. Noda S, Asano Y, Masuda S, et al. Bosentan: a novel therapy for leg ulcers in Werner syndrome. J Am Acad Dermatol. 2011; 65: e54-55.

8. 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: 1703-1705.

9. 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: 749-751.

10. 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.

7. ウェルナー症候群の皮膚潰瘍の外科的治療

千葉大学大学院医学研究院 形成外科

窪田 吉孝

はじめに

ウェルナー症候群では皮膚潰瘍がよく見られる。本項目はウェルナー症候群における皮膚潰瘍に対して外科的治療の観点から、潰瘍の疫学、診断、治療、予防について一定の指針を示すことを目的とする。

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。また、ひとたび潰瘍が生じると難治となるため、潰瘍が生じる前の段階での潰瘍発生予防措置の必要性が極めて高い。よって、ウェルナー症候群の皮膚潰瘍の診断、治療、予防に関して、症例報告の集積や自験例に基づいて一定の方針や見解を示すことは患者にとって有益であると考えられる。また、本項目では下肢潰瘍の他にウェルナー症候群でよくみられる肘潰瘍も取り上げる。

文献

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 2016 年 10 月にメディカルオンラインで検索された和文報告のウェルナー症候群患者は 63 例だった。また、同期間に PubMed で検索された日本人著者による英文報告のウェルナー症候群は 56 例だった。本項目ではこれらの報告を用いた。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ことを予め述べておく。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。

I. 皮膚潰瘍概要

CQ1. ウェルナー症候群における皮膚潰瘍の合併率は？

A1. およそ 4 割で皮膚潰瘍を合併する

ウェルナー症候群は極めて稀な疾患であり、ウェルナー症候群患者の中での皮膚潰瘍有病率や罹患率を正確に求めることは困難である。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)。上肢では肘関節肘頭部の潰瘍の報告が多い。下肢では、下腿遠位 1/3 以遠の部位の潰瘍が多い。膝関節伸側の潰瘍の報告もみられる。

CQ2. ウェルナー症候群下肢病変の典型的な出現部位は？

A2. 下腿遠位 1/3 と足である。

下肢は細く、皮膚は乾燥していることが多い。多形皮膚萎縮、皮膚硬化は下腿遠位 1/3 と足で特に強い(図 1)。以下、下腿遠位 1/3 と足について述べる。皮膚は伸展性が殆ど無く、光沢を持っていることが多い。足関節拘縮により可動域制限がみられることが多いが尖足位となっていることは少ない。扁平足はウェルナー症候群の典型的な症状の一つとして知られている。X 線でみられるアキレス腱の火焰様石灰化はウェルナー症候群の典型的な症状であり、同部位の皮膚潰瘍がしばしばみられる。また、足関節内果・外果、足に多発潰瘍を呈することがある。胼胝もよくみられる。足潰瘍がなく比較的状态が良好な足であっても、観察すると胼胝がみられることが多い。足趾の変形がよくみられ、急速に進行することがある。

CQ3. 下肢潰瘍の発生要因となりうる基礎疾患の合併は？

A3. 糖代謝障害の合併が多い。

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。ウェルナー症候群における足潰瘍の病態は、近年増加の一途をたどっている糖尿病・高血圧による足潰瘍の病態と共通する部分もあるが、決して同一ではないことに留意しなければならない。またウェルナー症候群における足潰瘍の成因として、皮膚硬化と足変形は無視できない要素である。

CQ4. 悪性腫瘍による潰瘍はみられるか？

A4. みられることがある。

ウェルナー症候群では悪性腫瘍が若年から高率に発生することが知られている。また、非上皮性腫瘍の割合が健常人集団と比べて高いことが報告されている。皮膚潰瘍との関連では、踵潰瘍が見られた症例で踵骨骨肉腫が存在した報告¹⁾がある。ウェルナー症候群における皮膚潰瘍においては悪性腫瘍の可能性も念頭に置く必要がある。

CQ5. 胼胝はみられるか？

A5. 高率にみられる。

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る。胼胝は疼痛をもたらし QOL を低下させ、また胼胝部に潰瘍を生じることがある。さらに胼胝による疼痛が歩容を悪化させ、他部位の負荷が増し新たな胼胝や潰瘍が発生する可能性もある。よってウェルナー症候群において胼胝は、将来発生しうる潰瘍発生予防の点から重要な治療対象である。

ウェルナー症候群では皮膚は硬化し極めて伸展性に乏しい状態となる。加えて、扁平足、足趾変形、足関節拘縮が進行する。これらによって、ウェルナー症候群では胼胝が高率に発生すると思われる。

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て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。潰瘍がない患者の胼胝予防および処置が重要な理由としては、①患者が潰瘍発生とその難治化を経験していないため、足底装具、靴装具などの予防措置が行われていないケースが多いこと、②ウェルナー症候群としては軽症の段階であるため活動性が高く、胼胝に高い圧が長時間加わりやすいこと、などが挙げられる。自験例では、踵胼胝への荷重により踵骨骨皮質が破綻し踵骨骨髓炎へ至った可能性がある症例を経験した(図 2)。本症例は、下腿遠位 1/3 から足部に多形皮膚萎縮、硬化、足関節拘縮などウェルナー症候群に典型的な変化がみられたものの、下腿や足の皮膚は比較的良好と考えられる状態だった。踵潰瘍発生の原因としては踵胼胝に対し特に処置を行っていなかったこと、市販の靴を使用していたこと、活動性が高く繰り返し踵胼胝に圧が加わり続けたこと、などが考えられた。

以上のことから、ウェルナー症候群において胼胝は皮膚潰瘍発生の前段階と考えられる。胼胝に対して介入を行うことにより、皮膚潰瘍、骨髓炎などの重篤で治療困難な状態に陥ることを予防できる可能性がある。

II. 診断

CQ6. 潰瘍の肉眼的評価は重要か？

A6. 重要である。

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®(日

本褥瘡学会編)²⁾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て有用である。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。評価項目は以下の通りである。

1. 深さ
2. 滲出液の量
3. 大きさ
4. 炎症/感染
5. 肉芽組織
6. 壊死組織
7. ポケット

DESIGN-R は詳細な評価法であり、治療効果判定、経時的変化の評価などに活用できる。欠点としては、やや記録が煩雑である点が挙げられる。

以下、ウェルナー症候群の潰瘍評価において重要と考えられる点を述べる。

1. 潰瘍の深さ： ウェルナー症候群において潰瘍は容易に骨や関節腔に達する。骨皮質を穿破して骨髓内に達している場合は骨髓炎を、関節腔に達している場合は化膿性関節炎を疑う必要がある。
2. 滲出液の量： 滲出液が膿性である場合は、骨髓炎や化膿性関節炎の可能性を考慮する。
3. 大きさ： 病勢や治療効果の判定に重要である。
4. 炎症/感染： 感染巣が皮膚軟部組織であるか、骨髓や関節腔であるかの鑑別が重要である。
5. 肉芽組織： ウェルナー症候群の潰瘍では一般に肉芽形成は不良である。肉芽形成が不良の場合には、血流不良、感染、壊死組織などの原因を考慮し、それらを解消する方法を検討する。
6. 壊死組織： 壊死した組織が何であるか、壊死組織の深さ、範囲などを把握する。
7. ポケット： ウェルナー症候群の足潰瘍でポケット形成が問題となることは多くはない。

CQ7. 足部単純 X 線、CT は有用か？

A7. 有足全体の形状や、足を構成する個々の骨の状態把握に単純 X 線および CT は有用である。

ウェルナー症候群では足部形態や個々の骨の状態が急速に変化することもあるため経時的変化を把握することは重要である。

CQ8. MRIは有用か？

A8. 骨髄炎を疑う症例ではMRI検査が有用である（図2）。

CQ9. 血行評価は必要か？

A9. 必要である。

下肢虚血がある場合、血行再建が可能か検討する必要がある。

高血圧や糖尿病などの既往、足部冷感、足背動脈・後脛骨動脈触知不能などの場合に下肢虚血を疑う。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⁾。

III. 治療

CQ10. 皮膚潰瘍の外科的治療と wound bed preparation の組み合わせは重要か？

A10. 重要である。

ウェルナー症候群の皮膚潰瘍は一般に難治である。最終的に植皮術や皮弁術などの外科的治療により創閉鎖を図る場合であっても、そこに至るまでの準備が手術の結果を大きく左右する。創傷治癒に関する近年の進歩を取り入れることにより、これまで治癒させるのが困難だった潰瘍や大きな手術を要していた潰瘍を侵襲の低い手術で閉鎖できるケースが増えた。このような手術の前段階として潰瘍状態の改善を図ることは wound bed preparation と呼ばれ、その重要性は増す一方である。本項では、ウェルナー症候群において wound bed preparation から手術へと至る際の流れについて自験例も交えて述べる。

- A) デブリードマン、搔爬：皮膚潰瘍の治療・管理において、壊死組織を除去し創面の清浄化を図ることは重要である。そのため、患者自身が自己処置で行う創面の清浄化は日々の創管理において必要度が高い。同時に、医療機関受診の際に搔爬や外科的デブリードマンをこまめに行うのが望ましい。

明らかな感染状態においては、切開排膿やデブリードマンを速やかに行う必要がある。また近年、明らかな感染兆候はないが潰瘍部の菌量が増えた状態が臨界的定着(critical colonization)と呼ばれ注目されている。臨界的定着状態において菌塊はグリコカリックスなどによるバイオフィルムを形成し、宿主免疫や外用薬の作用が及びにくくなり創傷治癒を阻害する。潰瘍面に付着した柔らかい黄色～白色調組織（slough と呼ばれることがある）はバイオフィルムを含んでいる可能性があり臨界的定着を疑う所見の一つである。他に、臨界的定着を疑う臨床所見として NERDS が報告されている⁴⁾(表3)。ウェルナー症候群の潰瘍の診察時に潰瘍底に付着した柔

らかい黄色～白色調組織を鋭匙等で除去することはバイオフィルムを除去し、菌量を減らすので臨界的定着に対する対策として有用と考えられる。

デブリードマンは潰瘍の範囲と深さの判定という診断面でも有用であり、その処置の際に創面や壊死組織、膿の細菌培養検体を採取することも重要である。デブリードマン中に骨髓内に達し骨髓炎が判明することもある。その場合、骨髓内膿の細菌培養検体採取を忘れてはならない。

ウェルナー症候群におけるデブリードマンの実施上、最も問題となるのは疼痛である。ウェルナー症候群では糖代謝障害の合併率が高いが糖尿病性潰瘍でみられる知覚低下があることは少なく、むしろ健常人より処置時の疼痛は強い。そのため無麻酔でのデブリードマンは難しいことが多い。局所浸潤麻酔薬注射の場合、組織の硬化により注射自体の疼痛が強く、また注射された麻酔薬が組織内で浸透しにくく、一般の患者で得られるような鎮痛の範囲・効果が得にくい。対策として、潰瘍から離れた下腿中央などの皮膚が柔らかい場所にブロック注射を行うことを考慮しても良い(図3)。いずれにせよ、ウェルナー症候群におけるデブリードマンは患者に意義・必要性を説明の上、十分な準備のもとに行われる必要がある。

B) 外用剤：潰瘍の状態にあわせて適切な外用剤を用いることは重要である。潰瘍治療においては適切な湿潤環境を保ち創傷治癒を促進する moist wound healing の考え方が基本となる。しかしウェルナー症候群の潰瘍において、湿潤環境と創傷治癒を直接促進する薬剤(ワセリン軟膏、プロスタグランジン入り軟膏、basic fibroblast growth factor [bFGF]スプレーなど)だけで治癒に至ることは稀である。細菌の臨界的定着に対して、ヨウ素製剤、銀製剤を要することも多い。また、moist wound healing の範囲を超える多量の滲出液は創傷治癒を阻害するため、滲出液を吸収する吸水性基材の製剤(カデキソマーヨウ素製剤、ヨード・白糖製剤)がしばしば用いられる。

C) 洗浄： 洗浄により創面の汚れを洗い流すことは有用と考えられる。洗浄の有効性を実証したエビデンスは多くないが、臨床上、洗浄の有効性については合意が得られていると考えられる。また、患者が自己処置としてシャワー等で創洗浄することは身体保清のひとつであり望ましいと考えられる。創管理上特段の理由がないにもかかわらず、潰瘍の存在だけを理由に足部シャワーを禁止することは避けなければならない。

一方で、洗浄処置により以下のリスクがあることも認識する必要がある：①環境中の多剤耐性菌が創面に付着する、②創面の多剤耐性菌が環境中に拡散する。

医療施設の水回り(水道蛇口、シャワーヘッド、浴槽、陰洗ボトルなど)は様々な菌で汚染されている場合がある。また、洗浄処置は周囲環境に汚染物を飛散させやすい。①、②のリスクを踏まえ、標準予防策を遵守したうえで洗浄処置を行うこ

とが必要である。

- D) 陰圧閉鎖療法(negative pressure wound therapy, NPWT) : NPWT は難治性潰瘍に対して近年急速に普及しつつある治療法である。持続陰圧による血管新生促進、肉芽新生促進、滲出液コントロールにより潰瘍治癒が促進するとされている。自験例でも一定の有効性が認められ(図 3)、今後積極的に取り組む意義のある治療法と考えられる。NPWT における一般的な注意事項である、①感染創には用いない、②潰瘍周囲皮膚の障害に注意する、などの事項はウェルナー症候群においても十分留意する必要がある。ウェルナー症候群では化膿性関節炎に伴う皮膚潰瘍を生じている場合も多く、感染状態では NPWT 単独での治療は適応外である。持続洗浄等を併用した治療を考慮すると有効な可能性がある。

NPWT をウェルナー症候群の足に用いる場合に特に注意を要する点としては、組織硬化が強いこと、皮膚軟部組織が薄く骨と近いこと、などからフォーム剤による圧力で皮膚軟部組織障害が生じやすいことが挙げられる。フォーム剤を適切な広さ、厚さに切って用いることが有用である。

- E) 手術 :

(ア) 人工真皮貼付 : ウェルナー症候群では皮膚軟部組織が薄く硬化しており、容易に骨上や腱上の全層欠損になる。人工真皮はウェルナー症候群の足潰瘍治療において欠かせないものである(図 3)。ウェルナー症候群では骨皮質が破綻し骨髓露出に至ることもしばしばみられるが、人工真皮は骨髓露出創にも貼付可能であり、真皮様組織が骨髓露出面に構築されることにより骨髓炎を予防し、また植皮を可能にする。

(イ) 植皮術 : 従来、ウェルナー症候群の皮膚潰瘍では骨膜が失われるレベルの骨露出、腱膜が失われるレベルの骨露出が多く植皮が適応しづらいことが多かった。しかし、人工真皮、bFGF 製剤、NPWT の登場によりウェルナー症候群の潰瘍で植皮の母床形成が可能となるケースが増加し、伴って植皮術は増加傾向になってくると思われる。植皮術の報告は和文 1 例、英文 2 例がある。自験例で足関節外果などに植皮術を行った例を示す(図 3)。

(ウ) 皮弁術 : ウェルナー症候群に限らず難治性潰瘍治療において、皮弁術などの比較的大きな手術が占める割合は減少し、その役割は相対的に減少しつつある。理由は、外用薬、bFGF 製剤などの薬剤の進歩、人工真皮により従来は植皮術が不可能だった状況でも植皮術が可能になったこと、NPWT の強力な肉芽化作用・潰瘍縮小効果、などが挙げられる。一方、皮弁手術の利点としてはその他の治療では閉鎖にまで至れない潰瘍の閉鎖が得られることや、厚さを持った良好な皮膚軟部組織で閉鎖できること、治療期間の短縮、などが挙げられる。

- ① 肘潰瘍： 肘頭は骨突出が強いこと、肘の屈曲伸展運動のために柔軟性に富む軟部組織が必要であることに加え、ウェルナー症候群の肘潰瘍は関節腔が露出していることが多いことなどから、植皮術よりも皮弁術が適切であるケースが多いかもしれない。皮弁術では、radial recurrent flap⁵⁾、尺側手根屈筋皮弁⁶⁾、橈側前腕皮弁⁷⁾などの報告がある。その他、植皮術⁸⁾、骨部分切除⁹⁾の報告がある。
- ② 膝潰瘍： 膝関節腔が露出するような潰瘍は皮弁術の適応が高い。前脛骨動脈皮弁、縫工筋弁、遊離広背筋皮弁^{10,11)}の報告がある。
- ③ 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¹²⁾。
- ④ アキレス腱部潰瘍： X線で見られるアキレス腱部の火焰様石灰化はウェルナー症候群の特徴的な所見である。石灰の感染からアキレス腱部潰瘍を生じることがしばしばある。Lateral supramalleolar flapによる治療の報告がある¹³⁾。

(エ) 切断術： 難治性潰瘍により患部の切断術が避けられない場合もある。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¹⁾。

F) その他

- (ア) 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¹⁴⁾。
- (イ) 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^{15,16)}。

G) 皮膚ケア

- (ア) 保湿： ウェルナー症候群では皮膚乾燥がみられることが多く、下腿や足では特に顕著である。皮膚乾燥は胼胝や皮膚潰瘍の発生要因や増悪因子になると考えられる。皮膚乾燥により落屑、発疹などがある状態は手術創のコンタミネーションなどを招き創傷治癒を阻害すると考えられる。保湿剤塗布が有効である可能性がある。

CQ11. 胼胝に対するマネージメントは必要か？

A11. 必要である。

ウェルナー症候群の足では胼胝が高率に存在し（図 1B）、皮膚潰瘍や踵骨などの骨皮質破綻、骨髄炎などを誘発する可能性がある（図 2）。ウェルナー症候群ではひとたび潰瘍や骨髄炎が発生すると極めて難治であり、胼胝の段階で予防が図られることが望ましい。よっ

て、胼胝に対して積極的に介入することは有意義と考えられる。

A) 胼胝の予防： 胼胝は過剰な圧が長期間加わることによって発生する。過剰な圧が加わることを防ぎ、胼胝発生を予防することが重要である。

(ア) 適切な足底装具、靴形装具の使用： 個々の患者の足に合わせて作成した足底装具、靴形装具により胼胝や潰瘍発生を予防できる可能性がある。文献ではウェルナー症候群 2 例に対して足底装具、靴形装具を行った報告がある¹⁷⁾。報告では 2 例とも装具製作の難易度が高かったが、1 例では患者満足が得られた。自験例においては積極的に靴形装具を作成している(図 4)。室外履き型、室内履き型があり、患者ライフスタイルに応じて義肢装具士が作成している。市販の健康人用靴と比較して履き心地が良く疼痛が軽減するようである。筆者らは現在、これら装具による胼胝・潰瘍予防効果を検証中である。問題点としては、ウェルナー症候群では足趾変形が急速に進行することがあり、作成した装具が短期間で適合しなくなることがしばしばおこることが挙げられる。

B) 胼胝の治療： ウェルナー症候群では、発生した胼胝に対して積極的に治療することが望ましい。胼胝は過剰な圧が加わり続けるという原因が解消されない限り再発することに留意し、治療を継続して行う必要がある。具体的な方法としては以下が挙げられる。

(ア) 胼胝削り： カミソリ等を用いて胼胝の厚みを減らすことができる。また、胼胝形状をなだらかにすることができる。これらにより、皮膚の狭い範囲に極端に強い圧が加わることを防止できる。

(イ) サリチル酸製剤貼付： 角質を侵軟させ用手的剥離を可能にする。

参考文献

1. Nakamura Y, et al. Triple primary sarcoma in Werner syndrome with a novel mutation. *Rheumatology (Oxford)*, 2003; 42: 798-800.
2. 一般社団法人日本褥瘡学会. DESIGN-R. [cited 2018 Jan, 11]; Available from: <http://www.jspu.org/jpn/info/design.html>.
3. Akiyama K, et al. Revascularization of femoropopliteal artery occlusion in Werner's syndrome. Report of a case and review of surgical literature in cardiovascular lesions. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2000; 41: p303-306.
4. Woo, K.Y. and R.G. Sibbald, A cross-sectional validation study of using NERDS and STONEES to assess bacterial burden. *Ostomy Wound Manage*, 2009; 55: 40-48.
5. 林 俊, 尚 元村, Werner 症候群患者の難治性潰瘍に対する radial recurrent flap の経験. 日形会抄録, 2009.
6. 安部 幸 他, 両側の難治性肘頭部潰瘍を合併した Werner 症候群の治療経験. 山口医学,

2003; 52: 36-37.

7. 大嶋 茂 他, 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. 北海道整形災害外科学会雑誌, 2001; 43: 24-27.
8. 田守 義 他, WRN 遺伝子に複合型ヘテロ接合体変異を同定した Werner 症候群の 1 例. 日本内科学会雑誌, 2011; 100: 1642-1644.
9. 秋元 博, 知 佐々木, 先天性肘関節脱臼を伴った Werner 症候群の兄弟例. 東北整形災害外科紀要, 1999; 43: 175.
10. 谷口 泰 他, 遊離広背筋皮弁移植による膝関節部皮膚軟部組織欠損の治療経験. 和歌山医学, 2008; 59: 134-138.
11. Taniguchi Y and T Tamaki, Reconstruction of intractable ulcer of the knee joint in Werner's syndrome with free latissimus dorsi myocutaneous flap. J Reconstr Microsurg, 1998; 14: 555-558.
12. 鈴木 沙 他, ウェルナー症候群を疑った踵部潰瘍の 1 例. Skin Surgery, 2015; 24: 45.
13. Okazaki M, K Ueda, K Kuriki, Lateral supramalleolar flap for heel coverage in a patient with Werner's syndrome. Ann Plast Surg, 1998; 41: 307-310.
14. Yamamoto K, et al, A report of two cases of Werner's syndrome and review of the literature. J Orthop Surg (Hong Kong), 2003; 11: 224-233.
15. 篠川 美, 他, ウェルナー症候群の難治性下腿潰瘍に腰部交感神経節ブロックが効果を認めた一例. 日本ペインクリニック学会誌, 2014; 21: 164-165.
16. 佐藤 紀, 他, 腰部交感神経節ブロックが著効したウェルナー症候群の 1 例. 日本ペインクリニック学会誌, 2001; 8: 96-98.
17. 鈴木 善, 義 大嶋, 歩行障害を主訴とした Werner 症候群 2 例について. リハビリテーション医学, 2000; 37: 180.

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%)
アキレス腱部	4 (6%)	5 (9%)
足関節内果・外果	2 (3%)	6 (11%)
足底	4 (4%)	3 (5%)
踵	6 (10%)	4 (7%)
足趾	4 (6%)	3 (5%)
足	1 (2%)	1 (2%)

表 2 下肢潰瘍の原因となりうる基礎疾患

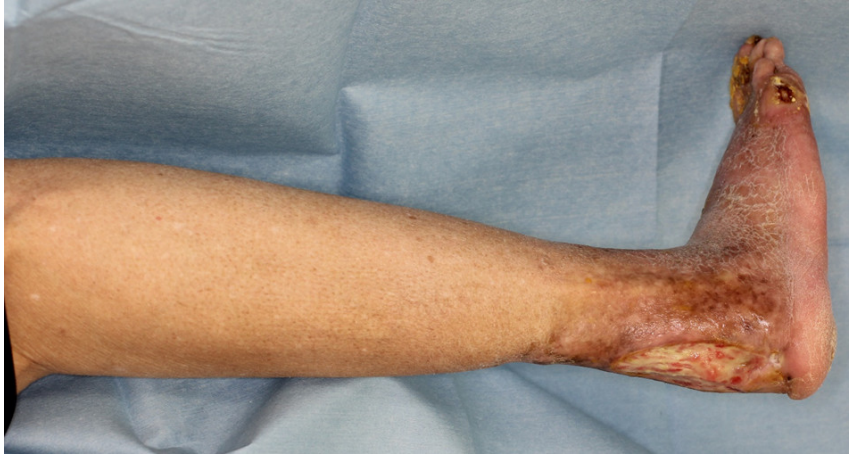
	和文報告 (n = 63)	英文報告 (n = 56)
糖代謝異常	27 (43%)	22 (39%)
高血圧	3 (5%)	1 (2%)
下肢虚血	1 (2%)	2 (4%)

表 3 Critical colonization を疑う兆候*

英文	意味
N: Non healing wounds	治療抵抗性の潰瘍
E: Exudative wounds	多量の浸出液
R: Red and bleeding wound surface and granulation tissue	赤色で出血のみられる肉芽
D: Debris	壊死組織などの存在
S: Smell or unpleasant odor	悪臭

*頭文字をとって、NERDS とよばれる。(文献[4]から引用)

A



B



図1 ウェルナー症候群の下肢典型像。(A) 皮膚軟部組織の硬化・萎縮は下腿遠位 1/3 以遠で著しい。(B) 潰瘍のない比較的良好な状態の足であるが、踵部には胼胝がみられる。

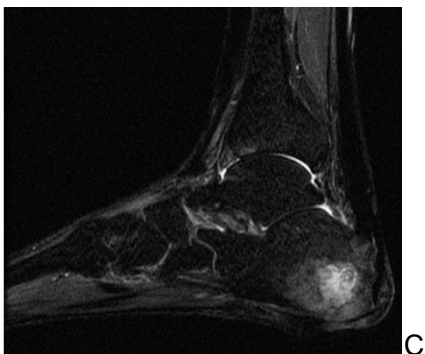


図2 踵部胼胝から踵骨骨髓炎に至った可能性がある症例

(上) 下腿遠位 1/3 から足部にかけての皮膚の状態は全体的に良好である。

(中) 踵部に潰瘍から排膿がみられる。

(下) 足部 MRI 矢状断 T2 強調脂肪抑制像。踵骨骨髓は high intensity であり、骨髓炎を反

映している。

A



B



C



D



E



図 3 . (A)足関節外果と足外側に潰瘍がみられる。(B)デブリードマン後。麻酔は下腿中央やや遠位よりの皮膚が柔らかい部位にて腓腹神経ブロックで行った。外果潰瘍は骨髓内に、足外側潰瘍は第五中足骨に達している。(C)人工真皮を貼付した後、陰圧閉鎖療法(NPWT)を開始した。(D)NPWT 後。潰瘍の肉芽化、縮小がみられる。植皮可能な状態と判断し、網状分層植皮術を行った。(E)植皮後。植皮は生着し潰瘍閉鎖が得られている。



図 4 靴形装具の作成例。(A)室外履き型 (B)室内履き型

8. ウェルナー症候群のアキレス腱石灰化

奈良県立医科大学 整形外科

谷口晃、田中康仁

はじめに

ウェルナー症候群患者では靭帯や腱の非対称性の石灰化が報告されてきたが、メカニズムは不明である¹⁾。関節包や腱付着部の石灰化は手、手関節、足、膝及び肘に多発性にみとめられることもある²⁾。アキレス腱に石灰化が生じることもあり³⁾、広範囲で特徴的な形状の石灰化を認めることがある⁴⁾。過去に異所性石灰化が3分の1に認められたとする報告があったが⁵⁾、近年では85.3%に認められたとする報告がある⁶⁾。ウェルナー症候群患者の皮膚組織の線維芽細胞では燐酸の取り込みに関与するNa-Pi cotransporter(Pit-1)が上昇している⁶⁾

CQ1. ウェルナー症候群患者のアキレス腱石灰化は非ウェルナー症候群患者のアキレス腱石灰化と異なるか。

A1. ウェルナー症候群患者におけるアキレス腱石灰化は多発性かつ広範囲で濃淡が強く認められ、火焰様とも表現される石灰化様式を示している。この石灰化は非ウェルナー症候群患者の石灰化とは明らかに異なっている。

アキレス腱の石灰化と混同する恐れのあるアキレス腱踵骨停止部における骨棘は、近年の調査の結果アキレス腱付着部表層における線維軟骨成分のアポトーシスと、その後におこるenchondral ossificationによるものであり、アキレス腱の石灰化とは異なることが証明された⁷⁾。

アキレス腱の腱内石灰化はアキレス腱症やアキレス腱付着部症において認めたとする報告⁸⁾⁹⁾や、アキレス腱断裂の術後に認められたという報告¹⁰⁾が散見される。ウェルナー症候群患者におけるアキレス腱石灰化は多発性かつ広範囲で濃淡が強く認められ、火焰様とも表現される石灰化様式を示している。この石灰化は非ウェルナー症候群患者の石灰化とは明らかに異なっている。

CQ2. 単純Xpにおけるアキレス腱の石灰化はウェルナー症候群の診断に有用か。

A2. ウェルナー症候群患者におけるアキレス腱石灰化の出現頻度は非ウェルナー症候群患者と大きく乖離しており、アキレス腱実質部での石灰化はウェルナー症候群の診断基準に組み入れることは有用である。

ウェルナー症候群患者のアキレス腱の石灰化は出現頻度や範囲、出現様式に関して非ウェ

ルナー症候群患者のものとは明らかに異なる。2010年度に「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」が行った全国二次アンケート調査に回答を得たウェルナー症候群症例の中で、アキレス腱の石灰化について回答が得られた92例のうち70例(76.1%)で石灰化を認めた。2004年～2015年にかけて奈良県立医科大学整形外科にて足部・足関節の手術を行った非ウェルナー症候群患者1853例2151足の単純Xpで、アキレス腱の石灰化が認められたのは19足(0.88%)に過ぎず、長径9.7mm～63.2mmの石灰化が1～4個存在した。

ウェルナー症候群患者におけるアキレス腱石灰化の出現頻度は非ウェルナー症候群患者と大きく乖離しており、アキレス腱実質部での石灰化はウェルナー症候群の診断基準に組み入れることは有用である。

まとめ

アキレス腱石灰化として

- 1)単純Xpにて長さが2cm以上で踵骨と連続性を持たない石灰化が存在する(単独で大きな分節型石灰化)(図1)
 - 2)長さが2cm未満だが踵骨と連続性を持たない石灰化が2つ以上存在する(複数の小さな分節型石灰化)(図2)
 - 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焰様石灰化(図3)が存在する
- 以上のいずれかに該当する場合には特異的なウェルナー症候群患者のアキレス腱石灰化を疑って診断を進めていく必要がある。

文献

1. Laroche M, Ricq G, Cantagrel A, et al. Bone and joint involvement in adults with Werner's syndrome. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997; 64: 843-846.
2. Gaetani SA, Ferraris AM, D'Agosta A. Case report 485: Werner syndrome. *Skeletal Radiol.* 1988; 17: 298-301.
3. Walton NP, Brammar TJ, Coleman NP. The musculoskeletal manifestations of Werner's syndrome. *J Bone Joint Surg Br.* 2000; 82: 885-888.
4. Leone A, Costantini AM, Brigida R, et al. Soft-tissue mineralization in Werner syndrome. *Skeletal Radiol.* 2005; 34: 47-51.
5. 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.
6. Honjo S, Yokote K, Fujimoto M, et al. Clinical outcome and mechanism of soft tissue calcification in Werner syndrome. *Rejuvenation Res.* 2008; 11: 809-819.

7. Benjamin M, Rufai A, Ralphs JR. The mechanism of formation of bony spurs (enthesophytes) in the achilles tendon. *Arthr Rheum. Arthritis Rheum.* 2000; 43: 576-583.
8. Courville XF, Coe MP, Hecht PJ. Current concepts review: noninsertional Achilles tendinopathy. *Foot Ankle Int.* 2009; 30: 1132-1142.
9. Irwin TA. Current concepts review: insertional achilles tendinopathy. *Foot Ankle Int.* 2010; 31: 933-939.
10. Kraus R, Stahl JP, Meyer C, et al. Frequency and effects of intratendinous and peritendinous calcifications after open Achilles tendon repair. *Foot Ankle Int.* 2004; 25: 827-832.



図 1. アキレス腱に 2cm を超える石灰化が存在する。(単独で大きな分節型石灰化)



図 2. 2cm 以下の小さな石灰化ではあるが、複数個存在する。(複数の小さな分節型石灰化)

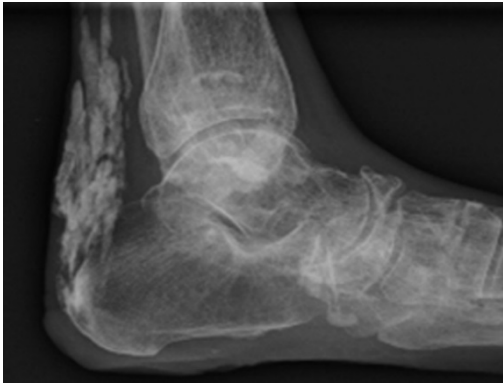


図 3. アキレス腱の停止部に広範囲に火焰様の石灰化が存在する。(火焰様石灰化)