Werner 症候群と Bowen 病

Werner 症候群に合併した Bowen 病の 1 例

玉田 享子* 中村 保夫* 波部 幸司*

A case of Werner's syndrome associated with Bowen disease

Kyoko TAMADA*, Yasuo NAKAMURA*, Kouji HABE*

* Department of Dermatology, Yamada Red Cross Hospital

We described a case of Werner's syndrome associated with Bowen disease on the back of the right thigh. A 54-year-old Japanese woman was diagnosed as having Werner's syndrome at 44 years old by the presence of juvenile cataracts, elevation of urophanic hyaluronic acid and glucose tolerance disorder. We considered that prematuer aging characteristic of Werner's syndrome contributed to the development of Bowen disease. [*Skin Cancer (Japan)* 2000; 15: 258-261]

Key words: Werner's syndrome, Bowen disease

はじめに

Werner 症候群は 1904 年 Otto Werner により初めて報告された早期老化を特徴とする常染色体劣性遺伝の疾患であり、高頻度に悪性腫瘍を合併することが知られている。今回我々は Bowen 病を合併した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者：54 歳 女性

初 診：1999 年 8 月 10 日

主 訴：右大腿屈側の難治性紅斑

家族歴：両親がいとこ婚。弟、妹が高血圧。

既往歴：幼少時、井戸水の飲用歴あり。35 歳時に腺腫様甲状腺腫切除術。37 歳時に右眼、40 歳時に左眼の白内障手術。40 歳頃より肝障害、高血圧を指摘され、44 歳時に Werner 症候群と診断された。

現病歴：1999 年 2 月頃より右大腿屈側に無症候性皮疹が出現し、徐々に拡大してきたため同年 8 月当科を受診。生検の結果 Bowen 病と診断され、手術のため当科入院となる。

現 症：身長 144cm、体重 41kg。顔は鳥様顔貌。顔面、前胸部、前腕に色素沈着と色素脱失があり（図 1）、前胸部と下肢に軽度の皮膚硬化を認めた。軀幹に対して四肢は細く、両足に著明な外反母趾と皮下組織の萎縮がみられた（図 2）。

右大腿屈側に比較的境界明瞭で表面の一部に

* 山田赤十字病院皮膚科

図 1. 烏様顔貌と前胸部の色素脱失

図 3. 右大腿屈側の紅色腫瘍

びらんを伴う拇指頭大の紅色局面を認めた (図 3)。所属リンパ節は触知しなかった。

入院時検査成績：一般検血には異常なく，生化学検査では軽度の肝機能異常と空腹時血糖，HbA_{1c}の上昇がみられ，血清学的検査ではIgGの軽度上昇がみられたが，梅毒血清反応は陰性であった。内分泌学的には，軽度の甲状腺機能低下が認められた。腫瘍マーカーの検索ではCA19-9の軽度上昇以外には異常なく，画像診断上，胸部X線，腹部エコー，胸腹部CT，上部消化管造影などに異常はみられなかった。便潜血陰性。尿中ヒアルロン酸は110ng/mlと有意な増加がみられた。

図 2. 両足の著明な外反母趾と皮下組織の萎縮

図 4. 腫瘍の組織弱拡大像 (H.E.染色)

図 5. 同拡大像 (H.E.染色)

病理組織学的所見：表皮は不規則に肥厚し，表皮全層に異型性の強いケラチノサイトの増殖がみられ (図 4)，その中に個細胞角化と clumping cell が散在してみられた (図 5)。

診 断：以上より Werner 症候群に合併した Bowen 病と診断した。

治療と経過：1999年10月1日局所麻酔下で腫瘍より5mm離して切除，分層植皮術施行。現在のところ局所再発，リンパ節，他臓器への転移は認めていない。

考 察

Werner 症候群は稀な常染色体劣性遺伝疾患であるが，その特徴的な顔貌，体型，早期老化現象などの臨床所見から容易に診断されることが多い。さらに耐糖能異常，尿中ヒアルロン酸の増加，皮膚線維芽細胞の分裂能の低下などが診断の助けとなる。一方，本症では高率に悪性腫瘍を合併することが知られており，その頻度は文献上 5.6%¹⁾ ～ 14%²⁾ である。1995 年から 1999 年までの 5 年間に報告された悪性腫瘍合併例は 46 例みられた（表 1）。その内訳は上皮系悪性腫瘍が 12 例（26%），非上皮系が 34 例（74%）であり，前者の中では甲状腺癌が最も多く，皮膚癌では悪性黒色腫の頻度が高い。これは池上ら³⁾ による 1980 年から 1990 年の本邦例集計とはほぼ同様の傾向がみられる。最近の本邦例でも非上皮系の悪性腫瘍を合併する頻度が高いが，Goto ら⁴⁾ は 1939 年から 1995 年までの本

邦および諸外国の報告例を集計し，上皮系と非上皮系の比が約 1:1 で，一般人口ではそれが，10:1 であることから，Werner 症候群では肉腫などの非上皮系悪性腫瘍の合併頻度が高いことが特徴であると指摘した。Werner 症候群における悪性腫瘍の発症要因はいまだ明らかではないが，一般に早期老化に伴う免疫能の低下⁵⁾ が重視され，さらに DNA 複製速度の低下などの DNA 異常⁶⁾ や，本来の染色体異常と発癌遺伝子との関係も注目されている³⁾。皮膚癌特に悪性黒色腫については，皮膚と皮下組織の萎縮により慢性の機械的刺激が生じることが，足に多くみられる一つの発症要因として考えられている⁷⁾。自験例は Bowen 病を合併した例であったが，同一症例は検索した限りでは見出しえず，稀な症例と考えられる。Bowen 病は，石原の統計⁸⁾ によると集計総数 1261 例のうち 70 歳以上が 658 人（52.1%）と過半数を占め，さらに近藤ら⁹⁾，鈴木ら¹⁰⁾ の集計でも平均初診時年齢とともに 70 歳前後であり，54 歳である自験例は若年発症と考えられる。一般に Bowen 病の発症因子としては砒素の摂取，日光曝露，外傷，放射線，タールなどの外的因子と，遺伝などの内的素因も考えられている¹¹⁾。自験例では，幼少

表 1. 最近 5 年間の Werner 症候群に合併した悪性腫瘍（本邦報告例）

【上皮系腫瘍】		【非上皮系、その他の腫瘍】	
甲状腺癌	4	悪性黒色腫	11
肝臓癌	3		
乳癌	1	骨軟部腫瘍	
肺癌	1	骨肉腫	6
脂腺癌	1	平滑筋肉腫	1
基底細胞癌	2	悪性線維性組織球腫	3
		多発性骨腫瘍	1
	12(26%)	その他	4
		血液疾患	
		多発性骨髄腫	2
		再生不良性貧血	1
		急性骨髄性白血病	1
		急性骨髄芽球性白血病	1
		骨髄異形性症候群	1
		悪性リンパ腫	1
			34(74%)

時に井戸水の飲用歴がみられたが、砒素摂取によるものは多発例が多く、また若年発症という点からも、むしろ Werner 症候群における早期老化が Bowen 病の発症に関与している可能性が考えられる。今後同様症例の蓄積を待ち、その因果関係の解明が期待される。

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, 1981.
- 2) Sato, K., Goto, M., Nishioka, K., et al.: Werner's syndrome associated with malignancies: Five case reports with a survey of case histories in Japan. Gerontology, 34: 212-218, 1988.
- 3) 池上美智子, 飯島茂子, 大塚藤男: 下腿潰瘍を主訴とし原発不明の転移性肝臓癌で急逝した Werner 症候群の 1 例. 皮膚臨床, 40: 1715-1719, 1998.
- 4) Goto, M., Miller, R.W., Ishikawa, Y., et al.: Excess of rare cancers in Werner syndrome (Adult Progeria). Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 5: 239-246, 1996.
- 5) Goto, M., Horiuchi, Y., Tanimoto, K., et al.: Werner's syndrome: analysis of 15 cases with a review of the Japanese literature. J. Am. Geriatr. Soc., 26: 341-347, 1978.
- 6) Fujiwara, Y., Higashikawa, T., Tatsumi, M.: A Retarded rate of DNA replication and normal level of DNA repair in Werner's syndrome fibroblasts in culture. J. Cell Physiol., 92: 365-374, 1977.
- 7) 木造敬, 加藤光子, 上杉孝, 他: 悪性黒色腫を合併した Werner 症候群の 1 例. 日皮会誌, 90: 677-685, 1980.
- 8) 石原和之: Bowen 病, 全国アンケートの集計と説明. Skin Cancer, 9: 28-31, 1994.
- 9) 近藤雅子, 笠原美香, 鈴木健司, 他: Bowen 病 33 例の臨床検討. Skin Cancer, 14: 229-233, 1999.
- 10) 鈴木琢, 齊藤隆三: 東邦大学大橋病院皮膚科における最近 10 年間での Bowen 病・Bowen 癌の臨床的・統計的考察. 皮膚臨床, 41: 761-763, 1999.
- 11) 石井暁彦, 浅島裕雄, 牧野寒河江, 他: 乳頭部に生じた Bowen 病の 1 例. 皮膚臨床, 37: 520-521, 1995.