

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

早老症の医療水準や QOL 向上を目指す集学的研究

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を示した。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

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。

C. 研究結果

I. 皮膚潰瘍概要

Q01. 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。

Q02. 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。

Q03. 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。

Q04. 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。

Q05. 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す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髄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、骨髄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髄内に達している場合は骨髄炎を、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、骨髄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、骨髄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。

Q07. 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。

Q08. MRIは有用か？

A8. 骨髓炎を疑う症例ではMRI検査が有用である（図2）。

Q09. 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

Q10. 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なり、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

ランディン入り軟膏、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面を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髄露出に至ることもしばしばみられるが、人工真皮は骨髄露出創にも貼付可能であり、真皮様組織が骨髄露出面に構築されることにより骨髄炎を予防し、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。市販の健常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。

D. 考察

ウェルナー症候群の下肢潰瘍に関する報告や自験例を網羅的に分析することで一定の傾向を明らかにすることができた。ウェルナー症候群の下肢潰瘍は難治だが、下肢潰瘍治療の進歩により従来改善困難だった下肢潰瘍について改善が得られるケースも見られるようになってきた。また、予防に目を向けることの重要性をガイドラインで強調した。

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。

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,

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 (9%)	7 (12%)
足趾	4 (6%)	3 (5%)
糖代謝異常	12 (19%)	22 (39%)
高血圧	3 (5%)	1 (2%)
下肢虚血	1 (2%)	2 (4%)

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

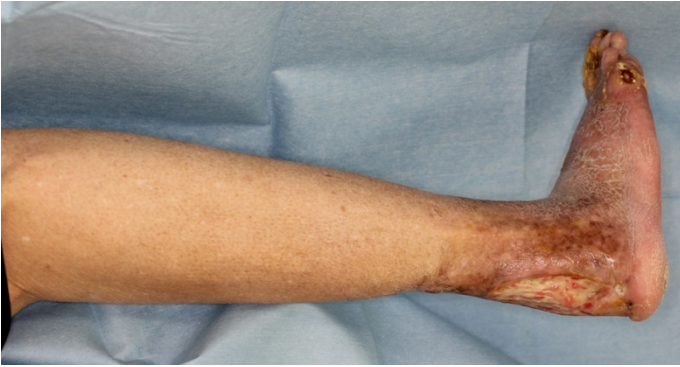
ウェルナー症候群における部位別皮膚潰瘍報告数

表 2 下肢潰瘍の原因となりうる基礎疾患

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

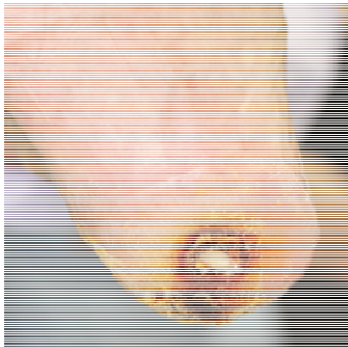
B



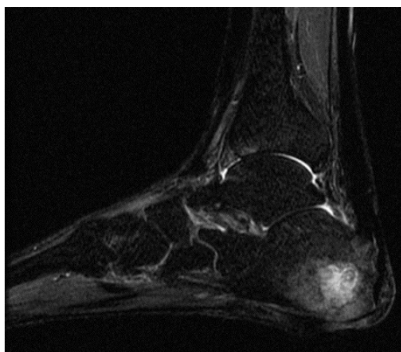
図 1 ウェルナー症候群の下肢典型像。(A) 皮膚軟部組織の硬化・萎縮は下腿遠位 1/3 以遠で著しい。(B) 潰瘍のない比較的良好な状態の足であるが、踵部には胼胝がみられる。



A



B



C

図 2 踵部腓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

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

H. その他

以下、ガイドライン英語版を示す。

Introduction

-Inclusive of the data analysis method used in this article-

Skin ulcers are commonly observed in Werner

Syndrome (WS). This article aims to suggest certain guidelines for the epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention of ulcers in WS from a surgical perspective.

Skin ulcer in WS is refractory and leads to reduced quality of life (QOL) of patients. Foot ulcer in WS requires special care, because its clinical presentation is similar but not identical to that of ischemic limb ulcer or diabetic ulcer, both of which have recently increased in number. As WS is an extremely rare disease, it is difficult to obtain adequate experience in treating the disease in actual clinical practice. It is also difficult to create evidence-based guidelines derived from clinical trials participated by many patients. Nonetheless, it is obviously necessary to make an appropriate diagnosis and provide treatment tailored to the skin ulcer in each WS patient. Additionally, once an ulcer occurs in these patients, it becomes refractory, which greatly increases the need to take measures to prevent an ulcer before its occurrence. Based on these observations, we believe it would be beneficial for WS patients to provide certain guidelines and views on the diagnosis, treatment, and prevention of skin ulcers in WS by collecting case reports including ours. This article also deals with elbow ulcers, which occur commonly in WS as well as lower limb ulcers.

Literature

Most studies on WS are case reports, with a few case series. This article was created based on the literature from 1996, when *WRN* was identified as a gene responsible for WS, to extract many authentic clinical cases in which patients were genetically diagnosed.

There were 63 WS patients in the Japanese reports searched on Medical Online from January 1996 to

December 2017. We had 56 WS patients in English reports written by Japanese authors retrieved from PubMed during the same period. Both reports were used in this article. These Japanese reports, however, include abstracts of conference presentations as well, and thus some cases may be overlapped. Similarly, cases reported in Japanese may also be overlapped with those in English.

I. Overview of skin ulcers

Q What is the complication rate of skin ulcers in patients with WS?

A. Approximately 40% of WS patients are complicated by skin ulcers.

WS is a very rare disease, and thus it is difficult to accurately obtain the morbidity and prevalence of skin ulcers in WS patients. Records on skin ulcers were found in 27 (43%) out of 63 patients and 22 (40%) out of 56 patients from the Japanese and English reports, respectively (Table 1). Occurrence of ulcers was often reported at the olecranon of the elbow joint in the upper limbs, whereas they were observed at site below the distal one-third of the lower legs in lower limbs in many cases. Some reports have indicated ulcers in the extensor surfaces of knee joints as well.

Q. Which part of the lower limb is typically affected in WS patients?

A. The distal one-third of the lower limb and the foot are typically affected

WS patients often have thin lower limbs and dry

skin. Poikiloderma and scleroderma-like changes occur particularly in the foot, intensively in the distal one-third of the lower legs (Figure 1). Hereafter, the distal one-third of the lower legs and the foot will be discussed. The skin is often poorly-extensible and shiny. Contracture of ankle often limits the range of motion with less pes equinus position. Flat foot has been known to be one of the typical symptoms in WS. Flame-like calcification in Achilles tendon shown in radiographs is a typical symptom in WS, and skin ulcers are sometimes observed there. Additionally, WS may be associated with lateral and medial malleoli on the ankle and multiple ulcers in the leg. Callosities are also frequently observed. Even on an ulcer-free foot in relatively good condition, a callosity is often found when observed. Toe deformities frequently occur and sometimes progress rapidly.

Q. What are the underlying diseases that can cause lower limb ulcers?

A. Glucose metabolism disorders are present in many cases.

The incidence of carbohydrate metabolism disorders in WS patients was high at 43% and 39% in the Japanese and English reports, respectively (Table 2). In contrast, hypertension was not necessarily found in many cases. Lower limb ischemia was not observed in many WS cases, either. Attention is required because the clinical presentation of a foot ulcer in WS is partly similar to but not necessarily identical to that in diabetes and hypertension that have been increasing in number recently. Furthermore, scleroderma-like changes and foot deformity are non-negligible factors that contribute to

foot ulcer development in WS.

Q. Are there ulcers associated with malignancy?

A. Yes, such ulcers are occasionally seen.

Malignancy has been known to occur at a high rate from a young age in WS. The incidence of a non-epithelial tumor in WS patients has also been reported to be higher than that in the healthy population. As to the association with skin ulcers, a study reported that calcaneal osteosarcoma was observed in a patient with a heel ulcer[1]. A possibility of malignancy should be considered in skin ulcers of WS patients.

Q. Are callosities frequently observed?

A. Yes, they are frequently observed.

A callosity appears in the foot of WS patients at a high rate. There were records on callosities in 8 patients from the Japanese reports and 9 patients from the English reports. It brings pain and decreases QOL, and an ulcer may occur at a site of a callosity. Moreover, pain caused by a callosity worsens gait, which contributes to an increased load on the other sites, leading to potential development of a new callosity or an ulcer. Accordingly, a callosity in WS is an important therapeutic target from a viewpoint of prevention from ulcers that can occur in the future.

WS is characterized by the hardened and quite poorly-extensible skin. Additionally, symptoms including flat foot, toe deformity, and ankle contracture may progress. Such conditions are considered to cause callosities at a high rate in WS.

As mentioned above, a callosity sometimes

becomes the origin of a skin ulcer. Thus, for WS patients who have only a callosity without a skin ulcer, particularly intensive and appropriate prevention is would be necessary, considering the risk of developing an ulcer. Such cases have been shown in two patients from the Japanese reports and five from the English reports. The following are the reasons why interventions to prevent or treat a callosity in ulcer-free WS patients are important: (1) many patients do not take preventive measures including use of a foot orthosis and shoe orthosis because they have never developed any ulcer or experienced any refractory ulcer and (2) patients at the stage of mild symptoms are quite active, which results in high pressure to be applied on a callosity for a long period of time. In our patient, a load on a callosity on the heel ruptured the calcaneal bony cortex, leading to possible calcaneal bone osteomyelitis (Figure 2). Although this patient had presented changes typical of WS including poikiloderma, scleroderma-like skin changes, and ankle contracture from the distal one-third of the lower legs to the foot, the skins in the lower legs and feet had been in relatively good condition. The causes of a heel ulcer were considered to include failure to treat a callosity on the heel, the use of commercial shoes, and repeated and continuous pressure applied to a callosity on the heel due to the patient's high activity levels.

These observations demonstrate that a callosity is a prodrome of skin ulcers in WS. Interventions for a callosity may prevent severe and difficult-to-treat symptoms such as skin ulcers and osteomyelitis.

II. Diagnosis

Q. Are macroscopic evaluations of ulcers important?

A. Yes, they are important.

As macroscopic findings, records on sites and characters of ulcers are important. It is useful to keep records with the items included in DESIGN-R®(edited by the Japanese Society of Pressure Ulcers)[2] in mind, which helps to reduce the number of omissions. DESIGN-R® is the criteria for evaluating pressure ulcers, yet it can also be used to assess ulcers other than pressure ulcers. The evaluation items are as shown below:

8. Depth
9. Amount of exudate
10. Size
11. Inflammation/infection
12. Granulation tissue
13. Necrotic tissue
14. Pocket

DESIGN-R is a detailed evaluation method, and it can be utilized for therapeutic effect determination and assessment of time-dependent changes. Its negative side includes slightly cumbersome records. The following are points that are considered important in the assessment for ulcers in WS:

8. Depth of an ulcer: An ulcer in WS easily reaches the bone or the articular cavity. It is necessary to consider possibilities of osteomyelitis in case of an ulcer rupturing and reaching into the bone marrow, osteomyelitis and of purulent arthritis in case of an ulcer reaching the articular cavity.
9. Amount of exudate: In cases of purulent exudate, a possibility of osteomyelitis or

purulent arthritis should be considered.

10. Size: Important to determine the condition of an ulcer and the therapeutic effects
11. Inflammation/infection: It is important to identify where the focus of infection is, that is, any one of a skin and soft tissue, bone marrow, or articular cavity.
12. Granulation tissue: Generally, granulation tissue is poorly formed at the site of an ulcer in WS. In cases with poorly formed granulation tissue, it is necessary to investigate the cause, which may include poor blood flow, infection, and necrotic tissue, and provide treatments to eliminate these conditions.
13. Necrotic tissue: The following should be determined: what the necrotic tissue is, and the depth and range of the necrotic tissue.
14. Pocket: In not many of WS patients, formation of a pocket in a foot ulcer becomes a problem.

Q. Are plain radiography and CT of the foot region useful?

A. A plain radiography and CT are helpful to examine the shape of the whole foot and conditions of individual bones consisting of the foot.

It is important to understand time-dependent changes because the shape of the foot region and the state of each bone may change rapidly in WS.

Q. Is an MRI examination useful?

A. An MRI examination is useful for a suspected case

of osteomyelitis (Figure 2).

Q. Is vascular evaluation necessary?

A. Yes, it is necessary.

In cases of lower limb ischemia, it is necessary to examine whether revascularization is possible. Lower limb ischemia should be considered in a patient with a history of hypertension or diabetes, cold feet, or non-palpable dorsalis pedis and posterior tibial pulses, a possibility of. There were suspected cases of lower limb ischemia in one patient from the Japanese report and two from the English. One of these patients reportedly underwent revascularization in a femoropopliteal artery bypass operation using a saphenous vein [3].

III. Treatment

Q. Is the combination of surgical treatment and wound bed preparation important in treating skin ulcers?

A. Yes, it is important to combine these treatments.

A skin ulcer in WS is generally intractable. Even if a wound is finally closed through surgical treatments including skin grafting and skin flap grafting, preparation before a wound closure would greatly influence the outcome of surgery. By adopting a recently advanced technique for wound healing, there has been a rise in the number of cases of ulcers which had so far difficulty in healing and those requiring major operations that could be closed with minimally invasive surgery. Such an attempt to improve a condition of an ulcer in the preoperative step is called

as wound bed preparation, the importance of which has been increasing. This section discusses a process from wound bed preparation to operation in WS patients by incorporating our own experience.

H) Debridement and curettage: In treatment and control of skin ulcers, removal of necrotic tissue and cleaning of the wounded surface are important. Thus, daily cleaning of wounded surface by patients themselves is extremely necessary. At the same time, curettage and surgical debridement are desirable every time they visit medical institutions.

For obviously infected wounds, incisional drainage or debridement should be immediately performed. Lately, a condition where an ulcer site had no obvious symptoms of infection yet had increased bacterial volume has been called critical colonization and attracted attention. The critically colonized bacterial mass forms a biofilm of glycocalyx, etc., makes host immunity and external medicine work poorly, and inhibits wound healing. A soft yellow to white colored tissue attached on a surface of an ulcer (sometimes called a slough) may include a biofilm, which is a finding suggestive of critical colonization. Additionally, NERDS has also been reported as clinical findings suggestive of critical colonization [4] (Table 3). It is considered effective as a countermeasure against critical colonization to remove a soft yellow colored to white colored tissue attached on a bottom of an ulcer using a sharp spoon, etc., when the ulcer in WS is

examined, because this procedure removes a biofilm and reduces bacterial volume.

Debridement is useful from the perspective of diagnosis because the range and depth of an ulcer can be determined. During the procedure, it is also important to collect samples for bacterial cultivation from wounded surface, necrotic tissue, or pus. Some ulcers reach into the bone marrow, by which osteomyelitis may be found in the process of debridement. In such case, pus for bacterial cultivation from the bone marrow should be obtained.

Pain is the most problematic in performing debridement for WS patients. They develop carbohydrate metabolism disorders at a high rate yet suffer less perceptual decline than is observed in patients with diabetic ulcers and rather experience stronger pain than do healthy people during the procedure. This often makes debridement under non-anesthesia difficult. In case of local infiltration anesthetic injection, hardening of tissue makes pain caused by injection strong and prevents injected anesthetic agent from penetrating into tissue, leading to a different range that anesthetic injection can cover and a poor analgesic effect compared with other patients. One of measures may include block injection to sites with soft skin away from an ulcer such as the center of the lower thigh (Figure 3). In any case, the significance and necessity of debridement in WS should be explained to patients, followed by adequate preparations before applying this procedure.

I) Topical medication: It is important to use an appropriate topical medication tailored to the condition of an ulcer. The basic idea of moist wound healing in ulcer treatment is to maintain a proper moist environment and facilitate wound healing. However, ulcers in WS rarely heal only with drugs that directly promote a moist environment and wound healing (Vaseline ointment, prostaglandin-containing ointment, and basic fibroblast growth factor [bFGF] spray, etc.). Critical colonization of bacteria is often addressed with iodine preparation or silver preparation. Heavy exudate exceeding the range of moist wound healing inhibits wound healing, and thus preparations made of water-absorbing base (cadexomer iodine preparation, and iodine-sucrose preparation) are often used to absorb exudate.

J) Washing: Washing a wounded surface is thought to be effective. There have been not many evidences to prove the effectiveness of washing, but a clinical consensus about its efficacy is considered to have been reached. Wound irrigation with a shower by a patient as self-care is one of the personal hygiene measures that are desirable. Accordingly, prohibition of washing the foot with a shower should be avoided just by reason of an ulcer despite of lack of any particular reason to control a wound.

On the other hand, the following risks caused by washing should be recognized: (1) multiple-drug-resistant bacteria in the

environment are attached on a wounded surface and (2) multiple-drug-resistant bacteria on a wounded surface may spread into the environment.

Water-related equipment (water faucets, showerheads, bathtubs, perineal irrigation bottles, etc.) may be contaminated by various bacteria in medical institutions.

Wound irrigation is likely to splatter contamination into the environment. In light of the above risks in (1) and (2), a wound is required to be irrigated according to the standard preventive measures.

- K) Negative pressure wound therapy (NPWT): NPWT is a treatment procedure for refractory ulcers that has rapidly spread in recent years. It promotes neovascularization and granulation by continuous negative pressure and facilitates ulcer healing by controlling exudate. It showed a certain level of effectiveness in our own cases (Figure 3) and is thought to be a significant therapeutic method that should be proactively employed in the future. General precautions for NPWT include (1) not using for infected wounds and (2) attention to skin diseases around ulcers, which should also be followed accordingly in WS. Skin ulcers associated with purulent arthritis frequently occur in WS. Infected ulcers are not an indication for NPWT monotherapy, but a combination with continuous irrigation may be effective.

Attentions especially required when administering NPWT for the foot in WS include tissue being severely indurated and

skin and soft tissue being thin and close to the bone, leading to the likelihood of developing skin and soft tissue disorders by pressure from a foam agent. A foam agent should be cut into an appropriate width and thickness for effective use.

L) Surgical procedure:

- a Attachment of artificial dermis: The skin and soft tissue in WS becomes thin and indurated, which is likely to cause loss of all layers on the bone and tendon. Artificial dermis is essential to treat foot ulcers in WS (Figure 3). In WS, the bony cortex is often ruptured, leading to exposure of the bone marrow, but artificial dermis can be also attached on the exposed bone marrow. Dermis-like tissue is constructed on a surface of the exposed bone marrow, thereby preventing osteomyelitis and enabling epidermization.
- b Skin grafting: Many skin ulcers in WS previously had been accompanied with bone exposure at the levels of losing periosteum and aponeurosis and hard to be applied to skin grafting. However, the advent of artificial dermis, bFGF preparation, and NPWT has raised the number of cases capable of creating a base bed for skin grafting for ulcers in WS, accompanied by which, patients undergoing skin grafting may be on the increase. Descriptions on skin grafting were found in one case from the Japanese report and two cases from the English reports. Figure 3 shows our

cases where skin grafting was performed on lateral malleolus in the ankle, etc.

c Flap surgery: With or without WS, the percentage of comparatively major surgeries such as flap surgery has decreased in treatment of intractable ulcers, and their roles have been relatively declining. This is because the progress of drugs including topical medication and bFGF preparation, the advent of artificial dermis which has made skin grafting possible even in situations previously thoroughly incapable of skin grafting, and a powerful granulating effect and an effect to reduce ulcers by NPWT. On the other hand, the advantages of flap grafting are that it can close ulcers that could not be closed by the other therapeutic procedures, ulcers can be closed using good thick skin and soft tissue, and the treatment period is shortened.

(1) Elbow ulcers: The olecranon bone is curved eminence, highly flexible soft tissue is required because of elbow flexion-extension movements, and furthermore the articular cavity is often exposed in elbow ulcers of WS patients. For these reasons, flap surgery may be appropriate in many cases rather than skin grafting. As to flap surgery for elbow ulcers, there have been reports on the use of radial recurrent flap [5], flexor carpi ulnaris muscle flap [6], and radial

forearm flap [7]. Other than those above, skin grafting [8] and partial osteotomy [9] have been reported.

(2) Knee ulcers: Flap grafting is highly applicable to ulcers with a knee-joint cavity being exposed. There are reports on cases of anterior tibial artery flap, sartorius muscle flap, and free latissimus dorsi myocutaneous flap [10, 11].

(3) Heel ulcers: A free serratus anterior muscle flap has been reported for a heel ulcer associated with osteomyelitis [12].

(4) Ulcers in the Achilles tendon: Calcification with a flame-like shape in the Achilles tendon observed in radiographs is a characteristic finding of WS. Infection of calcification often causes ulcers in the Achilles tendon. It has been reported to be treated with the lateral supramalleolar flap [13].

d Amputation: Amputation of affected parts cannot be avoided in some refractory ulcers. Records on amputation were found in one case each of the foot and the toe from the Japanese reports and one case below the knee and another case of the toe from the English reports. A case of below-knee amputation caused by calcaneal osteosarcoma has also been reported [1].

F) Others

a Hyperbaric oxygen therapy: The

hyperbaric oxygen therapy for calcaneal ulcers accompanied with calcaneal osteomyelitis has been reported [14].

- b Lumbar sympathetic ganglion block: There are reports on the lumbar sympathetic ganglion block for foot ulcers and pain [15, 16].

G) Skin care

a Moisture retention: In WS, skin dryness is frequently observed, especially in the lower leg and foot. It may become factors predisposing to callosities and exacerbating skin ulcers.

Desquamation or rash caused by cutaneous dryness is considered to induce contamination in surgical wounds and inhibit wound healing.

Application of a moisturizer may be effective.

Q. Is the management for a callosities necessary?

A. Yes, it is necessary.

A callosity occurs in the foot in WS at a high rate (Figure 1B) and may induce skin ulcers, rupture of the bony cortex in the calcaneal bone, and osteomyelitis (Figure 2). Once an ulcer or osteomyelitis occurs in WS, it may become quite intractable, and thus preventive measures against such symptoms are desirably taken at the stage of a callosity. As such, proactive intervention for callosities is thought to be significant.

- C) Prevention against callosities: A callosity occurs by applying excessive pressure for a long time. It is important to avoid excess pressure on the feet to prevent callosity formation.

(ア) Use of an appropriate foot orthosis or

shoe-shaped orthosis: A foot orthosis or shoe-shaped orthosis tailored to each patient's foot may prevent a callosity and an ulcer. An article have reported a foot orthosis and a shoe-shaped orthosis used for two WS patients [17]. According to the report, it was challenging to make orthoses for both cases yet one patient was satisfied with it. In our cases, shoe-shaped orthoses have been proactively made (Figure 4). There are outdoor type shoes and indoor type shoes, which are made according to the lifestyle of each patient by a prosthetist. These shoes are more comfortable than commercial shoes made for healthy people and relieve pain. We are currently examining the effects of these orthoses in preventing callosities and ulcers. As a problem, a toe deformity may progress rapidly in WS, which often renders a prepared orthosis unfit after a brief period.

- D) Treatment of a callosity: Proactive treatment of a callosity is desirable in WS. With attention to the fact that a callosity recurs unless continuously excessive pressure on it, the cause, is eliminated, treatment should be continued. The specific methods include:

(イ) Shaving of a callosity: capable of reducing the thickness of a callosity with a razor and smoothing a shape of a callosity. These make possible to prevent extremely heavy pressure from

being applied to the narrow range of the skin.

(イ) Attachment of salicylic acid preparation: capable of macerating keratin and manually exfoliating it.

References

1. Nakamura, Y., et al., *Triple primary sarcoma in Werner syndrome with a novel mutation*. Rheumatology (Oxford), 2003. **42**(6): p. 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**(2): p. 303-6.
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**(8): p. 40-8.
5. 林, 俊. and 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., et al., *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**(1~2): p. 36-37.
7. 大嶋, 茂., et al., *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**(1): p. 24-27.
8. 田守, 義., et al., *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**(6): p. 1642-1644.
9. 秋元, 博. and 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**(1): p. 175.
10. 谷口, 泰., et al., *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**(4): p. 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**(8): p. 555-8.
12. 鈴木, 沙., et al., *WS を疑った踵部潰瘍の1例*. Skin Surgery, 2015. **24**(1): p. 45.
13. Okazaki, M., K. Ueda, and K. Kuriki, *Lateral supramalleolar flap for heel coverage in a patient with Werner's syndrome*. Ann Plast Surg, 1998. **41**(3): p. 307-10.
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**(2): p. 224-33.
15. 篠川, 美., et al., *WS 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**(2): p. 164-165.
16. 佐藤, 紀., et al., *腰部交感神経節ブロックが著効した WS の1例*. 日本ペインクリニック学会誌, 2001. **8**(2): p. 96-98.
17. 鈴木, 善. and 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**(3): p. 180.

Table 1. Number of reported skin ulcers by body part

in Werner syndrome

Body part	No. of cases in the Japanese reports (n = 63)	No. of cases in the English reports (n = 56)
Elbow	11 (17%)	1 (2%)
Knee	1 (2%)	2 (4%)
Lower leg	2 (3%)	4 (7%)
Achilles tendon	4 (6%)	5 (9%)
Medial and lateral malleoli in the ankle	2 (3%)	6 (11%)
Sole	4 (4%)	3 (5%)
Heel	6 (10%)	4 (7%)
Toe	4 (6%)	3 (5%)
Foot	1 (2%)	1 (2%)

Table 2. Underlying diseases that can cause a lower extremity ulcer

	Japanese reports (n = 63)	English reports (n = 56)
Carbohydrate metabolism disorders	27 (43%)	22 (39%)
Hypertension	3 (5%)	1 (2%)
Lower limb ischemia	1 (2%)	2 (4%)

Table 3. Signs suggestive of critical colonization*

English terms	Meaning
N: Non healing wounds	Treatment-resistant ulcers
E: Exudative wounds	Heavy effusion
R: Red and bleeding wound surface and granulation tissue	Red granulation tissue with bleeding
D: Debris	Existence of necrotic tissue, etc.
S: Smell or unpleasant odor	Odious smell

* Signs suggestive of critical colonization are termed NERDS, an acronym of the terms shown in the above list (quoted from Reference [4]).

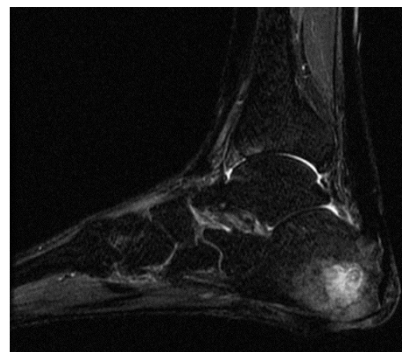
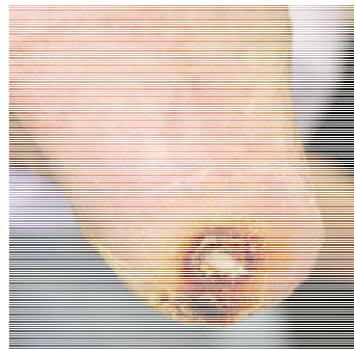
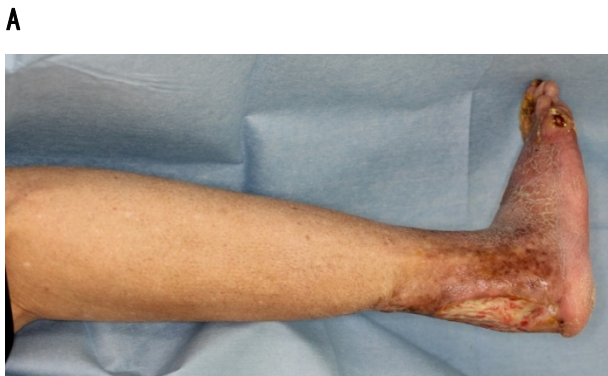


Figure 1. (A) Typical images of lower limbs in Werner syndrome. Significant hardening and atrophy of the skin and soft tissue are observed below the distal one-third of the lower extremities. (B) The foot is in relatively good condition without ulcers yet with a callosity on the heel region.

Figure 2. A case of a calcaneal callosity developing into possible calcaneal bone osteomyelitis
 (Top) The skin is generally in good condition from the distal one-third of the lower extremities to the foot region.
 (Center) Pus from the ulcer on the heel region
 (Bottom) Sagittal section of the foot MRI. The fat-suppressed T2-weighted image shows high signal

intensity in the calcaneal bone marrow, which reflects osteomyelitis.



to skin grafting, and split-thickness skin grafts for meshing was performed. (E) Post-skin grafting. Successful engraftment and ulcer closure are confirmed.



Figure 3. (A) Ulcers are observed on the lateral malleolus in the ankle and the lateral aspect of the foot. (B) Post-debridement. Anesthesia is administered on a site with the soft skin slightly distal from the center of the lower limb for a sural nerve block. The ulcer on the lateral malleolus reaches into the bone marrow, and the ulcer on the lateral aspect of the foot to the fifth metatarsal bone. (C) After artificial dermis was attached on the ulcers, the negative pressure wound therapy (NPWT) started. (D) Post-NPWT. The granulated and reduced-size ulcers are observed. They were determined applicable