声帯ポリープを合併した Werner 症候群の一例

松谷 亮一¹⁾・渡邊 雄介²⁾・加藤 崇³⁾・久保 武⁴⁾

Case Report of a Werner Syndrome Patient with Vocal Cord Polyp

Ryouichi Matsutani¹⁾, Yusuke Watanabe²⁾, Takashi Kato³⁾
and Takeshi Kubo⁴⁾

A case of Werner's syndrome with a vocal cord polyp is presented.

Werner's syndrome was confirmed as being an inherited autosomal recessive trait in a study of forty-two affected Japanese families. This syndrome has distinctive characteristic features, habitus and many resultant diseases due to premature senescence.

Of these various diseases, this report focuses on cancer in particular.

Since hoarseness is one of the diagnostic criteria of Werner's syndrome, it is essential that otolaryngists be cognizant of this syndrome. When doing diagnostic analyses we must pay attention to the possibility of malignancy.

Key words: Werner syndrome, vocal cord polyp, case report

はじめに

Werner 症候群は、本邦では早期老人症とも呼ばれ、さまざまな老人様の徴候が通常の約 2 倍の速度で認められ、合併症により平均46歳で死亡する常染色体劣性遺伝の疾患である^{1~4)}。本邦では、海外に比して発生頻度が高く、内科領域での報告例が多い。しかし Werner 症候群の合併症の 1 つに嚁声が認められるものの、耳鼻咽喉科領域での報告例が少ないのが現状である。

今回、我々は嚁声を主訴に耳鼻咽喉科を受診し、声帯ポリープを合併した Werner 症候群の 1 例を経験したので、文献の考察も加え報告する。

症 例

症例：59歳、男性

主訴：嚁声

現病歴：

53歳頃より嚁声を自覚したが、放置していた。脳梗塞で入院した際、耳鼻咽喉科を受診し、声帯腫瘍を指摘された。平成13年11月19日、治療目的にて大阪大学大学院耳鼻咽喉科を紹介受診となった。

既往歴：

20歳 白内障発症、糖尿病

42歳 脂肪肝、脱毛

53歳 Werner 症候群と確定診断。

57歳 高血圧

59歳 脳梗塞

家族歴：実弟が Werner 症候群

嗜好歴：喫煙（－）、飲酒（機会飲酒）、Vocal abuse（－）

初診時所見：

身体所見：身長151cm、体重43.5kg、老人様顔貌（図1）

音声学的所見：G（2）、R（1）、B（1）、A（1）、S（0）、Pitch：250hz（話声位）

喉頭ファイバー所見：左声帯膜様部中央付近に赤色の声帯ポリープを認めた（図2）。

治療経過：

12月3日、局所麻酔下に声帯ポリープ摘出術施行した。同ポリープ切除術後には左声帯に溝症または弓状変化によるわずかな間隙を認めるものの嚁声はほぼ消失した（図3）。病理検査の結果は声帯ポリープで悪性所見は認められなかった。現在まで再発無く存命中である。

1) 友誼会総合病院耳鼻咽喉科

2) 国際医療福祉大学附属三田病院耳鼻咽喉科

3) 加藤病院

4) 大阪大学大学院感覚器外科学耳鼻咽喉科

1) Department of Otolaryngology Yukokai Hospital

2) Department of Otolaryngology International University of Health and Welfare MITA Hospital

3) Kato Hospital

4) Department of Otolaryngology and Sensory Organ Surgery Osaka University Graduate School of Medicine

図1 患者の顔ぼう

図2 左声帯膜様部中央付近に赤色の声帯ポリープを認める。

考 察

Werner 症候群には、表1の如く詳細な診断基準が定められている。またこの疾患には多くの合併症も存在し、本症例も多くの項目で該当していた(表2)。

また Werner 症候群は、表3にあげているような遺伝的、疫学的特徴をもつ疾患であり、悪性腫瘍の合併が多い疾患でもある(表4)。Werner 症候群は嚙声や甲状腺疾患を合併することが多く、その患者が受診された場合甲状腺癌、

図3 切除後には左声帯に弓状変化によるわずかな間隙を認めるものの嚙声は消失した。

咽頭癌、喉頭癌の合併の有無について注意を払わなければならない。

本症例では Werner 症候群の平均寿命が46歳ということから考えると、59歳である現在も生存しており、長寿の部類に入ると思われる。それは悪性腫瘍の合併がなかったことが一つの理由と考えられる。Werner 症候群では悪性腫瘍や動脈硬化性疾患を合併することが多いが、特に悪性腫瘍を合併する場合は短命になる。逆にそのような合併症が無い場合は本症例のように比較的寿命が長い。(表5)

本症例における声帯ポリープの発生機序については、正常加齢に伴う声帯組織の変化(固有層浅層の浮腫状変化、固有層中間層の非薄化、弾性繊維の萎縮、固有層深層の肥厚、繊維化など)⁵⁾に Werner 症候群の特徴である結合組

表 1 Werner 症候群の診断基準⁷⁾と本症例

主要徴候
○1. 両側性白内障
○2. 皮膚の病理学的所見（皮膚硬化、皮膚萎縮、色素沈着、皮膚潰瘍、過角化症、部分的皮下脂肪萎縮）と特徴的顔貌（鳥様顔貌）
○3. 低身長
○4. 近親婚（またいとこ婚以上）か同胞発症
○5. 早期白髪か早期禿頭
6. 24時間尿中ヒアルロン酸上昇（可能な時のみ）
その他の徴候
○1. 糖尿病
2. 性腺機能低下（二次性徴発達不良、不妊、精巣萎縮、卵巣萎縮）
3. 骨粗鬆症
4. 指か足趾の末端指節の骨硬化（X線診断）
○5. 軟部組織の石灰沈着
6. 早期動脈硬化（心筋梗塞の既往）
7. 間葉系新生物かまれな新生物か多重新生物
○8. 嗄声高音
9. 扁平足
確実例：すべての主要徴候（6は可能な時のみ）とその他の2つ
疑い例：両側白内障か皮膚の病理学的所見とその他4つ
除外例：思春期以前の発症（低身長を除く）か24時間ヒアルロン酸上昇なし。
○印は本症例で満たしている項目で、上記より本症例は Werner 症候群確実例と診断される。

表 2 Werner 症候群に特徴的な合併症⁸⁻¹⁰⁾と本症例

○1. II型糖尿病（NIDDM）高インスリン血症を伴う	=80%以上
○2. 高トリグリセライド血症を伴う高脂血症、高尿酸血症	
○3. 難治性皮膚潰瘍	
4. 脳萎縮、痴呆、精神分裂病	
5. 骨粗鬆症	
6. 自己免疫疾患	
○7. 動脈硬化性疾患（心筋梗塞、脳梗塞、腎硬化症など）	
8. 悪性腫瘍	

上記のうち○印は本症例で満たしている項目

表 3 Werner 症候群の疫学的特徴、遺伝的特徴^{8, 10)}

- ・1904年のウェルナーによる初症例以来これまでに全世界で約1100例の報告例
- ・日本からの報告は約800例以上を占め、日本での発生頻度は10~20万人に1人で諸外国の10~100倍
- ・日本人患者のデータ解析より常染色体劣性遺伝であり、70%ほどの日本人患者の両親は近親婚
- ・Werner 症候群遺伝子部位は、第8染色体短腕8p12に存在する WRN 遺伝子のホモ接合変異が原因
- ・細胞寿命の短縮、染色体の不安定性、DNA 複製速度の低下、DNA 修復異常、自然突然変異率の増加などの細胞の老化に関する遺伝子異常が引き起こされる⁹⁾
- ・上記の遺伝子異常が、細胞寿命の短縮、つまり、細胞老化や個体老化に関与
- ・染色体の不安定性により異常細胞の発生、ひいては癌細胞の発生に関与

表 4 Werner 症候群と悪性腫瘍⁸⁻¹⁰⁾

- ・上皮性癌腫に対し非上皮性肉腫の比率が1:1と非上皮性肉腫の発生率が高いことが特徴である。
- ・上皮性癌腫の中では甲状腺癌が最も多く、肝癌、乳癌、胃癌、皮膚癌と続き、鼻腔癌、咽頭癌、喉頭癌などもみられる。
- ・非上皮性腫瘍としては、悪性線維性組織球腫、平滑筋肉腫、線維肉腫、悪性神経鞘腫、骨肉腫、メラノーマ、髄膜腫、血液腫瘍、脳腫瘍などがある。
- ・重複癌の発生も多く、三重癌、五重癌の症例も報告あり。

表 5 Werner 症候群と生存年齢⁹⁾

Werner 症候群の死因別平均寿命	悪性腫瘍 (59例) 44.2±10.1歳, 動脈硬化 (11例) 49.3±12.9歳, その他 (4 例) 56.3±5.6歳
--------------------	---

織代謝異常による声帯の組織変化⁶⁾が付加され、発声時に間隙が生じ、それを代償するために努力的発声をしなければならず、結果ポリープが発生したものと推測される。実際患者もそのように自覚をしていた。

お わ り に

今回、Werner 症候群に合併する声帯ポリープの切除術を施行しその報告を行った。Werner 症候群は悪性腫瘍の合併が予想されるので声帯の腫瘍などでも組織診断を行うことは重要であると考ええる。

本論文の要旨は第15回喉頭科学会(秋田)にて口演した。

参 考 文 献

- 1) Goto M, Tanimoto K, Horiuchi Y et al: Family analysis of Werner's syndrome: A survey of 42 Japanese families with a review of the literature. Clin Genet 19: 8~15, 1982.
- 2) Goto M: Hierarchical deterioration of body system in Werner's syndrome: Implications for normal ageing. Mech Ageing Dev 98: 239~254, 1997.
- 3) Nakura J, Wijsman EM, Miki T et al: Homozygosity mapping of Werner syndrome locus (WRN). Genomics 23: 600~608, 1994.
- 4) Yu CE, Oshima J, Fu Y-H et al: Positional cloning of the Werner's syndrome gene. Science 272: 258~262, 1996.
- 5) 栗田茂二郎: 声帯の成長、発達と老化—特に層構造の加齢的变化. 音声言語医学 29: 185~193, 1988.
- 6) 中井 健, 池田 朗, 坂倉 淳ほか: Werner 症候群患者の音声. 音声言語医学 32(1): 1991, 1.
- 7) 名倉 潤, 森島淳之, 小原克彦ほか: ウェルナー症候群と老化研究—最近の進歩. 愛媛医学 18(4): 516~523, 1999.
- 8) Goto M, Miller R, Ishikawa Y et al: Excess of rare cancers in Werner's syndrome (adult progeria). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 5: 239~246, 1996.
- 9) 後藤 眞: Werner 症候群と発癌. Hematology & Oncology 34(1): 56~63, 1997.
- 10) 後藤 眞, 石川雄一: Werner 症候群. 日本臨床 58(7): 1490~1495, 2000.
- 11) Tsunoda K, Takanosawa M, Kurikawa Y et al: Hoarse voice resulting from premature ageing in Werner's syndrome. J Laryngol Otol 114: 61~63, 2000.

別刷請求先 〒567-0059 大阪府茨木市清水1丁目34-1
友絃会総合病院 耳鼻咽喉科 松谷亮一
E-mail: ryo.matsutani@nifty.com