

悪性黒色腫にて死亡した Werner 症候群の剖検例

上原 忍* 小池剛史 畔上卓也 山崎正詞
小諸厚生総合病院歯科口腔外科

Autopsy of a Werner's Syndrome Patient Who Died from Malignant Melanoma

Shinobu UEHARA, Takeshi KOIKE, Takuya AZEGAMI and Tadashi YAMAZAKI
Department of Dentistry and Oral Surgery, Komoro Kousei General Hospital

We reported a patient with Werner's syndrome who developed malignant melanoma and meningioma in the head. A 56-year-old male visited our hospital because of left nasal bleeding. A biopsy specimen from the nasal tumor confirmed malignant melanoma. CT scans and MRI revealed another tumor of meningioma in the pterygopalatine fossa. He was born to consanguineous parents. He was 143cm tall, weighed 46.5kg and had keratosis in the whole body, canities, a high-pitched hoarse voice and cataract. Surgical therapy was not selected because the tumor was not completely resectable. Although he was treated with immunotherapy and chemotherapy, he died 26 months after his first visit. Autopsy revealed malignant melanomas in the nasal cavity, paranasal sinus and base of the brain, and meningiomas in the left temporal lobe and temporal mandibular space. Metastatic lesions from the malignant melanoma were observed in the cerebrum, lung and liver. Systemic arteriosclerosis in the coronary arteries and left ventricular fibrosis were present, which are characteristic findings in Werner's syndrome. *Shinshu Med J* 52 : 15-20, 2004

(Received for publication July 17, 2003 ; accepted in revised form September 2, 2003)

Key words : Werner's syndrome, malignant melanomas, meningioma

ウェルナー症候群, 悪性黒色腫, 髄膜腫

I 緒 言

Werner 症候群は低身長・低体重や早期老化を特徴とする常染色体劣性遺伝による遺伝性疾患である。本症候群患者の約10%は腫瘍を発現し、その多くが悪性黒色腫や肉腫などの非上皮性腫瘍といわれる¹⁾。われわれは鼻粘膜悪性黒色腫と髄膜腫を併発した本症候群の1例に対して、免疫療法と化学療法による治療を行ったが死亡し、剖検の機会を得たので報告する。

II 症 例

患者：56歳，男性。

主訴：左鼻出血。

家族歴：両親が血族結婚。同胞は12名，男性7名が Werner 症候群の疑いですでに亡くなっており女性3名は出生直後に死亡，患者を含めて男性2名のみ生存

していた。既婚，子供なし（図1）。

既往歴：36歳時に急性心筋梗塞と高血圧症を発症し，56歳より降圧剤の投薬を受けていた。53歳時に左脳髄膜腫と両側白内障にて手術を受けた。

現病歴：初診時の約3カ月前から左鼻孔の閉塞感があり綿棒などにて鼻孔の清掃をしていた。その際時々鼻出血がみられ，10日前に鼻孔内の閉塞物を除去すると多量の鼻出血で止血困難となり，某院内科にて止血処置を受けた。同時に鼻腔内の腫瘍を疑われ，本病院耳鼻科を紹介され，8日前に耳鼻科にて鼻腔粘膜組織の病理組織学的検査を行い悪性黒色腫と診断された。全身精査の過程で翼口蓋窩部に異なった腫瘍が存在することが判明し，精査の目的で当科に紹介され来科した。

現症：

全身所見；身長143.5cm，体重46.5kg，血圧132/65 mmHg，体温36.3°C，脈拍94回/min，皮膚は全体に角化傾向を示し乾燥し，顔面皮下の血管拡張があり多くの皺を認めた。頭髮は薄く白髪で，音声は高音で夏

* 別刷請求先：上原 忍 〒384-8588

小諸市与良町3-2-31 小諸厚生総合病院歯科口腔外科

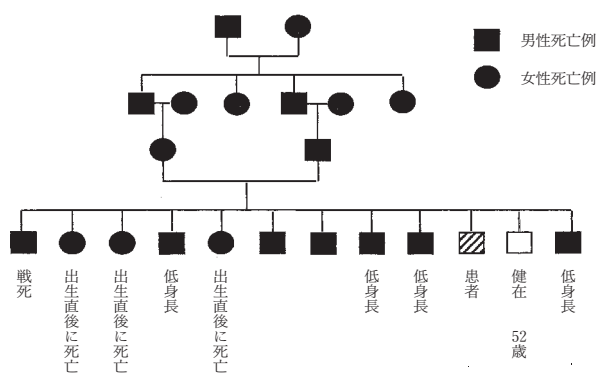


図1 家系図

すでに死亡した症例が多く詳細は不明である。患者以外に低身長の症例が4名認められた。



図2 顔貌所見

顔貌は左右非対称で、左頬部から耳前部に膨隆性腫脹を認める。

声が聞かれた。

口腔外所見；顔貌は左右非対称で、左耳前部より頬骨部に境界不明瞭な膨隆性腫脹があり、軽度の左眼球突出が見られた。左鼻腔底粘膜には暗紫色で直径約15 mm、境界不明瞭で膨隆性の易出血性肉芽組織が見られた。開口量は約24mm と開口制限が見られた(図2)。

画像検査：

CT所見；頬骨弓内側の翼口蓋窩部に直径約30×40 mmの充実性組織があり、前方部で眼窩後壁を圧迫し変形のため左眼球が突出、頬骨弓が外側へ変形していた。

病理組織学的所見(耳鼻科採取)；鼻粘膜より採取した組織は、大型で類円形、多角形、紡錘形などの異型性の強い黒色腫細胞が増殖しており、細胞質内には大小のメラニン色素顆粒を包含していた(図3A)。

NSE, HMB-45(図3B), S-100蛋白の免疫染色法で陽性を示した。病理組織学的診断；鼻粘膜悪性黒色腫。翼口蓋窩部腫瘍は局所麻酔下に口腔内より穿刺細胞診を行い、比較的硬く異形成のない線維性組織が採取された。画像所見から腫瘍が緩慢な発育様式を示し、53歳時の手術部位と一致していることから、左脳髄膜腫の再発と診断した。同時に身体的特徴を総合的に判定し Werner 症候群と診断した。

治療経過；第8病日より INF-β の鼻腔粘膜局所注射と CDDP, DTIC による化学療法を開始した。抗腫瘍剤投与2日目に一時的な胸部痛と脈拍、血圧の上昇が見られたが自然緩解した。一時退院し2クール目

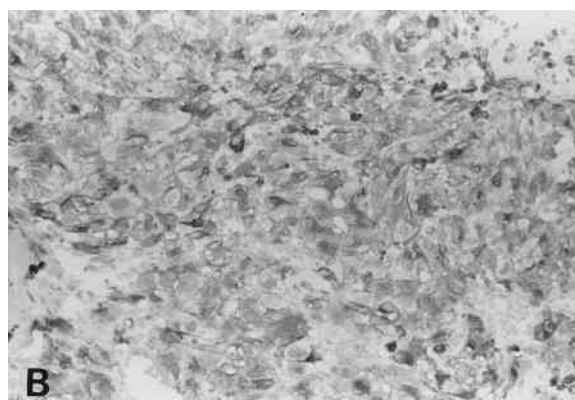
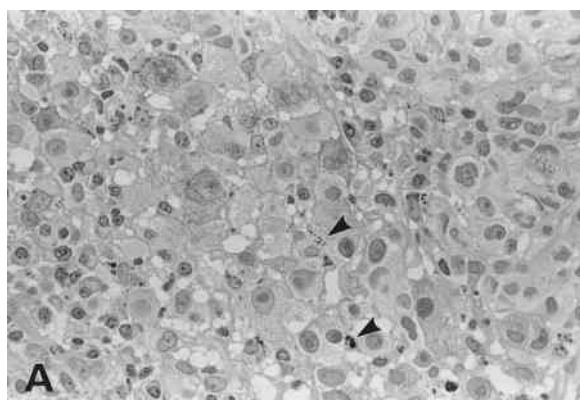


図3 病理組織学的所見(鼻粘膜)

- A 大型で類円形、多角形、紡錘形などの異型性の強い黒色腫細胞の増殖が見られ、細胞質内には大小のメラニン色素顆粒(矢印)を包含していた(HE染色×400)。病理組織学的診断；悪性黒色腫。
- B HMB-45による免疫染色法にてメラニン顆粒の濃染が見られた(HMB-45免疫染色×200)。病理組織学的診断；悪性黒色腫。

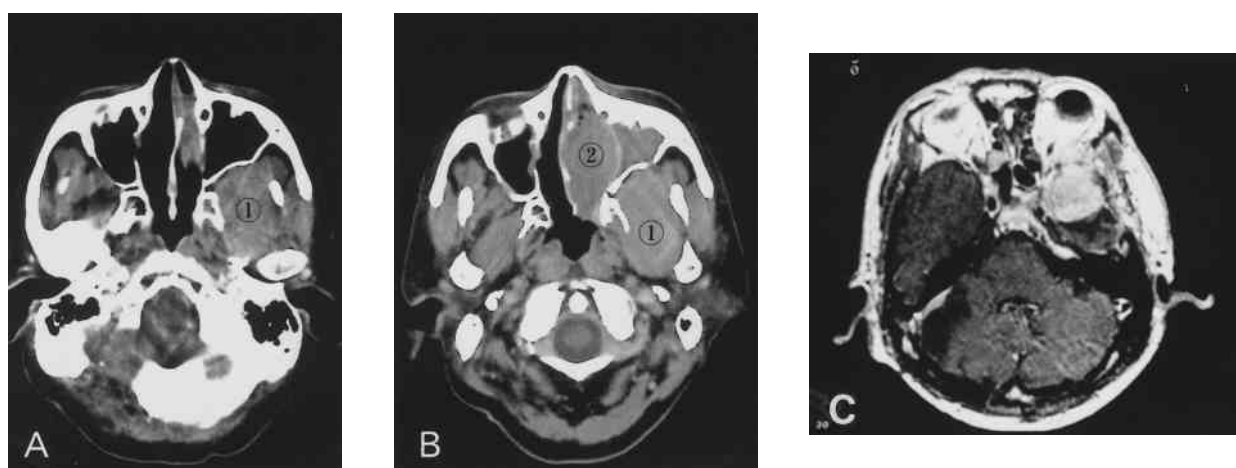


図4 頭部画像所見

- A 初診から6カ月経過後CT所見：翼口蓋窩部・下顎枝内側に充実性の腫瘍組織が見られた（① 髄膜腫）。左鼻粘膜が悪性黒色腫の増生により一部閉塞状態を示した。
- B 初診から11カ月経過後CT所見：左側鼻腔・上顎洞が充実性組織（② 悪性黒色腫）により充満していた。
- C 初診から18カ月後頭部MRI所見：左中頭蓋底部に直径3cmの球状，境界比較的明瞭な充実性，周囲に比較してT1強調性組織が認められた。

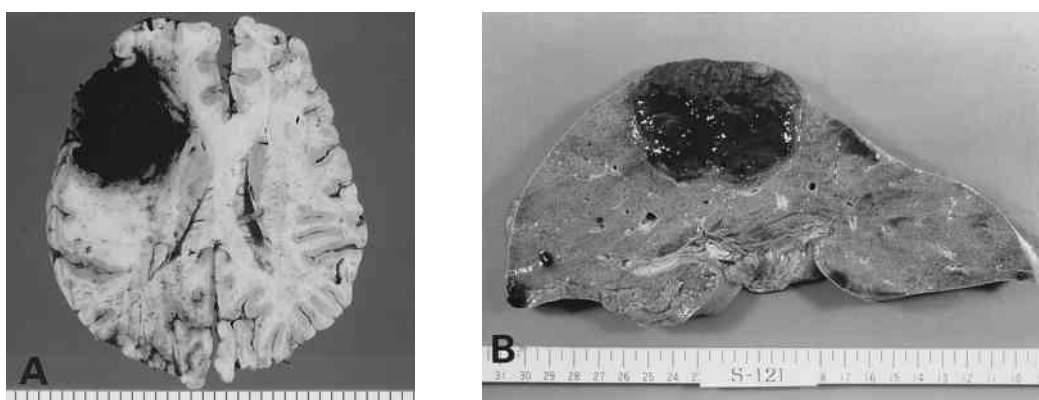


図5 剖検所見

- A 脳水平断面：左前葉部に境界比較的明瞭な直径約60mmの黒色転移腫瘍を認めた。
- B 肝臓肝：右葉に境界明瞭な直径約65mmの黒色充実性の転移腫瘍を認めた。

の化学療法施行時に再度，強度の胸部痛と脈拍の亢進，血圧の上昇を認めたため，循環器科にて緊急冠動脈造影を施行した。その結果，動脈硬化に起因し，輸液過多が直接的原因となった心筋梗塞と診断した。以上の治療経過，Werner 症候群の特異性，悪性黒色腫と髄膜腫双方の腫瘍特性を考慮して根治的的外科手術は適応でないとして診断した。治療は患者の身体的負担が少ない免疫療法を中心に INF- β (300万単位/day \times 8) の鼻腔粘膜局所注射を8クール行った。同時に補助的的化学療法として抗腫瘍薬剤の投与量を減量し計4クール，CDDP (Total=380mg)，DTIC (Total=440mg) を投与し，合わせて輸液を減量し心筋梗塞の予防も計った。入院期間は可及的に短く，休薬期間中は早期に退院させ通常の生活を送らせた。開口障害は髄膜腫の

増大による下顎骨の可動域減少によるものであり，徐々に開口量の縮小が見られた。初診から約14カ月後，悪性黒色腫が鼻孔外に突出するようになった（図4A，B）。鼻閉対策として液体窒素による凍結腫瘍減量処置を行った。上顎悪性黒色腫はその後も増大し脳浸潤（図4C）広範な全身転移を来し治療開始から約26カ月後に永眠した。

剖検所見：鼻腔・両側上顎洞・篩骨洞など副鼻腔全体に比較的軟らかい暗黒色で一様な色調の悪性黒色腫が充満し，頭蓋底の骨を破壊し左前頭葉に浸潤していた。大脳には散在性に大小数個の転移性腫瘍が見られ，脳水平断面で左前葉部に境界明瞭な直径約60mmの転移腫瘍を認めた（図5A）。左側頭葉側頭下顎隙部に髄膜腫が見られた。肺と肝臓に悪性黒色腫の多発転

表1 剖検所見

<Primary Finding> ① Melanoma of nasal mucosa breaking maxillary sinus, ethmoidal sinus, frontal sinus and base of skull. invading into left anterior lobe. about 60mm. ② Meningioma invading into left temporal lobe. about 20mm.	
<Secondary Finding> ① Main metastasis organs. Brain : existing into superior left anterior lobe. about 10 to 20mm into middle cerebra. Lung : pinhead multiple metastatic tumor in surface diffusely. about 3 to 5mm. Liver : multiple metastatic tumors. large tumors exist in three region. on section is about 65mm. Adrenal : about 8mm to medulla. Intestine: existing several small metastasis tumor in jejunum and ileum. about 3 to 5mm. ② Pneumonia caused by Candida albicans. ③ Constitutional arteriosclerosis involving coronary arteriosclerosis. Fibrosis of left ventricle. Genital atrophy.	

移が散在性にあり、肝右葉で境界比較的明瞭な直径約65mm 球状の転移腫瘍を認めた(図5 B)。カンジダによる中等度の肺炎があり、気管支粘膜の一部に壊死が見られた。副腎は髄質に直径約8mmの転移腫瘍1個があり、空腸と回腸に数個小さな類円形の転移腫瘍を認めた。動脈硬化は冠動脈をはじめ全身の動脈にあり、左心室心筋の線維化、生殖器、精巣の萎縮が見られた(表1)。

病理組織学的所見；

鼻粘膜、脳、肝臓、肺など黒色腫瘍組織；大型で異型性の強い黒色腫細胞が増殖しており、細胞質内にメラニン色素顆粒の胞含を認めた。病理組織学的診断；悪性黒色腫。

翼口蓋窩部の充実性腫瘍組織；線維芽細胞様の細胞質の少ない細胞が不規則に密に並び渦巻き状を示し、毛細血管性細胞の増生が見られた(図6)。病理組織学的診断；髄膜腫(移行型)。

III 考 察

Werner 症候群は1904年眼科医の Otto Werner が老人様顔貌、低身長低体重、若年性白髪、若年性白内障、四肢の強皮症様皮膚変化、閉経早発などを主症状とする4例の同胞患者を記載したのが最初である。その後 Epstein ら²⁾は世界各地で報告された100例以上の Werner 症候群患者の詳細な文献的検討を加え、主要な臨床的所見として①思春期の身長増加を欠く発育障害、②白髪、③皮膚萎縮と角化症、④全身の毛髪の脱落、⑤音声の変化、⑥白内障、⑦糖尿病、⑧血

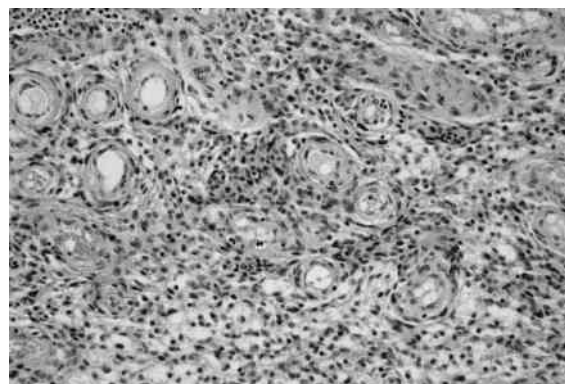


図6 病理組織学的所見(翼口蓋窩部腫瘍)
(HE染色 ×100)

線維様の腫瘍細胞が渦巻き状に増殖した部分と、細胞境界が不明瞭で合体体状に腫瘍細胞が増殖する部分が混在し、一部に毛細血管の増生が見られた。病理組織学的診断；髄膜腫。

管の石灰化、⑨性機能低下、⑩悪性腫瘍の合併、病理組織学的所見として①心臓弁への石灰化、②前立腺上皮細胞の萎縮、③全身の動脈硬化などを挙げた¹⁾。また、本症候群は常染色体劣性遺伝によるもので血族結婚の66%から68%に出現すると報告した。Goto ら³⁾は1995年までの Werner 症候群患者158症例を集計し男女比はほぼ1:1であり、1/50万の発生頻度と推定した。わが国は島国であり諸外国に比べて発現率が高く、北関東地方に多くの報告例がみられると記載している⁴⁾。

近年、遺伝子工学による手技が急速に発展し分子遺伝子解析が行われ、原因遺伝子の同定される疾患が増えており、ウェルナー症候群の原因遺伝子(WRN)

は1996年に発見された。WRN をコードする蛋白は新規の DNA ヘリケース (WRN-H) である。ヘリケースとは DNA の二本鎖構造をときほぐして一本鎖にする蛋白で、本来核内で機能するべき WRN-H が WRN の変異により核内へ移行できないため機能不全を生じ早期老化症になると考えられている⁵⁾⁶⁾。

発症年齢は臨床的症状によって異なるが、主な臨床的特徴の平均的発症年齢と生涯経過は、思春期の身長増加を欠く発育障害から始まり、20歳で白髪が見られ、25.3歳で皮膚の角化と萎縮、25.8歳から毛髪の脱落、26.6歳で音声の変化、30歳から白内障が見られ、33歳で皮膚潰瘍、34.2歳で糖尿病に罹患、42歳頃から悪性腫瘍が発現し、44歳に全身の動脈硬化に基づく心筋梗塞・脳梗塞が現れ49歳頃に死亡するといわれている¹⁾。身体的特徴は前述のごとく、1978年 Goto ら³⁾により25項目にまとめ挙げられ、本症例はその内19項目を満たすことから Werner 症候群と診断した (表2)。

悪性腫瘍の併発は Werner 症候群の特徴の1つであり Epstein 8.8%, Peloff 9.7%, Tao 10.3%, Goto 5.6%の頻度で発生すると報告した。わが国では和田ら⁷⁾が1917年以降の230例を検索した結果15.7%と高い合併率を報告した。本症候群における悪性腫瘍併発の多くは癌腫以外の肉腫や髄膜腫で、過半数以上が非上皮性であった。1968年から1998年までの間に渉猟しえた悪性腫瘍を併発した Werner 症候群⁷⁻¹⁹⁾は自験例を含め国内では48例であり上皮性悪性腫瘍 (胆管癌、膀胱癌、皮膚癌、卵巣癌、甲状腺癌、喉頭癌、乳癌、胃癌、鼻腔癌) 14例であった。非上皮性悪性腫瘍 (悪

性黒色腫、平滑筋肉腫、線維肉腫、白血病、悪性線維組織球種、星状細胞腫、神経膠腫、骨肉腫、間葉系悪性腫瘍) は34例であった。悪性黒色腫は Werner 症候群48例中15例 (約31.3%) に発現しており最も多く、悪性黒色腫の発生部位は鼻粘膜が本症例を含めて5例と多く、足底3例、踵3例、足指、口唇、結膜、不明が1例であった。悪性黒色腫の発症年齢の平均は42.3歳であるが、鼻粘膜に限定した場合の平均発症年齢は52.0歳であった。重複腫瘍の報告例は少なく48例中、本症例を含め3症例であった¹²⁾¹⁹⁾。

本症例は53歳で左脳の髄膜腫にて手術を受け、56歳で頭頸部の悪性黒色腫を併発しており、悪性黒色腫発現例の平均発症年齢より約12.5歳遅く、部位を鼻粘膜に限定した場合には約4歳遅く発症していた。

悪性腫瘍の発生要因は不明であるが、木造ら¹⁵⁾は本症候群における皮膚・皮下組織の萎縮が機械的刺激に対する保護作用を低下させ、腫瘍の発生を助長すると報告した。本症候群の死亡年齢に関しては最短年齢31歳、最長年齢63歳の報告があり、平均死亡年齢47歳であった。主要な死因は悪性腫瘍、血管障害、糖尿病、肝障害、貧血であり、腫瘍死が多く見られた¹⁾。本症例は身体的負担の少ない免疫療法を主体に治療し、十分な腫瘍縮小効果が得られなかったが、体力低下を起さず腫瘍進行の遅延ができたと考えている。また発病後も自宅で生活するよう指導し、入院期間を可及的に短くすることにより QOL の向上を図った。

自験例は58歳にて死亡しており、本症候群の平均死亡年齢より長い寿命が得られた。

表2 Werner 症候群の身体的特徴

	reported cases in Japan	this case		reported cases in Japan	this case
① Consanguineous marriage	69%	○	④ Scleroderma-like changes	98%	○
② Characteristic habitus & stature	93%	○	1) Atrophic skin, subcut tissue & muscle	93%	○
1) Short stature・light body weight	90%	○	2) Circumscribed hyperkeratosis	67%	○
2) Thin limb	76%	○	3) Atrophic nails, or nail deformity	48%	○
3) Beak-sharped nose	27%	○	4) Telangiectasia on cheeks	18%	○
③ Premature senescence	100%	○	5) Tight skin over bones of feet	56%	×
1) Mask-like or bird-like appearance	50%	×	6) Skin ulcers of the legs & gangrene	44%	×
2) Gray hair or hair loss	89%	○	7) Localized calcification	25%	×
3) Skin hyperpigmentation	71%	×	⑤ Endocrinologic abnormalities	79%	○
4) High-pitched & weak voice, or hoarseness	67%	○	1) Tendency to diabetes mellitus	45%	○
5) Diffuse arteriosclerosis	21%	○	2) Hypogonadism	77%	○
6) Juvenile bilateral cataracts	94%	○	3) Secondary sexual underdevelopment	51%	○
7) Osteoporosis	40%	×			

IV 結 語

Werner 症候群の特徴的症状（低身長低体重，白髪，白内障など）25項目の内19症状があり，左鼻粘膜悪性黒色腫，左側頭葉髄膜腫を発現した56歳，男性例に対し主に免疫療法を行い，約2年後に悪性黒色腫の全身転移にて死亡した。剖検にて大脳，肺，肝などに広範な悪性黒色腫の多発転移と全身動脈の著明な硬化像が見られた。

謝 辞

稿を終わるにあたり，御指導，御協力を頂いた本院耳鼻咽喉科田中映子医長並びに，剖検に際して御協力，御助言を頂いた病理学科，岡田三徳医長，小林 裕技師，依田ひろ子技師に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 加藤 讓：Werner 症候群. 日本臨牀 35：648-649, 1977
- 2) Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL: Werner's syndrome. A review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine* 45: 177-221, 1966
- 3) Goto M, Horiuchi Y, Tanimoto K, Ishii T, Nakashima H: Werner's syndrome: Analysis of 15cases with a review of the Japanese literature. *J Am Geriatr Soc* 26: 341-347, 1978
- 4) 後藤 真, 後藤修二：ウェルナー症候群. *JOHNS* 9: 896-900, 1993
- 5) Yu CE, Oshima J, Fu YE, Wijsman EM, Hisama F, Alisch R, Matthews S, Nakura J, Miki T, Ouais S, Martin GM, Mulligan J, Schellenberg GD: Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 272: 258-262, 1996
- 6) 三木哲郎, 名倉 潤, 叶 林, 荻原俊男：早老症と老化関連遺伝子について. *日本醫事新報* 3804: 27-32, 1997
- 7) 和田佳郎, 和久田幸之助, 宮原 裕, 松永 喬, 兵 行和, 宮川幸子, 飯田孝志, 金子雅夫: 鼻腔悪性腫瘍を合併した Werner 症候群の一例. *奈医誌* 38: 1031-1039, 1987
- 8) 熊谷正樹, 豊嶋 勝, 板垣政信, 桜井時雄, 望月 衛, 志賀伸之, 佐々木直子：鼻腔悪性黒色腫を合併した Werner 症候群の 1 例. *耳喉頭頸* 67: 976-979, 1995
- 9) 道永麻里, 児島孝行, 渡辺富美子, 小林まさ子, 村野俊一：悪性黒色腫を生じた Werner 症候群. *西日皮膚* 48: 864-869, 1986
- 10) 山本一博, 小川克二, 井口芳明, 越野樹典：ウェルナー症候群に合併した鼻副鼻腔悪性黒色腫の 1 例. *日耳鼻* 101: 567, 1998
- 11) 山田弘之, 岡田英作, 金 春順, 板倉康夫：鼻腔・膀胱の悪性腫瘍を合併した Werner 症候群の 1 例. *耳喉頭頸* 63: 139-143, 1991
- 12) 丸山倫夫, 金子兼三, 黒川和泉, 荒井奥弘：甲状腺癌と赤白血病を合併したウェルナー症候群の 1 例. *日内会誌* 76: 762, 1987
- 13) 小堀幸子, 瀬野寿理, 加藤英行, 北島康雄, 坂本美一：悪性黒色腫を併発した Werner 症候群の 1 例. *皮膚臨* 29: 691-696, 1987
- 14) 篠原健次, 児嶋弘武, 中川定明, 石川富士郎, 村上富美子. 平滑筋肉腫を合併した Werner 症候群の 1 剖検例. *日本臨牀* 32: 859-865, 1974
- 15) 木造 敬, 加藤光子, 上杉 孝, 神保孝一：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
- 16) 越智信夫, 光田昌弘, 井上 周, 藤原紘郎, 伊藤士郎, 中村真一：Werner 症候群に合併した骨外性骨肉腫と思われる 1 例. *中部整災誌* 31: 2008-2010, 1988
- 17) 渥美令子, 南光弘子, 山下典子, 村田克己：Werner 症候群の 2 例. *皮膚病診療* 10: 901-904, 1988
- 18) 西本 祐, 大野貴敏, 松永隆信, 下川邦泰, 広済芳男, 可知宏隆, 堀谷喜公, 各務雅夫, 武内章二：ウェルナー症候群に併発した骨肉腫の一例. *東海軟骨部腫瘍* 7: 36-37, 1996
- 19) 市橋直樹, 神谷秀喜, 高木 肇, 北島康雄, 長田和子：骨肉腫と悪性黒色腫を生じた Werner 症候群の 1 例. *Skin Cancer* 12: 366-369, 1997

(H 15. 7. 17 受稿；H 15. 9. 2 受理)