

201128068A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ウエルナー症候群の病態把握、治療指針作成と  
新規治療法の開発を目的とした全国研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学

研究代表者 横手 幸太郎

平成24年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ウエルナー症候群の病態把握、治療指針作成と  
新規治療法の開発を目的とした全国研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学

研究代表者 横手 幸太郎

平成24年3月

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

ウエルナー症候群の病態把握、治療指針作成と  
新規治療法の開発を目的とした全国研究

総括研究報告書

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内科学

分担研究者

五十嵐 雅彦 みゆき会病院  
森 聖二郎 東京都健康長寿医療センター  
葛谷 雅文 名古屋大学大学院医学研究科  
三木 哲郎 愛媛大学大学院プロテオ医学研究センター  
吉本 信也 昭和大学医学部形成外科学  
田中 康仁 奈良県立医科大学整形外科学教室  
嶋本 顕 広島大学大学院医歯薬学総合研究科  
竹本 稔 千葉大学医学部附属病院

研究協力者

谷口 晃 奈良県立医科大学整形外科学教室  
越智 雅之 愛媛大学大学院 加齢制御内科学

(順不同)

## 平成 23 年度 事業経過の概要

平成 23 年

- 4 月 1 日 国立保健医療科学院より、平成23年度厚生労働科学研究費補助金  
金  
(難治性疾患克服研究事業)の交付基準額通知の発行
- 6 月 2 日 国立保健医療科学院より、補助金交付決定通知書の通知が届く
- 6 月 8 日 班員へ研究報告会・患者家族の会開催の通知
- 6 月 15 日 班員へ第 5 回班会議の通知
- 6 月 21 日 研究費補助金入金
- 10 月 7 日 第 5 回班会議 東京ステーションコンファレンス ルーム 402-A  
18:30～20:30
- 11 月 16 日 研究報告会 ポスター作成
- 12 月 16 日 全国 188 箇所 関係機関 ポスター送付

平成 24 年

- 2 月 19 日 研究報告会・患者家族の会 開催 東京国際フォーラム G602 棟  
12:00～20:30

## 目次

I.	総括研究報告書	研究代表者	横手 幸太郎	…	1
II.	分担研究報告書				
1.	遺伝性早老症Werner症候群における糖尿病と悪性腫瘍の関連に関する研究		五十嵐 雅彦	…	11
2.	合併症とその治療法－骨粗鬆症		森 聖二郎	…	15
3.	Werner 症候群における糖代謝異常		葛谷 雅文	…	21
4.	見た目年齢の加齢性頸動脈肥厚に及ぼす影響に関する研究		三木 哲郎	…	29
5.	ウェルナー症候群の皮膚潰瘍治療－難治性肘頭部潰瘍の治療－		吉本 信也	…	31
6.	ウェルナー症候群患者におけるアキレス腱石灰化の特徴と補助診断としての有用性		谷口 晃、田中 康仁	…	36
7.	遺伝子診断検査法		嶋本 顕	…	39
8.	ウェルナー症候群に合併する代謝性疾患と動脈硬化性疾患の特徴に関する研究		竹本 稔	…	44
III.	研究成果一覧表			…	51
IV.	研究成果の刊行物・別刷			…	59
V.	参考資料			…	77

# I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
ウエルナー症候群の病態把握、治療指針作成と新規治療法の開発を目的とした全国研究

ウエルナー症候群 診断基準の改定に関する研究

研究代表者 横手 幸太郎

千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学 教授

#### 研究要旨

Werner 症候群 (WS) は常染色体劣性遺伝形式で発症し、第 8 番染色体上の Rec 型 DNA ヘリケースが原因遺伝子として同定されている。我が国では、昭和 59 年に厚生省ホルモン受容体調査研究班 (班長 尾形悦郎) による実態調査が行われ、診断の手引きが作成されたが、社会的認知度が低く、内容的にもその後の研究の進歩が反映されていなかった。そこで、診断基準の改訂と治療指針作成を行うべく、平成 21 年～23 年度に日本における WS 患者の実情把握調査を施行し、その結果に基づいて今回、26 年振りに WS の診断基準の改定作業を行った。この新しい診断基準を用いることにより、より簡便に、しかも正確に WS を診断することができ、より早期から高率に合併する代謝異常の管理や悪性腫瘍のスクリーニングをすることにより、WS 患者の生命予後や QOL の改善に貢献できることを期待したい。

#### A. 研究目的

1984 年、厚生省ホルモン受容体調査研究班により「ウエルナー症候群 (WS) 診断の手引き」が初めて作成された。その後、我が国では大規模な WS の実態調査が行われず、診断の手引きの改定や十分な普及がされないまま今日に至っている。また「診断の手引き」発表後の 1996 年に WS の原因遺伝子 (DNA ヘリカーゼ: WRN) が同定されたため、これまでの診断基準には遺伝子検査の項目がないなど、近年の臨床・基礎的研究の進歩が我が国の診断基準には反映されていなかった。世界的には、米国ワシントン大学において WS 登録組織を開設し、各国の患者情報を収集、それに基づく診断基準が提案されている。これらの背景を受け、我々は平成 21 年～平成 23 年度に全国疫学調査を通して現在の日本における WS の詳細な臨

床データの収集を実施した。そして、そのデータに基づいて WS の診断基準を改定することを本研究の目的とした。

#### B. 研究方法

1984 年に発表された本疾患の診断の手引きを表 1 に提示する。豊富な臨床症例の解析に基づく優れた診断基準だが、日常診療における使い易さを考えた場合、以下のような問題点があると考えられた。1) 主要徴候に挙げられている早老顔貌、白内障、皮膚の硬化などが主観的かつ非特異的な所見である。2) 「その他の徴候」には「尿中ヒアルロン酸の増加」が含まれているが、その基準値が定められておらず、また WS における特異性が不明である。3) 皮膚線維芽細胞の分裂能の低下といった日常診療においては使用困難な項目が入っていること。4) 現在で

は可能な遺伝子診断に触れていないこと。これらの問題点を解消し、より良い診断基準を作成すべく全国調査を開始した。平成 21 年～平成 23 年度、全国の 200 床以上の病院の診療科に 6921 通の一次アンケート調査を施行し、3164 通 (45.7%) の回答を得た。その結果、新たに 396 症例の WS 患者を把握することができた。396 症例に二次アンケートを実施。そして 185 症例の臨床所見に基づき、これまでの診断基準に用いられてきた徴候に加えて、WS の診療経験に基づいて頻度が高いと考えられた臨床徴候に関して、その陽性率を検討した (表 2)。

### C. 研究結果

今回の調査の結果、早老性顔貌、両側白内障、皮膚の萎縮、鶏眼や胼胝、扁平足、鳥様顔貌などの症状はいずれも WS 確定例の 9 割以上に認められた。従って、主観的ではあるが WS 患者にはほぼ必発の症状であった。一方で、客観的かつ簡便な項目も必要と考え、我々は WS に多く認められるアキレス腱部の石灰化に着目して調査を行った。その結果、単純 X 線撮影にてアキレス腱部の石灰化の有無を調べることができた症例の 76% (92 症例中 70 症例に陽性) にアキレス腱の石灰化が陽性であった。さらに分節型や火焰状の一般的には頻度の低い石灰化様式がみられ、WS に特異性の高い所見であることが明らかとなった。その他の項目の陽性率は表 2 に示すが、特に尿中ヒアルロン酸に関しては 14 例でのみ測定されていたが、その基準値が定められていないため診断的価値は低いと考えられた

### D. 考察

今回の調査結果をもとに新しいウェルナー症候群の診断基準を改訂した (表 3)。改訂にするに至り、それぞれの所見に関して考察を加えながら下記に記す。

#### 1) 主要徴候

主要徴候では、旧診断基準の「早老様顔貌」から、より具体的な「早老性毛髪変化 (白髪、禿頭など)」と記載を変更した。頭髪の変化については毛染めやかつらなどにより白髪や禿頭がマスクされている場合が少ないことから、きちんと病歴をとる必要がある。白内障に関しては、今回の調査にて確定例の 96% で両側性に認められたことから、「両側性白内障」と記載した。皮膚の変化に関しても具体的に、「鶏眼や胼胝等」と記載した。WS では鶏眼や胼胝から難治性潰瘍へと移行する可能性が大きいいため、診断に必要なだけでなく、四肢の病変の範囲や程度を詳細に観察することが治療上も重要となる。アキレス腱の石灰化に関しては感度、特異度ともに高い所見である。アキレス腱の軟部組織レントゲン撮影は、通常の X 線設備を有する通常機関であれば施行可能であり、WS が疑われる場合は積極的に撮影することが推奨される。ただし、患者が若年の場合にはアキレス腱石灰化が陰性または軽微である可能性もあり、判断の難しい場合は整形外科等の専門医によって診断されることが望ましい。鳥様顔貌に関しても 96% と高い陽性率であり、旧診断基準から引き続き主要徴候に記載した。

#### 2) その他の徴候

その他の徴候に関しても陽性率の高い順に並べ替えた。音声の異常に関しては具体的に、「かん高いしわがれ声」と記載した。特



徴的な音声であり、一度聞いておくことが診断に有用と考えられたため、患者の了承を得て、実際の音声を本研究班のホームページ上に掲載している。

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

「骨の変形、異常」は「骨粗鬆症等」と改定した。また悪性腫瘍について旧診断基準では「付記」として記載にとどまるが、WSにおいて合併率が高く、また患者の生命予後にも直接関与するため、「その他の徴候」に加え記載した。WS患者では特徴的な腫瘍性病変が若年から出現するため、WS確定例では定期的な悪性腫瘍のスクリーニングが必要である。両親の血族結婚は4割に認められ、以前の報告に比較すると比率が低下していた。交通手段の発達等により人々の移動が容易になったことが一因になっている可能性がある。早期に現れる動脈硬化に関しては、特に冠動脈疾患や閉塞性動脈硬化症の発症頻度が高率であった。WSでは糖尿病の合併も多く、無症候性心筋虚血の可能性も高いため、WS確定例では積極的かつ定期的な動脈硬化の検査が望ましい。

### 3) 診断方法

今回の調査ではWSと確定された患者185症例の各徴候の陽性率を検討したが、一方、WSではない一般人口における各々の徴候の陽性、陰性率は調べられていない。このため各々の徴候の感度、特異度を算出することはできなかった。そのため、本研究の結果とこれまで実際にWSの診療に携わってきた本研究班員の合意のもとで確定例および疑い例を下記のように定めた。

確定：主要徴候の全て。もしくは3つ以上の主要徴候に加え、遺伝子変異を認めるもの。

疑い：主要徴候の1、2に加えて主要徴候やその他の徴候から2つ以上。

また、付記としてこれまでの診療経験ならびに文献的考察から通常WSには知能低下を認めず、認知機能に関しては年齢相応であることが多いと記載した。知能低下を認める症例は他疾患である可能性が高い。

### 4) 遺伝子検査

今回新たに遺伝子検査の項目を付け加えた。しかしながら現在遺伝子検査を施行できる施設は限られており、WSの診断には必ずしも遺伝子検査を必須としない。

### E. 結論

日常診療において使いやすく、患者の早期診断に役立てることを目的として、最近のWSの全国疫学調査に基づき26年振りにWSの診断基準を改定した。

正確な臨床診断が実施され、患者の予後が改善し、またWSの研究が更に進歩することに本診断基準が貢献することを期待する。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Tamori, Y., Takahashi, T., Nakajima, S., Nishimoto, Y., Ohno, K., Takemoto, M., Yokote, K., Tsutsumi, M. (2011) A case of Werner syndrome with compound heterozygous mutations of WRN

- gene. J Jap Soc Intern Med 100; 1642-1644
2. Okano H, Isono Y, Tanaka H, Ishihara Y, Matsusaki S, Aoki M, Sase T, Saitou T, Mukai S, Nishimura A, Takemoto M, Yokote K. (2011) Primary liver tumor associated with Werner syndrome (adult progeria). Hepatol Res;41:1260-1265.
  3. Takada-Watanabe A, Yokote K., Takemoto M, Fujimoto M, Irisuna H, Honjo S, Futami K, Furuichi Y, Saito Y. (2011) A case of Werner syndrome without metabolic abnormality: Implications for the early pathophysiology. Geriatr Gerontol Int 12,140-146.
  4. Muto T, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tanaka S, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, Yokote, K., Nakaseko C. (2011) Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplantation, *in press*.
  5. Tsurutani Y, Fujimoto M, Takemoto M, Irisuna H, Koshizaka M, Ohnishi S, Ishikawa T, He P, Honjo S, Maezawa Y, Saito Y, Yokote, K. (2011) The roles of transforming growth factor- $\beta$  and Smad3 signaling in adipocyte differentiation and obesity. Biochem Biophys Res Commun. (2011) Biochem Biophys Res Commun. 1;407(1),68-73.
  6. Takeda Y, Nakaseko C, Tanaka H, Takeuchi M, Yui M, Saraya A, Miyagi S, Wang C, Tanaka S, Ohwada C, Sakaida E, Yamaguchi N, Yokote, K., Hennighausen L, Iwama A. Direct activation of STAT5 by ETV6-LYN fusion protein promotes induction of myeloproliferative neoplasm with myelofibrosis. (2011) Br J Haematol. British Journal of Haematology, 153,5,589-598.
  7. Kawaguchi T, Tsukamoto S, Ohwada C, Takeuchi M, Muto T, Tanaka S, Sakai S, Yokote K., Nakaseko C. (2011) Successful treatment with rituximab and donor lymphocyte infusions for fulminant EBV-associated lymphoproliferative disorder that developed 14 years after unrelated BMT. Bone Marrow Transplantation, *in press*.
  8. 正彦、吉岡英征、武城秀明、横手幸太郎 (2011) 市川市基本健康診断受診者血清脂質の検討：non HDLに着目して -市川市基本健康診断の解析 (3) -。千葉医学雑誌、千葉医学会、87、4、151-157.
2. 学会発表
    1. Yokote, K. (2011) (Symposium) Pitavastatin: Eight year of successful lipid management. The European Atherosclerosis Society, June 25,

- gothenburg, sweden.
2. Yokote, K., Shimoyama, T., Mezawa, M., Takemoto, M. (2011) The role of CCN3 in response to vascular injury. 第4回日本CCNファミリー研究会、8月26日、岡山。
  3. Yokote, K. (2011) Studies on normal aging and progeric disorders. Conference on Ageing Societies – a Japanese-Swedish Research Cooperation, September 22, Sweden.
  4. Yokote, K. (2011) (特別講演) ピスバスタチン：8年の臨床経験。第27回メキシコ心臓病学会、11月21日、Puerto Vallarta, Mexico.
  5. 横手幸太郎 (2011) (講演) 早老症と生活習慣病。第56回日本人類遺伝学会 2011年11月12日、幕張。
  6. 正司真弓、竹本稔、石川崇広、小林一貴、藤本昌紀、五十嵐雅彦、葛谷雅文、森聖二郎、三木哲郎、横手幸太郎 アキレス腱の分節型石灰化はウエルナー症候群に特異的である。 2011年9月17日 東京。
  7. 竹本稔、石川崇広、小林一貴、藤本昌紀、五十嵐雅彦、葛谷雅文、森聖二郎、三木哲郎、横手幸太郎 ウエルナー症候群の病態把握、治療指針作成と新規治療法の開発を目的とした全国研究 第53回 日本老年病医学会 2011年6月15～17日、東京。
  8. 横手幸太郎 (2011) (シンポジウム) 早老症から考える生活習慣病のアンチエイジング。第11回日本抗加齢医学会総会、5月27日、京都。
3. 症例・治験・手技
    1. 廣田悠祐、吉田知彦、乗本将輝、横尾英孝、永野秀和、今田映美、橋本直子、鈴木佐和子、間山貴文、陶山佳子、田中知明、仲佐啓詳、龍野一郎、横手幸太郎 (2011) レボチロキシンの経静脈投与を必要とした Multidrug resistance disease の一例。日本内分泌学会雑誌、社団法人 日本内分泌学会、87、38-40。
  - H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
    1. 特許取得  
なし
    2. 実用新案登録  
なし

I	主要徴候 (10才以後 40才まで出現)
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 早老性外貌 (白髪、禿頭など)</li> <li>2. 白内障</li> <li>3. 皮膚の萎縮、硬化または潰瘍形成</li> </ol>
II	その他の徴候と所見
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 原発性性腺機能低下</li> <li>2. 低身長及び低体重</li> <li>3. 音声の異常<sup>注1)</sup></li> <li>4. 骨の変形などの異常<sup>注2)</sup></li> <li>5. 糖同化障害<sup>注3)</sup></li> <li>6. 早期に現れる動脈硬化</li> <li>7. 尿中ヒアルロン酸増加</li> <li>8. 血族結婚</li> </ol>
III	皮膚線維芽細胞の分裂能の低下 <sup>注4)</sup>

表1. ウェルナー症候群の診断の手引き (尾形班)

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、特有の高調性嗄声になる

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) 線維芽細胞の染色体に転座(モザイク)を高頻度に認める。

付記 髄膜腫、線維肉腫、甲状腺腫瘍などを合併することがある。

主要徴候	陽性率 (%)	検査率 (%)
1 早老性顔貌(白髪、禿頭)	98.2	92.1
2 白内障(両側)	100 (96)	55.0
3 皮膚の変化		
皮膚の萎縮	97.5	88.7
潰瘍	87.6	91
鶏眼や胼胝	92.4	74.6
扁平足	90.6	66.1
足の変形	82.1	72.3
その他の徴候		
1 原発性性腺機能低下(子供の有無)	38.1	78.5
2 低身長、低体重	身長 男性 158.3±8.6cm 女性 148.5±8.6cm 体重 男性 45.3±8.3kg 女性 37.7±8.3kg	
3 音声の異常	87.5	85.9
4 鳥様顔貌	95.5	88.1
5 骨の変形などの異常(骨粗鬆症)	65.0 (22.0)	46.9
6 糖代謝異常	62.2 境界型糖尿病 6.5 糖尿病 55.7	84.1
7 脂質代謝異常	47.0 高LDL-C血症 22.7 高TG血症 31.4 低HDL-C血症 7.7	71.6
8 脂肪肝	43.7	49.2
9 高血圧	25.9	77.4
10 早期に現れる動脈硬化		
脳出血	1.1	76.3
脳梗塞	2.7	75.7
狭心症または心筋梗塞	10.3	76.3
閉塞性動脈硬化症	17.3	72.3
11 悪性腫瘍	29.7	81.9
12 血族結婚	43.0	50.8
13 アキレス腱の石灰化	76	51.9
14 尿中ヒアルロン酸	14症例で測定	
15 遺伝子検査	47症例で施行	

表 2. 各臨床所見の陽性率

I	主要徴候 (10才以後 40才まで出現)
1.	早老性毛髪変化 (白髪、禿頭など)
2.	白内障 (両側)
3.	皮膚の萎縮・硬化 (鶏眼や胼胝等)、難治性潰瘍形成
4.	軟部組織の石灰化 (アキレス腱等)
5.	鳥様顔貌
II	その他の徴候と所見
1.	音声の異常 (かん高いしわがれ声)
2.	糖、脂質代謝異常
3.	骨の変形などの異常 (骨粗鬆症等)
4.	非上皮生腫瘍または甲状腺癌
5.	血族結婚
6.	早期に現れる動脈硬化 (狭心症、心筋梗塞等)
7.	原発性性腺機能低下
8.	低身長及び低体重
III	遺伝子変異

表 3. ウェルナー症候群診断基準 2012

診断方法

確定：主要徴候の全て。もしくは3つ以上の主要徴候に加え、遺伝子変異を認めるもの

疑い：主要徴候の1、2に加えて主要徴候やその他の徴候から2つ以上。

## II. 分担研究報告書

遺伝性早老症Werner症候群における糖尿病と悪性腫瘍の関連に関する研究

研究分担者 特定医療法人社団 みゆき会病院 診療部長 五十嵐 雅彦

研究要旨

日本人に多い早老症である Werner 症候群 (WS) では糖尿病と悪性腫瘍をそれぞれ高率に合併する。また近年、糖尿病と悪性腫瘍発症との関連が示唆されている。このよう背景のもと、厚生省難治性疾患克服研究事業の一環として施行された WS の全国疫学調査で把握された 163 症例の臨床所見をもとに WS における糖尿病と悪性腫瘍の発症率との関連を検討した。

A. 研究目的

Werner 症候群 (WS) は、思春期以降発現する代表的な早老症候群の一つであり、常染色体劣性の遺伝性疾患である。WS は、悪性腫瘍や動脈硬化性疾患の併発により 40 代半ばで死亡するケースが多いことが報告されているが、同時に糖尿病の合併率も高いことが明らかにされている。

そこで、本研究では、WS における糖尿病と悪性腫瘍の関連性を検討した。

B. 研究方法

平成 21 年～平成 23 年度、全国の 200 床以上の病院の診療科に 6921 通の一次アンケート調査を施行し、3164 通 (45.7%) の回答を得た。その結果、新たに 396 症例の WS 患者を把握することができた。396 症例に二次アンケートを実施し、悪性腫瘍の有無かつ糖尿病の有無に関して明らかな 161 症例の臨床所見に基づき、WS における糖尿病と悪性腫瘍との関連性について検討を行なった。

C. 研究結果

163 症例の内訳は、男性 80 名、女性 83 名であった。また、年齢別では、62.6%が 50 代、23.3%が 40 代、9.8%が 30 代、1.2%が 20 代、1.8%が 60 代、その他不明であった。163 名を糖尿病の有無で分けると糖尿病 102 名、非糖尿病 61 名であった。また、悪性腫瘍を上皮細胞由来 (癌)、非上皮性腫瘍に分けて検討すると、全体ではそれぞれの罹患率は 11.7%、19.0%であった。

そこで、糖尿病の有無で癌と非上皮性腫瘍の罹患率に差があるかを検討した結果、糖尿病の有無で非上皮系腫瘍の発症に有意差を認めなかった (癌 38.2%、非上皮系腫瘍 26.2%、 $p = 0.058$ 、表 1) が、癌の発生に関して検討したところ、糖尿病患者では有意差をもって癌の罹患率が高いことが明らかとなった (糖尿病患者 15.7%、非糖尿病患者 4.9%、 $p = 0.013$ )。なお、それぞれの腫瘍の内訳は表 1 に示す。

糖尿病治療に対する使用薬剤に関しては、



pioglitazone 10.3%、sulfonylurea 7.6%、インスリン療法 7.0%、 $\alpha$ -glucosidase inhibitor 5.9%、metformin 4.9%であった。しかし、悪性腫瘍と各糖尿病治療薬剤との関連性については、それぞれの数が少なく統計学的な有意差検定をするには至らなかった。

#### D. 考察

最近の疫学調査によると、糖尿病患者においては、肝臓がん、膵がん、大腸がん、膀胱がんの発症リスクが高いことが報告されている[1]。その機序に関しては明らかになっていないが、インスリン抵抗性、血中Insulin like growth factor-1 (IGF-1)の濃度上昇、酸化ストレスが関与する可能性が報告されている[2]。WSに関しては高度のインスリン抵抗性を伴った糖尿病を合併することが報告されており[3]、このインスリン抵抗性と癌発症との関連性が示唆される。

一般的には非上皮性腫瘍の発症率は癌の10分の1と報告されている。しかし、WSにおいてはその比率が1:1と非上皮性腫瘍の発症が上皮性腫瘍に比べ多いことが報告されている[4]。しかし、その比率も今後は変化する可能性が考えられる。その背景として、これまではWSの平均寿命は46歳前後と報告[4]されてきたが、今回の調査において6割以上の患者が50歳代であり、WSの平均寿命は確実に延長していることが明らかとなった。この結果は我々の以前の観察を裏付けるものであり[5]、WS患者の寿命が延長することによってこれまでは稀であった癌の種類も変化していくことが予想される。我々も、以前にWSには非常に稀とされる肺

癌を発症した52歳の糖尿病合併WSを報告した[6]。その結果も踏まえ、非上皮性腫瘍に関しては発症に年齢との相関を認めてはいないが、本研究により癌に関してはWSにおいても糖尿病と年齢がリスク因子のひとつとなっている可能性が示唆された。

#### E. 結論

今回の研究によってWSにおいて糖尿病と癌との発症に関連があることが示唆された。今後は、WS患者の経過を観察する際には、特に糖尿病を合併した場合は非上皮系腫瘍のみならず、上皮性を含む癌のスクリーニング検査も臨床的に重要であることが明らかとなった。

#### 参考文献

- [1] M. Inoue, M. Iwasaki, T. Otani, S. Sasazuki, M. Noda, and S. Tsugane, Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 166 (2006) 1871-7.
- [2] D. Simon, and B. Balkau, Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer. *Diabetes Metab* 36 182-91.
- [3] S. Mori, S. Murano, K. Yokote, M. Takemoto, S. Asaumi, A. Take, and Y. Saito, Enhanced intra-abdominal visceral fat accumulation in patients with Werner's syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25 (2001) 292-5.
- [4] M. Goto, Hierarchical deterioration of

body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. Mech Ageing Dev 98 (1997) 239-54.

[5] K. Yokote, and Y. Saito, Extension of the life span in patients with Werner syndrome. J Am Geriatr Soc 56 (2008) 1770-1.

[6] S. Ohnishi, M. Fujimoto, T. Oide, Y. Nakatani, Y. Tsurutani, M. Koshizaka, M. Mezawa, T. Ishikawa, M. Takemoto, and K. Yokote, Primary lung cancer associated with Werner syndrome. Geriatr Gerontol Int 10 319-23.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

表1 ウェルナー症候群に合併する悪性腫瘍の内訳と糖尿病との関連について

		DM (n=102)	Non-DM (n=61)	p-value
Epithelial tumors (cancers)	Thyroid cancer	3 (2.9%) <sup>a</sup>	1 (1.6%) <sup>b</sup>	
	Pharyngeal cancer	1 (1.0%)	0	
	Lung cancer	3 (2.9%)	0	
	Breast cancer	1 (1.0%)	1 (1.6%)	
	Gastric cancer	2 (2.0%)	0	
	Hepatic cancer	2 (2.0%)	0	
	Pancreatic cancer	2 (2.0%)	0	
	Renal cancer	1 (1.0%)	0	
	Bladder cancer	0	1 (1.6%)	
	Colon cancer	1 (1.0%)	0	
	Uterus cancer	1 (1.0%)	0	
		17 (16.6%)	3 (4.9%)	P = 0.013
Non-epithelial tumors	MFH	2 (2.0%)	4 (6.6%)	
	Leiomyosarcoma	1 (1.0%)	1 (1.6%)	
	MPNST	1 (1.0%)	0	
	Osteosarcoma	1 (1.0%)	1 (1.6%)	
	Melanoma	4 (3.9%)	2 (3.3%)	
	Meningioma	3 (2.9%)	3 (4.9%)	
	MDS	3 (2.9%)	1 (1.6%)	
	MM	2 (2.0%)	0	
	Others	5 (4.9%)	1 (1.6%)	
		22 (21.6%)	13 (21.3%)	P = 0.485
Total		39 (38.2%)	16 (26.2%)	P = 0.058

<sup>a</sup>number (ratio among DM), <sup>b</sup> number (ratio among non-DM)

MFH: malignant fibrous histiocytoma, MD: myelodysplastic syndrome, MPNST: malignant peripheral nerve sheath tumor, MM: multiple myeloma, DM: diabetes mellitus

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患研究事業）

分担研究年度終了報告書

－合併症とその治療法－骨粗鬆症

研究分担者 森 聖二郎 東京都健康長寿医療センター臨床研究推進センター部長

研究要旨 ウェルナー症候群ではしばしば骨粗鬆症を合併するが、それは以下の点において通常の加齢に伴う骨粗鬆症とは異なる。

①加齢性骨粗鬆症では好発部位が椎骨ならびに大腿骨頸部などの体幹骨であるが、本症候群では四肢末梢、特に下肢において重症となる傾向がある。

②閉経後骨粗鬆症では骨吸収の亢進が主たる成因であるが、本症候群では骨形成の抑制が成因となって骨粗鬆症を発症すると考えられている。

本症候群に合併する骨粗鬆症の治療法に関しては、現時点では明らかなエビデンスは見当たらないため、通常の骨粗鬆症の治療に準じて行うことが妥当と判断されるが、以下の点を考慮する必要がある。

①ビスフォスホネート製剤は有痛性軟部組織石灰化を改善する可能性がある。

②PTH 製剤を使用する場合は骨肉腫の発生に特段の注意を要する。

A. 研究目的

ウェルナー症候群は代表的な遺伝性早老症候群の一つであり、ヒト加齢に伴う様々な変化と類似した病態を若年期より呈する。その中で骨粗鬆症は、本症候群に見られる特徴的な早期老化兆候の一つとされている。本研究は、「ウェルナー症候群治療ガイドライン－合併症とその治療法－骨粗鬆症」を作成することを目的としている。

B. 研究方法

自験例ならびに報告例をもとに、本症候群における骨粗鬆症の臨床像を詳細に検討した。

（倫理面への配慮）本研究は公表された文献資料を用いており倫理的な問題は発生しない。

C. 研究結果

頻度

本症候群 24 例の臨床的特徴をまとめた村田らの報告<sup>1)</sup>によれば、24 例中 9 例にレントゲン所見として骨粗鬆症が認められたとしている。若年患者では比較的まれだが、40 歳以上の症例ではほぼ全例に骨粗鬆症が認められ、また骨粗鬆症の程度は下肢において重症であったとしている。さらに村田らは同論文の中で、わが国で報告されている本症候群 153 例においては、そのうちの 41%に骨粗鬆症の記載が認められたとしている。

好発部位

一般的に加齢性の骨粗鬆症は脊椎骨や大腿骨頸部などの体幹骨に好発するが、本症