

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皮膚科的治療に関する研究

研究分担者 茂木 精一郎 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 准教授

研究要旨 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。潰瘍の治療は通常の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。

A. 研究目的

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など様々な要因が考えられる。治療としては保存的治療と外科的治療が行われるが、今回はウェルナー症候群の皮膚潰瘍の特徴と皮膚科的（保存的）治療法に関するガイドラインを作成した。

B. 研究方法

(1) 作成方法

1996年から2018年にPubMedに報告されたウェルナー症候群の皮膚潰瘍の治療例に関する論文、文献（reviewや症例報告）を

検索し、本疾患の疫学、臨床症状、組織所見などを参考にして本邦におけるウェルナー症候群の皮膚潰瘍の皮膚科的保存治療のガイドライン作成を行った。本研究は過去の報告、文献を参考にして行ったため、患者情報は匿名化されており。倫理上の問題は生じない。

C. 研究結果

**Q1. 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<sup>1)</sup>。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<sup>2-4)</sup>。ウェルナー症候群患者の後爪郭部では、強皮症様の毛細血管異常がみられ、強い末梢循環不全が示唆される<sup>3)</sup>。また、皮膚潰瘍を有するウェルナー症候群患者は皮膚潰瘍がない患者と比べて、細胞外基質を分解する MMP-9 の血清中濃度が高いことも報告されている<sup>6)</sup>。

好発部位としてアキレス腱部、足関節、肘関節、足底部など圧のかかりやすい部位が挙げられる<sup>7)</sup>。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<sup>2)</sup>。WS 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<sup>8)</sup>。

**Q2. 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。**

WS 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<sup>9)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。

**Q3. 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ードマンを行う。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<sup>10)</sup>。デブリードマンが困難な場合はカデックス軟膏<sup>®</sup>、イソジンゲル<sup>®</sup>、プロメライン軟膏<sup>®</sup>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ッククリーム<sup>®</sup>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<sup>®</sup>やユーパスタ<sup>®</sup>ユーワが有効である。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<sup>10)</sup>。

#### Q4. 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<sup>®</sup>やプロスタグランディン軟膏<sup>®</sup>、リフラップ軟膏<sup>®</sup>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<sup>®</sup>)も有効ではあるが、WS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<sup>8)</sup>。

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<sup>®</sup>やアクトシン軟膏<sup>®</sup>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<sup>®</sup>）、キチン（ベスキチン<sup>®</sup>）、ハイドロファイバー（アクアセル<sup>®</sup>）、ハイドロポリマー（ティエール<sup>®</sup>）、ポリウレタンフォーム（ハイドロサイト<sup>®</sup>）などを使用することが薦められる<sup>10)</sup>。

また、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<sup>11)</sup>。

#### Q5. 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<sup>12)</sup>や皮弁形成<sup>13-17)</sup>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<sup>12)</sup>。

#### D. 考察

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。潰瘍の治療は通常の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淨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) 籾持 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) Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, et al. Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. *Geriatr Gerontol Int*. 2013; 13(2): 475-81
- 4) Oshima J, Sidorova JM, Monnat RJ Jr. Werner syndrome: Clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions. *Ageing Res Rev*. 2017; 33: 105-114.
- 5) Ingegnoli F, Crotti C. Nailfold scleroderma-like capillary abnormalities in Werner syndrome (adult progeria). *Vasc Med*. 2017; 22(3): 246-247.
- 6) Goto M, Chiba J, Matsuura M, et al. Inflammageing assessed by MMP9 in normal Japanese individuals and the patients with Werner syndrome. *Intractable Rare Dis Res*. 2016; 5(2): 103-8.
- 7) 後藤 眞. ウェルナー症候群. 皮膚臨床. 1997; 39(7)特: 37 ; 1095-1102.
- 8) Lauper JM, Krause A, Vaughan TL, Monnat RJ Jr. Spectrum and risk of neoplasia in Werner syndrome: a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8: e59709.
- 9) 大浦紀彦, 波利井清紀. 慢性創傷. 治療. 2009; 91: 237-242.
- 10) 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(8): 1659-1687.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Koshima I, Shozima M, Soeda S. Repair of elbow defects and the biochemical characteristics of Werner's syndrome. *Ann Plast Surg*. 1989; 23: 357-62.
- 15) 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.

16) Taniguchi Y, Tamaki T. Reconstruction of intractable ulcer of the knee joint in Werner's syndrome with free latissimus dorsi myocutaneous flap. *J Reconstr Microsurg.* 1998;14:555-8.

17) He J, Pan D, Wu P, Tang J. Recurrent skin ulcer cross-repair and sensory reconstruction in a WRN gene mutational patient. *An Bras Dermatol.* 2018;93(3):443-446.

#### E. 結論

ウェルナー症候群の皮膚潰瘍の治療例に関する論文、文献（reviewや症例報告）を参考にして本邦におけるウェルナー症候群の皮膚潰瘍の皮膚科的保存治療のガイドラ

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：なし

#### 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：なし

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
なし					