

葛谷 雅文

平川仁尚, 葛谷雅文, 植村和正 : 高齢者の終末期ケアに関する教育内容について. 医学教育 (0386-9644) 40 卷 1 号 Page 61-64, 2009.02.

秋下雅弘、荒井啓行、荒井秀典、稲松孝思、葛谷雅文、鈴木裕介、寺本信嗣。水上勝義、森本茂人、鳥羽研二 : 老年病専門医の副作用経験と処方態度に関するNHK との共同アンケート調査 (高齢者薬物療法のガイドライン作成のためのワーキンググループ委員会報告) . 日老医誌 2009, May ; 46(3) : 271-274

吉本 信也

姫田十二、吉本信也、宇田川晃一、秋田新介、久保麻衣子、一瀬正治 : 後側方切開で切断された広背筋皮弁を用いた慢性膿胸の 1 例, 形成外科, 52 (8) : 971-975, 2009

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Werner 症候群における軟部組織石灰化について

本城 聡 横手幸太郎

日本老年医学会雑誌 第46巻 第2号 別刷

Werner 症候群における軟部組織石灰化について

本城 聡 横手幸太郎

要 約 Werner 症候群 (以下 WS) は RecQ 型 DNA ヘリカーゼの変異による代表的な遺伝性早老症であり, 白髪・禿頭・皮膚萎縮などの外見, さらに耐糖能異常・早発動脈硬化・発癌など, 特徴的な臨床所見を示し, 「老化のモデル疾患」と称される。WS の末期においては, 関節の疼痛や難治性皮膚潰瘍などの合併症が出現して患者の生活の質 (Quality of Life: 以下 QOL) は著しく低下し, かつこれに対する有効な治療法が無いのが現状である。軟部組織石灰化は, WS の診断基準にも記載される特徴的な臨床所見であるが, その臨床的意義や機序については十分な研究が行われてこなかった。一般的に WS 以外で軟部組織石灰化が多発する代表的な疾患としては慢性腎不全などが挙げられる。同疾患での石灰化に関しては臨床と基礎の両面で研究が進められ, カルシウム・リン代謝が石灰化と関連すること, また石灰化が患者の予後を左右する因子であることなどがこれまでに明らかにされ, 臨床的にも腎不全患者の治療や管理に応用されてきた。最近, WS においても, 石灰化の機序においてリン代謝との関連を示唆する実験結果が報告された。また, 石灰化を薬物で消退させると, 臨床症状が消失する症例がみられ, 上記の難治性合併症と軟部組織石灰化との関連が示唆された。これらの知見は WS における難治性合併症の新規治療法・ないし予防法の開発や, WS の病態解明に繋がる可能性を秘め, 今後の研究の発展が期待される。

Key words: Werner 症候群, 軟部組織石灰化, 皮膚潰瘍, リン, 生活の質 (QOL)

(日老医誌 2009; 46:101-105)

はじめに

Werner 症候群 (以下 WS と略す) は代表的な遺伝性早老症である。患者は思春期以降, 白髪, 禿頭, 皮膚萎縮といった特徴的な外見に加え, 高度インスリン抵抗性を伴う糖尿病, 内臓脂肪蓄積, 早発動脈硬化, 発癌といった疾患を発症し¹⁾, その平均寿命は約 46 歳と報告されている。1904 年, ドイツの眼科医 Otto Werner によって最初の症例が報告されて以来²⁾, 世界で約 1,200 症例の報告があるが, うち約 800 例は日本からの報告であり, 日本人に最も多い遺伝病の一つである³⁾。

WS の病因は, WRN 遺伝子のホモ接合型変異による。同遺伝子は, 8 番染色体短腕に位置し, RecQ 型 DNA ヘリカーゼをコードしている⁴⁾⁵⁾。DNA ヘリカーゼは, 全身性に発現し, DNA の 2 重螺旋を解きほぐすのがその主作用である。すなわちこの変異は, DNA の複製, 修復, 組み換えといった生命の基本現象に悪影響を与え, DNA の不安定化をもたらす。WS の皮膚線維芽細胞を

採取, 培養すると, ①細胞分裂速度の低下, 細胞寿命の短縮⁶⁾, ②テロメアの短縮速度の増加⁷⁾, ③インスリン, PDGF などに対する反応性の低下⁸⁾—などの老化細胞様の特徴を示す。この現象は, DNA の不安定化によって, 細胞老化が促進されたためと説明されており, 以上から *in vivo*, *in vitro* の双方の面において, WS は「老化のモデル疾患」と称され, これまで多くの研究が行われてきた^{9)~11)}。

しかしながら, WS の根本的治療法は未だに開発されていないのが現状である。WS の末期には患者に多くの合併症が生じ, 患者の生活の質 (Quality Of Life: 以下 QOL と略す) は著しく低下する。合併症の代表的なものは, 関節に生じる疼痛や皮膚の難治性潰瘍である。特に後者は, アキレス腱部 (図 1) ・肘関節などの大関節の伸側部に好発し^{12)~16)}, しばしば年単位の治療を行っても改善が無く, 糖尿病の合併もあいまって四肢切断への転帰をとることが少なくない¹⁶⁾¹⁷⁾。また前者に関してはしばしば NSAIDs など, 消炎鎮痛薬の投与で対応されるが, 結果として消化管潰瘍などを引き起こしてしまうケースが散見される¹⁸⁾。

軟部組織石灰化は, WS では特に大関節の周囲などに好発し, 特徴的な臨床所見として, WS の診断基準の一

Ectopic calcification in Werner syndrome patients
Satoshi Honjo, Koutaro Yokote: 千葉大学大学院医学研究
院細胞治療学

受付日: 2008. 9. 22, 採用日: 2008. 11. 11

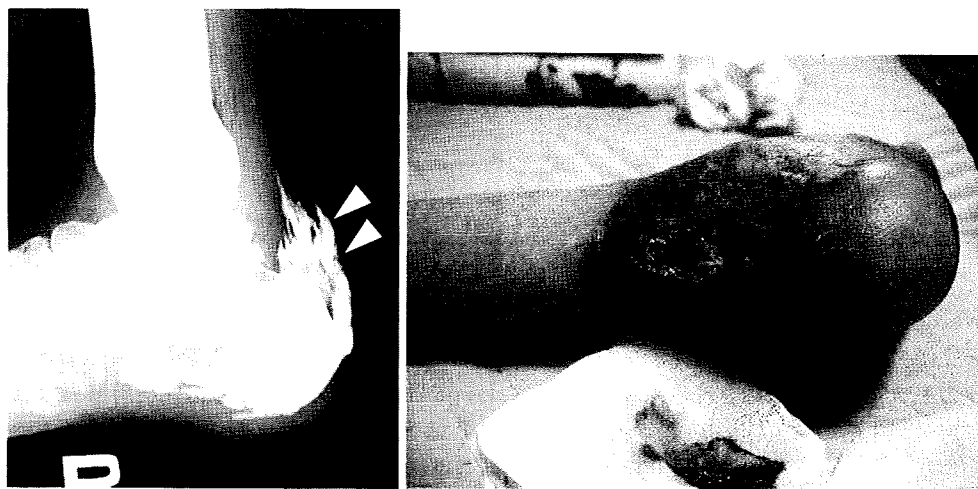


図1 WS患者のアキレス腱に生じた異所性石灰化(左)と同部の皮膚潰瘍(右:背側より撮影)(文献31より引用)

つにも記載されている。しかしながら、その機序、疫学、臨床的意義などの解明はまだ十分でない。しかし、上記WSの難治性合併症と軟部組織石灰化との関連を示唆するデータがあり、これは上記合併症の改善に寄与する可能性を秘めている。以下にこれまでの文献ならびに考察を交えて解説する。

異所性石灰化と臨床症状との関係について

異所性石灰化とは、正常な石灰化部位である骨や歯以外へのリン酸カルシウム結晶の析出と定義できる。WS以外で異所性石灰化を生じる代表的な疾患としては、慢性腎不全、副甲状腺機能亢進症、膠原病などがあるが、最も頻度が高く、かつ臨床的に問題となるものは慢性腎不全での異所性石灰化である¹⁹⁾²⁰⁾。特に維持透析患者においては、血管壁、実質臓器、軟部組織などに石灰化が生じ、患者の生活能力(Ability of Daily Life:以下ADLと略す)や生命予後に重大な影響を及ぼしうる²¹⁾。血管壁における石灰化は、動脈硬化巣におけるプラークに負荷をかけてプラーク破綻の危険因子となり²²⁾²³⁾、また心臓の弁に生じた石灰化では、弁膜障害を引き起こし、最終的に弁置換術を必要とするケースも見られる²⁴⁾。

WSと同様に、軟部組織に石灰化が生じる報告も多数ある。その多くは関節の周囲に出現し、特に巨大化した症例では同部に疼痛、腫脹、関節可動域制限などの症状を生じる²⁵⁾²⁶⁾。また皮下に生じた石灰化が皮膚に瘻孔を形成し、難治性潰瘍となったケースも見られる²⁷⁾。これらのケースにおいて、この石灰化を薬物で縮小させる、ないし手術で除去すると、臨床症状が改善に向かっており、これはこの石灰化が症状の原因となっていることの

傍証となる。なお薬物療法の場合、ピロリン酸類似物質であるエチドロネートの大量投与が選択される事が多い。同薬は第一世代のビスホスホネートであり、一般的には骨粗鬆症治療薬として知られるが、高濃度の使用では石灰化抑制作用を持つためである²⁸⁾。

WSに異所性石灰化が合併することは古くから知られ、古くは1966年の報告にもその記載が認められる¹⁾。部位としてはアキレス腱、膝蓋腱、肘関節伸側部などの大関節の伸側部が多く(図1)、他には大動脈弁などに生じる例も見られる²⁹⁾³⁰⁾。この内、特に大関節の伸側部に生じたものについては、その関節近辺に臨床症状を引き起こすケースが認められる^{12)~16)}。臨床症状としては難治性の皮膚潰瘍が多く、これはこの石灰化と皮膚潰瘍との関連性を疑わせる。我々の検討においては、7名の患者で各々の肘・膝・足関節においてレントゲン撮影を行って検討したところ、全41関節中、35関節(85.3%)に異所性石灰化が確認され、その35関節中に23関節(65.7%)に疼痛を、16関節(45.7%)に難治性皮膚潰瘍が出現していた。また、この7例において、石灰化の無い関節に上記症状を引き起こした例は無かった³¹⁾。さらに、上述のエチドロネート大量投与で石灰化を縮小させると、同部の疼痛が改善し、患者のADLが改善する症例も経験した³²⁾。以上より、WSの関節部に生じる異所性石灰化は臨床症状と関連があることが示唆され、これは今後のWSの診断並びに治療法の開発に寄与する可能性が示唆される。

なお、興味深いことに、上記検討において石灰化の大きさと臨床症状の強度の間においては必ずしも相関関係は無く、微小な石灰化でも強い臨床症状を引き起こす

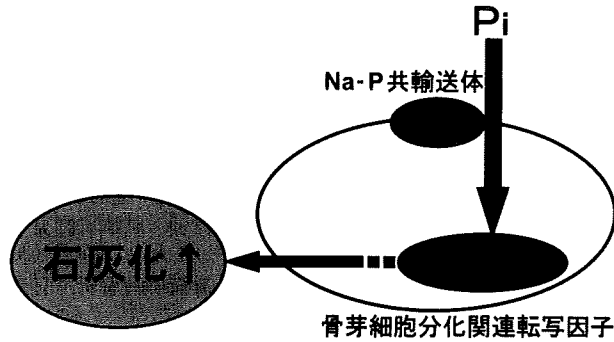


図2 異所性石灰化の分子機構

ケースがしばしば認められた。その理由は今後の検討課題である。

異所性石灰化のメカニズムについて

異所性石灰化のメカニズムについては、WSのみならず他疾患においても十分に解明されているとはいえない。一般的に石灰化は、活動性病変が終息した後の「焼け跡」の様に考えられがちであるが、1800年代において既に、動脈硬化病変のプラークの石灰化部位において組織学的に正常骨髄に似た構造が見られることが報告されており、これは異所性石灰化が正常骨化と同様の機序に因ることを示唆している。現時点において、そのメカニズムが最も解明されてきているのは慢性腎不全患者における異所性石灰化である²³⁾³³⁾。これについて以下に概説したい。

慢性腎不全患者において、異所性石灰化の大きなリスクファクターとなるのは血清中のカルシウム（以下Caと略す）、ならびにリン（以下Pと略す）の濃度である³⁴⁾³⁵⁾。腎機能の低下は、直接的にPの排泄力低下とビタミンD活性化障害を起こして高P血症と低Ca血症を誘発し、次いで低Ca血症が二次性にPTHの上昇を引き起こして高Ca血症を招くのである。前項で述べたとおり、維持透析患者において血管壁の異所性石灰化は心血管イベントの有力なリスクファクターである³⁶⁾。維持透析患者において、血清CaやPの高値が冠動脈などの石灰化病変と正の相関関係を有することは古くから知られ³⁷⁾、血清のCa×P積を抑制する事が治療・管理に利用されてきた³⁸⁾。

この血管壁における異所性石灰化については、図2のような分子的機序が解明されている³⁹⁾。細胞膜ナトリウム-リン輸送体（以下Pit-1と略す）は細胞膜の外部から内部へとPを輸送する主要な分子であり、全身の細胞で広く発現している⁴⁰⁾⁴¹⁾。細胞外液中のPは、Pit-1を介して血管平滑筋細胞（smooth muscle cell：以下SMC

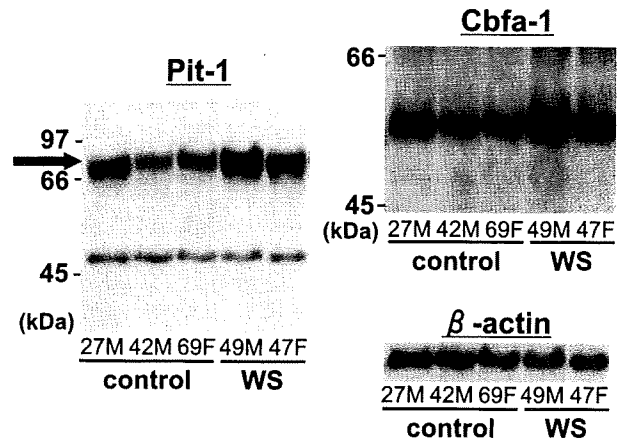


図3 線維芽細胞のライセートによるウエスタンブロット。数字は年齢，Mは男性，Fは女性を示す。（文献31より引用）

と略す）中に流入し、骨分化のマスターレギュレーターである Core binding factor α -1（以下Cbfa-1と略す）の遺伝子発現を増加させ、SMCを骨芽細胞様に分化させる⁴²⁾⁴³⁾。In vitroの検討では、細胞外のP濃度の上昇によってSMCに骨芽細胞様遺伝子の発現上昇とCa沈着を誘導できること、さらにPit-1の特異的阻害剤（phosphonoformic acid：以下PFAと略す）の投与によって、上記変化を阻害できることが示されている⁴⁴⁾。また、細胞外P濃度が正常でも、Pit-1が高発現すると、石灰化が生じることも報告されている⁴⁵⁾。

我々は上記7名の患者において、まず血清のCa、P、PTH濃度などCa代謝関連検査値を評価したが、特記すべき異常を認めなかった³¹⁾。これまでにもWSの石灰化に関してCa代謝関連臨床検査値を調査した報告はあったが¹⁾⁴⁶⁾、いずれも異所性石灰化を説明できる異常は認められていなかった。そこで石灰化の原因として、全身性ではなく局所側の因子を考えた。まず、WS患者と健常者から皮膚線維芽細胞を採取・培養した。各々を正常P濃度と高P濃度で12日間培養し、Ca沈着を評価したところ、正常P濃度では健常者由来細胞（以下健常細胞）はほとんどCa沈着を示さなかったのに対し、WS患者由来細胞（以下WS細胞）ではCa沈着が認められた。高P濃度では双方にCa沈着があったが、その沈着量はWS細胞が健常細胞を上回った。また、WS細胞では上記Cbfa-1のmRNA及び蛋白の発現が、健常者の細胞に比して上昇していた³¹⁾（図3）。

その原因として我々は上述のPit-1に着目した。WS細胞ではPit-1の発現が、mRNAレベルならびに蛋白レベルで上昇していた（図3）。上述のPFAの投与を行う

と、WS細胞のCa沈着並びにCbfalのmRNA発現を抑制することが出来た。さらに、WS患者の石灰化病変近くの皮膚を採取し、免疫染色を行うと、in vivoのレベルにおいてもWS患者の皮膚ではPit-1の発現が上昇していることが示された³¹⁾。以上より、細胞レベルでのP代謝異常がWSの異所性石灰化に関与している可能性が示唆された。

おわりに

代表的な早老症であるWSで、P代謝異常を示唆する結果を得た事は興味深い。未だ限定的ではあるが、寿命そのものとP代謝との関連を結びつける報告も近年見られるようになってきている。例えば、寿命関連蛋白として注目を集めたKlotho蛋白⁴⁷⁾⁴⁸⁾は、Ca・P代謝に深く関わる事が示されているし⁴⁹⁾⁵⁰⁾、また透析患者の追跡調査においては、血清P濃度の高値が、直接的に死亡リスクの上昇と相関関係を持つことが報告されている⁵¹⁾。

以上、WSにおける異所性石灰化の機序と臨床的意義について現在の知見を概説した。本分野の研究は、直接的には末期における患者のADL低下を回避する治療法の開発に、そして将来的にはWSの病態そのものの解明に寄与する可能性がある。本稿を通じ、WSにおける石灰化への興味と理解を深めて頂ければ幸いである。

引用文献

- 1) 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 (Baltimore)* 1966; 45: 177-221.
- 2) Werner O. *Über Kataract in Verbindung mit Sklerodermie.* (Doctoral dissertation, Kiel University). Schmidt & Klaunig, Kiel, 1904.
- 3) Goto M: Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. *Mech Ageing Dev* 1997; 98: 239-254.
- 4) 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.
- 5) 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: 735-738.
- 6) Faragher RG, Kill IR, Hunter JA, Pope FM, Tannock C, Shall S: The gene responsible for Werner syndrome may be a cell division "counting" gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 12030-12034.
- 7) Schulz VP, Zakian VA, Ogburn CE, McKay J, Jarzbowicz AA, Edland SD, et al: Accelerated loss of telomeric repeats may not explain accelerated replicative decline of Werner syndrome cells. *Hum Genet* 1996; 97: 750-754.

- 8) Bauer EA, Silverman N, Busiek DF, Kronberger A, Deuel TF: Diminished response of Werner's syndrome fibroblasts to growth factors PDGF and FGF. *Science* 1986; 234: 1240-1243.
- 9) 後藤 眞, 石川雄一: Werner症候群. *日本臨床* 2000; 58: 1490-1495.
- 10) 坂本修一, 嶋本 顕, 古市泰宏: ウェルナー症候群とその原因となるDNAヘリケース. *蛋白質 核酸 酵素* 2001; 46: 1073-1081.
- 11) 名倉 潤: ウェルナー症候群の分子遺伝学的解析. *日老医誌* 2001; 38: 766-768.
- 12) Sternberg N, Golan J, Sternberg I, Ben-Hur N: Werner's syndrome as a cause of chronic leg ulcers. *J Dermatol Surg Oncol* 1982; 8: 293-295.
- 13) Leone A, Costantini AM, Brigida R, Antoniol OM, Antonelli-Incalzi R, Bonomo L: Soft-tissue mineralization in Werner syndrome. *Skeletal Radiol* 2005; 34: 47-51.
- 14) 井上高志, 長沢謙次, 西須 孝, 守屋秀繁, 森聖二郎, 佐藤千鶴ほか: 後骨間動静脈皮弁にて被覆したWerner症候群の難治性肘頭部潰瘍の1例. *関東整災誌* 1990; 21: 490-495.
- 15) Sogabe Y, Yasuda M, Yokoyama Y, Tamura A, Negishi I, Ohnishi K, et al: Genetic analyses of two cases of Werner's syndrome. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 379-382.
- 16) Yamamoto K, Imakiire A, Miyagawa N, Kasahara T: A report of two cases of Werner's syndrome and review of the literature. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2003; 11: 224-233.
- 17) 谷口泰徳: 遊離広背筋皮弁移植により再建したWerner症候群足部難治性潰瘍の1例. *日本マイクロ会誌* 2002; 15: 209-212.
- 18) Nakayama T, Ochiai T, Takahashi Y, Ohkubo K, Hironaga T, Kokubun S: A novel mutation in a patient with Werner's syndrome. *Gerontology* 2002; 48: 215-219.
- 19) 岡野一祥, 新田孝作: 異所性石灰化の予防と治療. *腎と透析* 2008; 64: 224-228.
- 20) 衣笠えり子: 透析治療による異所性石灰化. *痛みと臨床* 2005; 5: 255-260.
- 21) London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H: Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-1740.
- 22) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM: Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-942.
- 23) Moe SM, Chen NX: Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 2004; 95: 560-567.
- 24) Bechtel JF, Detter C, Fischlein T, Krabatsch T, Osswald BR, Riess FC, et al: Arterial surgery in patients on dialysis: decreased 30-day mortality, unchanged overall survival. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 147-153.
- 25) 杉山 勝, 小宮懐之, 井上幸雄, 堀野喜典, 若林庸道: 透析患者の異所性石灰化に対するEHDPの投与経験. *整形外科* 1995; 46: 1754-1760.
- 26) 梶川和徳, 竹本正瑞, 定地茂雄, 渡 捷一, 杉田 孝: エチドロネートが有効であった透析性異所性石灰化症の

- 1 例. 中部整災誌 2005; 48: 225-226.
- 27) 徳永和代, 小林一夫: 難治性瘻孔を伴った前胸部異所性石灰化に対する手術症例. 愛媛医学 2005; 24: 307-309.
- 28) Fleisch H: Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80-100.
- 29) Grubitzsch H, Beholz S, Wollert HG, Eckel L: Severe heart valve calcification in a young patient with Werner syndrome. *Cardiovasc Pathol* 2000; 9: 53-54.
- 30) Sogawa M, Kasuya S, Yamamoto K, Koshika M, Oguma F, Hayashi J: Aortic valve replacement for aortic stenosis with a small aortic annulus in a patient having Werner's syndrome and liver cirrhosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 7: 378-380.
- 31) Honjo S, Yokote K, Fujimoto M, Takemoto M, Kobayashi K, Saito Y, et al.: Clinical outcome and mechanism of soft tissue calcification in werner syndrome. *Rejuvenation Res* 2008; 11: 809-819.
- 32) Honjo S, Yokote K, Takada A, Maezawa Y, Kobayashi K, Saito Y, et al.: Etidronate ameliorates painful soft-tissue calcification in Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 2038-2039.
- 33) 城野修一: 腎不全における異所性石灰化機序. 腎と透析 2005; 58: 39-43.
- 34) Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E: Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2511-2516.
- 35) 秋澤忠男, 溝渕正英, 根木茂男: 腎不全・透析患者における Ca/P 管理の重要性. 腎と透析 2005; 58: 13-15.
- 36) Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al.: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695-701.
- 37) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Salusky IB, et al.: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-1483.
- 38) 秋葉 隆: カルシウム・リン代謝異常に対する治療の課題と展望. 臨床透析 2003; 19: 7-12.
- 39) Segawa H, Furutani J, Miyamoto K: Pharmacologic intervention for vascular calcification. *Clin Calcium* 2005; 15: 149-154.
- 40) Takeda E, Yamamoto H, Nashiki K, Sato T, Arai H, Taketani Y: Inorganic phosphate homeostasis and the role of dietary phosphorus. *J Cell Mol Med* 2004; 8: 191-200.
- 41) Collins JF, Bai L, Ghishan FK: The SLC20 family of proteins: dual functions as sodium-phosphate cotransporters and viral receptors. *Pflügers Arch* 2004; 447: 647-652.
- 42) Giachelli CM: Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S300-304.
- 43) Steitz SA, Speer MY, Curinga G, Yang HY, Haynes P, Giachelli CM, et al.: Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circ Res* 2001; 89: 1147-1154.
- 44) Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Giachelli CM, et al.: Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: E10-17.
- 45) Giachelli CM, Jono S, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H: Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S34-37.
- 46) Shiraki M, Aoki C, Goto M: Bone and calcium metabolism in Werner's syndrome. *Endocr J* 1998; 45: 505-512.
- 47) Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Nabeshima YI, et al.: Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45-51.
- 48) Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Kuro-o M, et al.: Suppression of aging in mice by the hormone *Klotho*. *Science* 2005; 309: 1829-1833.
- 49) Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Kuro-o M, et al.: Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by *klotho*. *J Biol Chem* 2006; 281: 6120-6123.
- 50) 黒尾 誠: *Klotho* マウス研究の進歩. 日老医誌 2006; 43: 674-681.
- 51) Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK: Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-2138.

V. 參考資料

参考資料 目次

資料 1.	平成 21 年度 ウエルナー症候群全国調査 アンケート送付内容	…47
資料 2.	日本眼科学会雑誌 Vol.113 No.10 (平成 21 年 10 月 10 日号) 掲載記事	…51
資料 3.	日本医事新報 No.4455 (2009 年 9 月 12 日号) 掲載記事	…55
資料 4.	平成 21 年度 ウエルナー症候群全国調査 集計データ	…57
資料 5.	Werner 症候群診断基準(案)	…59
資料 6.	研究の全体像	…63

資料 1. 平成 21 年度 ウエルナー症候群全国調査 アンケート送付内容

2009年9月

診療科 責任者様

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患研究事業
ウエルナー症候群の病態把握と治療指針作成を目的とした全国研究 研究班
研究代表者 横手 幸太郎
(千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学)
ウエルナー症候群 全国疫学調査担当

謹啓

益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患研究事業)「ウエルナー症候群の病態把握と治療指針作成に関する調査研究班」により、本邦におけるウエルナー症候群の実態を把握するために全国疫学調査を実施することとなりました。

ウエルナー症候群は 稀な遺伝的早老症ですが、世界の報告の三分の二が日本人というわが国に頻度が高い疾患です。またわが国には 2000～3000人の患者数が推定されておりますが、近年は十分に現状が把握されておらず、未だ根治療法もありません。今後、患者の生命予後やQOLを改善するために有用な日本発のエビデンスを構築したいと考えております。

つきましては、ご多忙のところ大変に恐縮でございますが、過去5年の貴診療科における該当患者もしくは該当疑い患者の患者数を同封の調査用紙にご記入の上、2009年10月31日までにご返送下さいようお願い致します。同封の封筒もしくは、FAX(043-226-2095)にてご返信下さい。

また、該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、調査用紙の「なし」にマークをつけ、ご返送下さいようお願い申し上げます。

該当するもしくは該当することが疑わしい患者ありの場合には、後日調査個人票の送付を検討しております。あわせてご協力下さいますようお願い申し上げます。

本調査によってウエルナー症候群の診断基準が25年ぶりに改訂され、これまでなかった治療ガイドラインが作成されることにより、皆様の日々の診療に少しでも貢献できるよう班員一同努力して参りますので、何卒ご協力を賜われますよう、よろしく願い申し上げます。

謹白

ウエルナー症候群 全国疫学調査事務局: 〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1
千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学
ウエルナー症候群の病態把握と治療方針作成を目的とした全国研究
担当:竹本稔

電話: 043-222-2092、FAX: 043-226-2095、Email: wernerjapan@gmail.com
ホームページ: <http://www.m.chiba-u.jp/class/clin-cellbiol/werner/index.html>

ウェルナー症候群 全国疫学調査

有病者数全国一次調査用紙

施設名

施設 NO. -

※万全は期しておりますが、施設名・住所等の記載に間違いがございましたら、お手数ではございますが、ご訂正の程よろしくお願ひ申し上げます。

住 所

記載者御氏名: _____

現在通院中の患者の中で
ウェルナー症候群確定患者

0 なし 0 あり (男 例 ; 女 例)

※右詰めでご記入下さい (記入例:5 例 → 05 例)

ウェルナー症候群疑い患者

0 なし 0 あり (男 例 ; 女 例)

※右詰めでご記入下さい (記入例:5 例 → 05 例)

過去に通院されていた患者の中で
ウェルナー症候群確定患者

0 なし 0 あり (男 例 ; 女 例)

※右詰めでご記入下さい (記入例:5 例 → 05 例)

記入上の注意事項

1. ウェルナー症候群疑い患者とは、次の3つの主要徴候 (40歳までには出現)のうち、2つ以上を呈する場合とします。

- ① 早老性外貌 (白髪、禿頭など)
- ② 若年性両側白内障
- ③ 皮膚の萎縮、硬化 (強皮症様の皮膚) または難治性の足底潰瘍形成

2. 貴診療科における過去5年の上記患者に関してご記入下さい。

3. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当患者のない場合でも「なし」にマークをつけ、ご返答下さい。

記入例

良い例	●
悪い例	○
	○

4. 後日、各症例について第2次調査の実施を検討しています。

5. 住所等に誤りがございましたらお手数ですがご訂正をお願い致します。

※マークシートで集計致します、ご協力の程よろしくお願ひ致します。

2009年10月31日までにご返送下さいませようお願ひ致します。

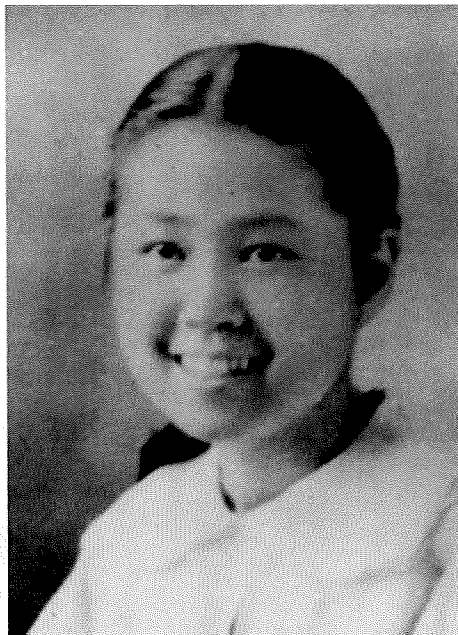
同封の封筒もしくは、FAX(043-226-2095)にてご返信下さい。

A A E 子 あ あ

こんな患者さんはいませんか？

ウェルナー症候群（早老症候群）

- ✓年齢のわりに外見が老けている（白髪、禿頭）
- ✓20歳～30歳代の白内障
- ✓足底部に魚の目やたこができやすく、傷が治りにくい
- ✓声帯の萎縮によるかん高いしわがれ声
- ✓高インスリン血症を伴った糖尿病



15歳



48歳

ウェルナー症候群の特徴

- RecQ 型 DNA ヘリカーゼの変異（常染色体劣性遺伝）
- 20歳代より種々の老化徴候が出現
- 20歳～ 白髪・脱毛
- 30歳～ 両側白内障・糖尿病
- 40歳～ 心筋梗塞・悪性腫瘍
- 平均死亡年齢 46歳
- 悪性腫瘍の合併が多く、非上皮性腫瘍の頻度が高い

参考資料

Werner 症候群の診断の手引き（昭和 59 年、尾形班）

I 主要兆候（10 才以後 40 才まで出現）

1. 早老性外貌（白髪、禿頭など）
2. 白内障
3. 皮膚の萎縮、硬化または潰瘍形成

II その他の徴候と所見

1. 原発性性腺機能低下
2. 低身長及び低体重
3. 音声の異常^{注1)}
4. 骨の変形などの異常^{注2)}
5. 糖同化障害^{注3)}
6. 早期に現れる動脈硬化
7. 尿中ヒアルロン酸増加
8. 血族結婚

III 皮膚繊維芽細胞の分裂能の低下^{注4)}

確実例 I の全てと II の 2 つ以上
I の 2 つと III

疑い例 I の 2 つと II の 2 つ以上

(注)

- 1) 声帯の萎縮により、特有の高調な声になる
- 2) 骨粗鬆症、骨の変形などがあり、特に扁平足が多い。
- 3) ブドウ糖負荷試験で耐糖能の低下をみとめ、インスリンの過剰反応を伴うことが多い。
- 4) 繊維芽細胞の染色体に転座（モザイク）を高頻度に認める。

附記 髄膜腫、線維肉腫、甲状腺腫瘍などを合併することがある。

資料 2. 日本眼科学会雑誌 Vol.113 No.10 (平成 21 年 10 月 10 日号) 掲載記事

ウェルナー症候群全国疫学調査事務局からのお知らせ

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患研究事業)「ウェルナー症候群の病態把握と治療指針作成を目的とした全国研究」では、本邦におけるウェルナー症候群の実態を把握するための全国疫学調査を実施しております。

本年 9 月中旬より、全国 200 床以上の病院の各診療科(眼科、内科、皮膚科、整形外科、形成外科、血管外科)を対象に、郵送による一次アンケート調査を開始しております。アンケート調査終了後には、二次調査の実施も検討しております。

ウェルナー症候群は稀な遺伝的早老症ですが、世界における報告の三分の二が日本人というわが国に頻度が高い疾患です。またわが国には 2,000 人～3,000 人の患者数が推定されておりますが、近年は十分に現状が把握されておらず、未だ根治療法もありません。今後、患者の生命予後や QOL を改善するために有用な日本発のエビデンスを構築したいと考えております。

ウェルナー症候群患者には幾つかの代表的徴候が見られますが、最も早く出現し、感度、特異度の高い臨床症状の一つとして若年性(20～30 代)の白内障があり、本症候群患者は眼症状を主訴に病院を初診される場合が多いと考えられます(別紙「こんな患者はいませんか?」を参照)。

本調査によってウェルナー症候群の診断基準が 25 年ぶりに改訂され、これまでなかった治療ガイドラインが作成されることにより、皆様の日々の診療に少しでも貢献できるよう班員一同努力して参りますので、何卒ご協力を賜りますよう、よろしくごお願い申し上げます。

ウェルナー症候群に関するご質問は、wernerjapan@gmail.com でお受けいたします。

ウェルナー症候群に関する情報や班研究の経過に関しては、下記のホームページに掲載していく予定です。

<http://www.m.chiba-u.jp/class/clin-cellbiol/werner/index.html>

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患研究事業
ウェルナー症候群の病態把握と治療指針作成を目的とした全国研究 研究班
研究代表者 横手幸太郎
千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学(旧第二内科)教授

ウェルナー症候群全国疫学調査事務局：
〒 260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1
千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学
ウェルナー症候群の病態把握と治療指針作成を目的とした全国研究
担当：竹本 稔
TEL 043-222-2092 FAX 043-226-2095
E-mail：wernerjapan@gmail.com

こんな患者さんはいませんか？

ウェルナー症候群（早老症候群）

- ✓ 年齢のわりに外見が老けている（白髪、禿頭）
- ✓ 20～30 代の白内障
- ✓ 足底部に魚の目やたこができやすく、傷が治りにくい
- ✓ 声帯の萎縮によるかん高いしわがれ声
- ✓ 高インスリン血症を伴った糖尿病

※このような症状を全て満たす必要はなく、2～3個の症状がある場合にはウェルナー症候群を疑います。

ウェルナー症候群の特徴

- ・ RecQ 型 DNA ヘリカーゼの変異（常染色体劣性遺伝）
- ・ 20 代より種々の老化徴候が出現
- ・ 20 歳～ 白髪・脱毛
- ・ 30 歳～ 両側白内障・糖尿病
- ・ 40 歳～ 心筋梗塞・悪性腫瘍
- ・ 平均死亡年齢 46 歳
- ・ 悪性腫瘍の合併が多く、非上皮性腫瘍の頻度が高い

参考資料

Werner 症候群の診断の手引き (昭和 59 年、尾形班)

I 主要兆候 (10 歳以後 40 歳まで出現)

1. 早老性外貌 (白髪、禿頭など)
2. 白内障
3. 皮膚の萎縮、硬化または潰瘍形成

II その他の徴候と所見

1. 原発性性腺機能低下
2. 低身長及び低体重
3. 音声の異常 注1)
4. 骨の変形などの異常 注2)
5. 糖同化障害 注3)
6. 早期に現れる動脈硬化
7. 尿中ヒアルロン酸増加
8. 血族結婚

III 皮膚繊維芽細胞の分裂能の低下 注4)

確実例 I の全てと II の 2 つ以上

I の 2 つと III

疑い例 I の 2 つと II の 2 つ以上

(注)

- 1) 声帯の萎縮により、特有の高調な声になる。
- 2) 骨粗鬆症、骨の変形などがあり、特に扁平足が多い。
- 3) ブドウ糖負荷試験で耐糖能の低下をみとめ、インスリンの過剰反応を伴うことが多い。
- 4) 繊維芽細胞の染色体に転座 (モザイク) を高頻度に認める。

附記 髄膜腫、線維肉腫、甲状腺腫瘍などを合併することがある。

資料 3. 日本医事新報 No.4455 (2009 年 9 月 12 日号) 掲載記事