

〈症例報告〉

ビンスワンガー型白質脳症を合併し軽度の痴呆症状を呈したウェルナー症候群の1例

河村 治清 森 聖二郎 村野 俊一*
横手幸太郎 田村 憲 斎藤 康

〈要 約〉 代表的な遺伝性早老症であるウェルナー症候群では、種々の老化徵候が若年期より認められるが、中枢神経系の機能は比較的正常に保たれ、一般的には痴呆には至らないとされている。今回我々は、本症候群にはめずらしく軽度の痴呆症状（人格の幼児化、思考力低下、記憶障害）を呈し、最終的に急性心筋梗塞に引き続く慢性心不全を誘因として死亡した1症例を経験した。本症例は56歳の女性で、生前に頭部CTにて脳室周囲白質にびまん性の境界不鮮明な低吸収域が認められ、また頭部MRIではT2強調条件において白質のびまん性の広範な高信号域が認められたため、ビンスワンガー型白質脳症の合併と診断され、それが痴呆の原因であると推察されていた。死後剖検にて、大脳皮質下に軽度ないし中等度の脱髓性変化を認め、ビンスワンガー型白質脳症の診断に矛盾しないことが確認された。その発症には、本症候群に特徴的な全身の著明な動脈硬化が関与している可能性が考えられた。ウェルナー症候群に脳血管障害を合併した症例の報告は少なく、臨床的に極めて興味深いと思われたため報告する。

Key words: ウェルナー症候群、ビンスワンガー型白質脳症、動脈硬化、痴呆

（日老医誌 1999; 36: 648-651）

はじめに

代表的な遺伝性早老症であるウェルナー症候群患者では、種々の老化徵候が若年期より認められる¹⁾。しかしながら本症候群は、正常老化にみられる全ての徵候を呈するわけではなく、あるものは過剰に促進しているものの（皮膚の萎縮・角化・潰瘍形成、若年性白内障など）、一方で中枢神経系の機能は正常に保たれ、一般的には痴呆には至らないとされている²⁾。今回我々は、本症候群にはめずらしく軽度の痴呆症状を呈し、最終的には急性心筋梗塞に引き続く慢性心不全を誘因として死亡した1症例を経験した。本症例は、生前に頭部CTならびにMRIにてビンスワンガー型白質脳症（progressive subcortical vascular encephalopathy）³⁾の合併が診断されており、それが痴呆の原因であると推察された。ウェルナー症候群に脳血管障害を合併した症例の報告は少なく⁴⁾、臨床的に極めて興味深いと思われたため報告する。

症 例

症例：56歳、女性。

主訴：足部潰瘍、下痢・嘔吐による低栄養状態。

H. Kawamura, S. Mori, K. Yokote, K. Tamura, Y. Saito：
千葉大学医学部第二内科

*S. Murano：秋田大学医学部老年科

受付日：1999. 3. 8, 採用日：1999. 5. 19

現病歴：幼少時より低身長、17歳、結婚、27歳、右眼白内障手術。この頃より皮膚の硬化・萎縮を認めた。28歳、左足外側に潰瘍出現、難治性となった。35歳、頭髪・体毛の脱毛・白髪化。38歳、閉経。44歳、左眼白内障手術。術前に当科紹介され、ウェルナー症候群と診断。この頃より右足踵にも潰瘍出現、また糖尿病、高脂血症、髄膜腫（直径1cm）を指摘された。46歳、両肘部潰瘍出現。48歳、左肘部潰瘍に対し腹部皮膚を移植。この頃より高血圧出現。平成2年8月（49歳）、両足潰瘍悪化し当院皮膚科入院。同年10月16日、抗生素によると思われる下痢・嘔吐による低栄養状態、足部潰瘍、高血糖などに対し全身状態改善を目的に当科転科。

家族歴：両親ならびに祖父母がいとこ婚、兄がウェルナー症候群。

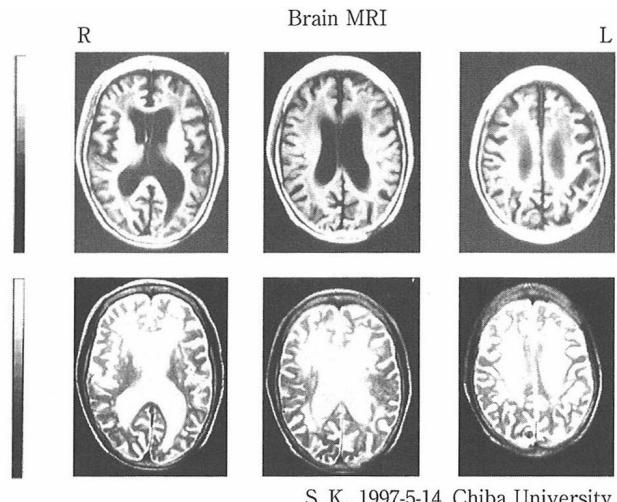
入院時現症：身長141cm、体重31.5kg、Body Mass Index 15.8kg/m²と、著明なるいそうを認める。体温36.2度、脈拍70/min、整、血圧132/70mmHg、その他ウェルナー症候群に特徴的な所見としての禿頭、皮膚萎縮・角化・潰瘍、高調性嘔声などの存在により老人様外観を呈していた。

入院時検査所見：表1に示すとおり、小球性低色素性貧血、低アルブミン血症、糖尿病、高トリグリセリド血症、軽度の慢性炎症所見、軽度の電解質異常を認めた。

入院後経過：入院後、経腸栄養剤により低栄養状態は改善、糖尿病は一時的にはインスリン皮下注射を必要と

表1 入院時検査所見

末梢血検査		Glu	252 mg/dl ↑
WBC	4,200 / μ l	HbA1c	8.6 % ↑
RBC	3.75 \times 10 ⁶ / μ l	CPR	3.45 ng/ml
Hb	9.9 g/dl ↓	Na	135 mEq/l
MCV	79.6 μ m ³ ↓	K	3.2 mEq/l ↓
MCH	26.6 μ g ↓	Cl	89 mEq/l ↓
Plt	29.6 \times 10 ⁴ / μ l	Ca	8.6 mg/dl
血液生化学検査		Mg	1.9 mg/dl
GOT	18 IU/l	I-P	3.6 mg/dl
GPT	3 IU/l	Fe	29 μ g/dl ↓
T. Bil	0.3 mg/dl	TIBC	217 μ g/dl ↓
LDH	375 IU/l	UIBC	188 μ g/dl
ALP	125 IU/l	Ferritin	16 ng/ml
CPK	16 IU/l ↓	Transferrin	343 mg/dl
TP	7.0 g/dl	血清学的検査	
Alb	3.1 g/dl ↓	CRP	1.4 mg/dl ↑
ChE	225 IU/l	尿生化学検査	
UA	2.0 mg/dl ↓	Ccr	26.2 ml/min ↓
BUN	12 mg/dl	U-CPR	127 μ g/day
Cre	0.60 mg/dl	U-Glu	12.5 g/day
T. Chol	199 mg/dl	U-Pro	0.2 g/day
TG	196 mg/dl ↑		
HDL-C	45 mg/dl		



S. K., 1997-5-14, Chiba University

図2 頭部MRI検査所見
脳室周囲白質にT1強調像(TR:400, TE:10/Fr)(上段)
で低信号, T2強調像(TR:3000, TE:105/Ef)(下段)で
高信号を有する領域を認める。

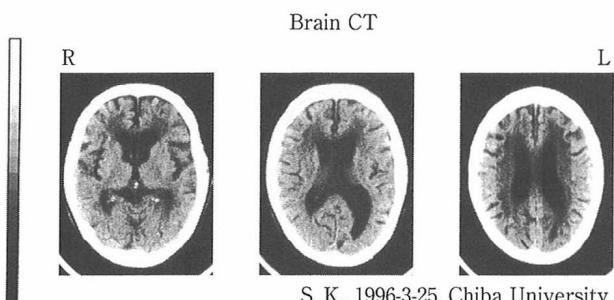


図1 頭部CT検査所見
脳室周囲白質にびまん性に低吸収領域を認める。

したが、最終的には経口血糖降下剤にてコントロール良好となった。足部潰瘍に対しては血管拡張剤、抗生剤などを投与するも改善は認められなかった。平成2年10月、頭部SPECTで前頭葉中心に白質の血流低下を指摘された。平成6年7月、眼底検査では点状出血以外著変なし。平成7年9月、神経因性膀胱による排尿障害を基礎に慢性尿路感染症が遷延し、平成8年6月、血清Cre 2.12mg/dl, BUN 42mg/dlと腎機能悪化。同年11月6日、急性心内膜下梗塞（心尖部～後壁）発症、その後心不全状態が軽快増悪を繰り返した。この頃より性格の幼児化、記録力低下、見当識の障害（時、人）が目立つようになり、Mini-Mental State 17点であった。この時期に施行した頭部CTでは、脳室周囲白質にびまん性の境界不鮮

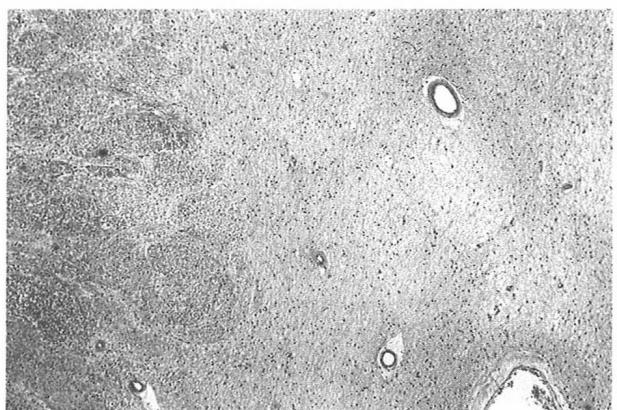


図3 側頭葉皮質下にみられたびまん性白質変性巣(HE染色, 倍率20倍)

明な低吸収域が認められ（図1）、また頭部MRIでは、T2強調条件において白質のびまん性の広範な高信号域が認められ（図2）、以上の所見からビンスワンガ型白質脳症を合併しているものと診断された。平成9年8月13日、心不全・腎不全増悪、胸水貯留増加により呼吸不全となり、昇圧剤、利尿剤など投与するも改善せず、8月14日、死亡確認した。

最終臨床診断：ウェルナー症候群、心筋梗塞、心不全、腎不全、糖尿病、痴呆、皮膚潰瘍、白内障、髄膜腫、貧血。

剖検所見：多発性皮膚潰瘍、心筋瘢痕、冠動脈硬化（高度）、大動脈粥状硬化（中等度）、動脈硬化性萎縮腎、脳萎縮、髄膜腫、肺水腫・肺炎、その他諸臓器萎縮。

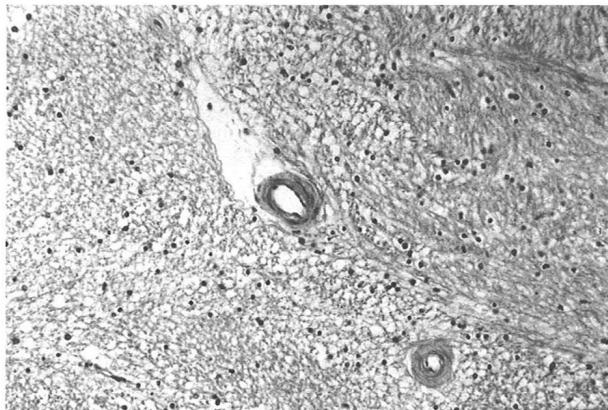


図4 側頭葉皮質下にみられた髓質小動脈の壁の硝子様肥厚と内腔狭窄(HE染色, 倍率40倍)

病理組織学的所見：大脳皮質下に軽度～中等度の脱髓性変化を認め(図3)，高度に硬化し内腔の狭小化した細小動脈が散見される(図4)。

考 察

本症例は、生前に軽度の痴呆症状を呈し、画像診断によってビンスワンガー型白質脳症が疑われ、死後、剖検により大脳白質のびまん性の脱髓ならびに細小動脈硬化所見が確認され、病理学的にもビンスワンガー型白質脳症として矛盾しないと判断された症例である。

ビンスワンガー型白質脳症は、1894年Binswanger⁵が、梅毒性の進行麻痺と鑑別すべきものとして報告した進行性の痴呆で、巢症状を示し、脳動脈に高度の粥状硬化がみられ、大脳皮質よりも白質が好んで障害される病態である。1964年Jellingerら⁶は、その臨床的特徴として、50歳代後半頃に発症し年々進行性であること、人格変化、思考力の低下、記録・記憶障害、失見当識を呈すること、仮性球麻痺や構語障害はよくみられるが失語症はみられないこと、最終的には高度の痴呆と仮性球麻痺症状を呈すること、高血圧と高度の動脈硬化をともなうこと、梅毒反応陰性であること、以上を報告した。さらにJellingerら⁶によると、その病理学的特徴として、びまん性の髓鞘消失(特に前頭葉、後頭葉)とその結果としての脳萎縮、U線維を残した白質の小梗塞の多発、基底核のラクネの多発、皮質の構造はよく保たれている、高度の脳動脈硬化、ことに白質や基底核における小動脈硬化、高血圧性の血管変化、萎縮腎などの全身臓器の動脈硬化性病変、以上が挙げられている。

Epsteinらの報告¹によると、ウェルナー症候群の死亡原因の内訳は、脳心血管障害が6/23、悪性腫瘍が3/23と、これら2つの疾患が2大主要死因として挙げられて

いる。しかし、彼らの報告には、脳血管障害の詳細は記載されていない。実際、ウェルナー症候群に脳血管障害を合併したとする報告は、我々の検索し得た範囲内では唯一、アミロイドアンギオパチーを合併した1症例が報告されているのみである⁴。ウェルナー症候群の特徴として動脈硬化早期進展が知られており、事実、脳血管障害も基本的には動脈硬化を基盤として発症するため、実際は本症候群に脳血管障害を合併する場合は比較的多いものと推測されるが、その正確な合併頻度ならびに病変の特徴は明らかではない。その意味で、本症例は報告する価値のあるものと考えられ、今後、本症候群における脳血管障害の詳細を明らかにするためには、より多くの症例報告がなされる必要がある。

本症例では高血圧の既往がみられたが、一般的にはウェルナー症候群における高血圧の合併は少ないとされている²。この事実は、本症例にビンスワンガー型白質脳症が合併した原因に関連している可能性がある。脳動脈と冠動脈では、そのエネルギー代謝動態が異なることが報告されている⁷。実際、脳の細小動脈硬化は中膜の硝子化ないしフィブリノイド壊死を特徴とする変化であり、高血圧との関連が深く、いわゆる粥状動脈硬化とは異なる病態である。従って、本症例では、ウェルナー症候群の特徴としての粥状動脈硬化の発症・進展の促進に加え、さらに細小動脈硬化の形成過程も促進していた可能性があり、このことが、本症例にビンスワンガー型白質脳症を発症させることに関与していた可能性がある。

ウェルナー症候群では種々の老化徵候が若年期より認められるにもかかわらず、中枢神経系の機能は比較的正常に保たれ、痴呆症状を呈することは一般にはないとされている²。従って、我々は本症例が痴呆症状を呈した際、アルツハイマー病の合併も疑って血清アポリポタンパクEの型分類を行った。結果はE3/E3で、アルツハイマー病を発病しやすい⁸とされるE4アイソフォームは認められなかった。本症候群の原因として同定されたWRN遺伝子⁹はRecQタイプのDNAヘリカーゼをコードしており¹⁰、その遺伝子産物はDNAの複製、組換え、修復に関与していると考えられている¹¹。従って、細胞分裂を活発に行っている場合にはその遺伝子欠損の影響が顕在化するが、中枢神経細胞のような高度に分化し通常は細胞分裂を行わない細胞(post-mitotic cell)では遺伝子欠損の影響を受けにくいうことが、本症候群に痴呆がみられない一つの原因であると考えられる。この点をさらに詳細に理解するためには、今後、WRN遺伝子産物の生理的機能の解明、ならびにその異常がどのようにして本症候群の特徴的病態を引き起こすのかが明らかにさ

れる必要がある。

謝辞：稿を終えるにあたり、画像検査の解釈についてご指導いただきました千葉大学精神科 児玉 和宏助教授、岡田真一助手、ならびに病理所見の解釈についてご指導いただきました千葉大学第二病理 近藤 洋一郎教授、里見 大介先生に感謝申し上げます。

文 献

- Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, Motulsky AG: Werner's syndrome: a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. Medicine 1966; 45: 177-221.
- 村野俊一：早発老化と遺伝子. Geriat Med 1997; 35: 1314-1318.
- 山之内博：Progressive subcortical vascular encephalopathy の病理学. 現代医療 1996; 28: 1145-1149.
- 柳川洋一, 中右博也, 北 秀幸, 清水 昭, 千ヶ崎祐夫：髓膜種と脳血管障害を合併した Werner 症候群の1例. 脳神経 1994; 46: 1069-1074.
- Binswanger O: Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. Berl Klin Wochenschr 1894; 31: 1103-1137.
- Jellinger K, Neumayer E: Progressive subcorticale vasculare Encephalopathie Binswanger: eine klinischneuro-pathologische Studie. Arch Psychiatr Neuvenkr 1964; 205: 523-542.
- 森崎信尋：血管壁脂肪酸代謝の研究—その血管病変形成に果たす役割—. 千葉医学 1984; 60: 177-196.
- Roses AD: Apolipoprotein E is a relevant susceptibility gene that affects the rate of expression of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 1994; 15 (Suppl 2): S165-S167.
- Goto M, Rubenstein M, Weber J, Woods K, Drayna D: Genetic linkage of Werner's syndrome to five markers on chromosome 8. Nature 1992; 355: 735-736.
- Yu CE, Oshima J, Fu YH, Wijsman EM, Hisama F, Alisch R, et al.: Positional cloning of the Werner's syndrome gene. Science 1996; 272: 258-262.
- 杉本正信, 古市泰宏：早老症ウェルナー症候群の発症機構解析. 細胞工学 1998; 17: 1368-1374.

Abstract

Werner's Syndrome Associated with Progressive Subcortical Vascular Encephalopathy of the Binswanger Type

Harukiyo Kawamura, Sejiro Mori, Shunichi Murano*, Koutaro Yokote, Ken Tamura and Yasushi Saito

A 56-year-old woman with Werner's syndrome was admitted to our hospital because of intractable foot ulcer and malnutrition. She presented dementia consisting of childish behaviour, loss of intelligence, and severe amnesia. Brain CT revealed diffuse periventricular low density areas, and brain MRI also disclosed periventricular high intensity areas under T2-intensified conditions. These findings gave a diagnosis of progressive subcortical vascular encephalopathy of the Binswanger type, which seemed to be the cause of her dementia. She finally died of heart failure due to acute myocardial infarction. Mild to moderate demyelination was found in the subcortical area of the autopsied cerebrum, confirming the clinical diagnosis. Generalized atherosclerosis characteristic of Werner's syndrome may have predisposed this patient to Binswanger's encephalopathy.

Key words: Werner's syndrome, Progressive subcortical vascular encephalopathy of the Binswanger type, Arteriosclerosis, Dementia (Jpn J Geriatr 1999; 36: 648-651)

Department of Internal Medicine, Chiba University School of Medicine

*Department of Geriatrics, Akita University School of Medicine