

201128068B

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22~23年度 総合研究報告書

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22～23年度 総合研究報告書

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

総合研究報告書

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  
村野 俊一 JA 栃木厚生連下都賀総合病院  
籠持 淳 獨協医科大学医学部皮膚科学講座  
嶋岡 弥生 獨協医科大学医学部皮膚科学講座  
山本 修一 千葉大学大学院医学研究院 眼科学  
忍足 俊幸 千葉大学大学院医学研究院 眼科学  
渡邊 哲 千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部  
藤本 昌紀 千葉大学医学部附属病院  
小林 一貴 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学  
大西 俊一郎 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学  
岡部 恵見子 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学

(順不同)

## 目次

|  |              |    |
|--|--------------|----|
| I. 総合研究報告書   | 研究代表者 横手 幸太郎 | 1  |
| II. 参考資料   |              |    |
| 1. ウェルナー症候群の診断の手引き(尾形班)  |              | 15 |
| 2. Diagnostic Criteria (International Registry of Werner Syndrome) |              | 15 |
| 3. WS 確定症例の臨床徴候  |              | 16 |
| 4. 新診断基準   |              | 17 |
| 5. ウェルナー治療ガイドライン   |              | 18 |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表  |              | 61 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷り   |              | 65 |
| V. 参考資料  |              | 99 |

# I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患研究事業)

総合研究報告書

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

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) は我が国に多い遺伝性早老症候群であり、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の尾形悦郎班長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。

平成 21 年度にはフィージビリティスタディとして全国 200 床以上の診療科に 6921 通のアンケート調査 (一次調査) を行い、新たに WS 396 症例を把握した。この症例を対象に、本研究では二次アンケート調査を行い、196 症例の詳細な臨床所見を得ることができた。

この臨床所見を解析することにより、WS の代謝性疾患の特徴や動脈硬化性疾患、WS に合併する悪性腫瘍の特徴等も明らかにするとともに、26 年振りに WS の診断基準の改訂作業を行った。さらにこれまでの多くの臨床経験や文献的考察を踏まえて、世界初の診療指針を作成した。WS 患者の患者・家族会の立ち上げ、運営にも携わることができ、医療、医学のみならず WS 患者の社会的サポートにも本研究を通して関与することができた。今後はこれらの知見を広く国内外に広めることにより我が国に頻度が高い WS 患者の生活の質の向上や予後の改善に大きく貢献することが期待される。

研究分担者

五十嵐 雅彦 医療法人社団法人みゆき会病院 診療部長  
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  
葛谷 雅文 名古屋大学大学院医学系研究科 発育・加齢医学講座 教授  
三木 哲郎 愛媛大学大学院 プロテオ医学研究センター 教授  
吉本 信也 昭和大学医学部 形成外科 教授  
嶋本 顕 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授  
田中 康仁 奈良県立医科大学・整形外科 教授  
竹本 稔 千葉大学附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科 助教

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」(参考資料 1) 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、診断の手引きの改訂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（参考資料 2）。平成 21 年度にはフィージビリティスタディとして全国 200 床以上の診療科に 6921 通のアンケート調査（一次調査）を行い、新たに WS 396 症例を把握した。平成 22 年度以降は、WS 396 症例を対象に詳細な臨床データの収集を行った。そして、このデータに基づいて現代の WS の臨床的特徴を把握し、時代に沿った新しい WS 診断基準を作成し、世界初の WS の診療指針を作成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参考資料 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られていないこと。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 年度はフィージビリティスタディとして全国の 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。平成 22 年度は 396 症例に二次アンケートを実施し 196 症例の詳細な臨床所見を得ることができた。そしてこの 196 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。さらに 196 症例の臨床的特徴についても解析した。

## C. 研究結果

### 1 診断基準の改訂

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（参考資料 3）。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なので、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%の症例（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。また分節型や火焰状という一般的には頻度の低い石灰化様式を示すことが分かり、WS に特異度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資料 3 に示すが、特に尿中ヒアルロン酸に関しては 14 例において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。これらの結果を踏まえ、長らく WS 患者の実臨床に携わってきた研究代表者、研究分担者、研究協力者の合意の下、新しい診断基準を作成した（参考資料 4）。主な改訂点は以下の通りである。

- ① 主要項目は WS 患者の 9 割以上に認められる臨床徴候とした。特に客観的指標として、アキレス腱の石灰化を加えた。
- ② その他の項目も陽性率の高い順に記載し、尿中ヒアルロン酸は今回の診断基準からは省いた。
- ③ 悪性腫瘍に関しては旧診断基準では付記として「髄膜腫、線維肉腫、甲状腺腫瘍などを合併することがある」と記載されているが、新診断基準では「その他の徴候と所見」に「非上皮性腫瘍または甲状腺癌」と記載した。さらに（注）として知能低下は通常認めず、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。

## 2 世界初の WS の診療指針作成

これまでの多くの臨床的経験や文献的考察を加え、糖代謝異常、脂質代謝異常、皮膚潰瘍（皮膚科的、外科的、感染管理、疼痛管理）、眼病変、骨粗鬆症に関して各項目でまとめて記載した（参考資料 5）。さらに社会的サポートの一環として遺伝子カウンセリング、患者・家族会に関する情報も記載した。

3 WS 症候群に伴う動脈硬化性疾患や悪性腫瘍の特徴についても今回の調査で明らかになった事項を参考資料 5 に記載した。

## D. 考察

### 1 診療指針の改訂に関して

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（参考資料 4）。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。皮膚の変化についても具体的に、「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。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>)

## 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。

「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、以前の報告と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196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。

## 2 診療指針作成に関して

近年、わが国の個人レベルの医師達の努力により、本疾患に合併する糖尿病や高脂血症、軟部組織石灰化などに対する有効な薬剤や治療法が少しずつ開発されている。

WSは日本人に多いとはいえ、一般的には十分には認知されておらず、また診療指針のない現状ではWSの治療は担当する医師の知識と経験に頼ってきた。そこで医師の経験に関わらず、全国のWS患者が最善かつ最も効率のよい治療を患者が受けられるよう、これまでの多くのWSの診療経験や文献的考察を踏まえて世界初の診療指針を作成した。この診療指針はWebを通してフリーダウンロード可能であり、WSの日常診療の一助になることが期待され、WSのQOLや予後の向上に繋がることが期待される。

## 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の診断基準を改訂した。さらに世界初の診療指針を作成した。今後は今回作成した新診断基準や診療指針を広く国内外に広め、さらにより良いものに改訂してゆくこと、正確な臨床診断がより早期に実施され、患者のQOLや予後が改善することを期待する。

参考資料1 「ウェルナー症候群の診断のてびき」(1984年、厚生省ホルモン受容体調査研究班)

参考資料2 「ウェルナー症候群の診断基準」(米国ワシントン大学)

参考資料3 ウェルナー症候群の臨床所見の陽性率  
臨床的診断群と遺伝子的診断群に分けてその陽性率を記載した。

参考資料4 新しいウェルナー症候群の診断基準

参考資料5 ウェルナー症候群の診断の手引き

F. 健康危険情報  
なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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*.

2. 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.
3. 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.
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 jiroveci pneumonia prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplantation, *in press*.

5. 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
6. 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). *Hepato Res*;41:1260-1265.
7. 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.
8. Ohnishi S, Fujimoto M, Oide T, Nakatani Y, Tsurutani Y, Koshizaka M, Mezawa M, Takemoto M, Yokote, K.(2010) Primary lung cancer associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 10:319-323.
9. Shimoyama, T., Hiraoka, S., Takemoto, M., Koshizaka, M., Tokuyama, H., Tokuyama, T., Watanabe, A., Fujimoto, M., Kawamura, H., Sato, S., Tsurutani, Y., Saito, Y., Perbal, B., Koseki, H., Yokote, K. (2010) CCN3 Inhibits Neointimal Hyperplasia Through Modulation of Smooth Muscle  
Kimura K, Shimano H, Yokote, K., Urashima M, Teramoto T. (2010) Effects of Pitavastatin (LIVALO Tablet) on the Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in Hypercholesterolemic Patients with Chronic Kidney Disease. *J Atheroscler Thromb.* 30:17(6):601-9
10. Ogiwara Y, Mori S, Iwama M, Sawabe M, Takemoto M, Kanazawa N, Furuta K, Fukuda I, Kondo Y, Kimbara Y, Tamura Y, Chiba Y, Araki A, Yokote, K., Maruyama N, Ito H. (2010) Hypoglycemia due to ectopic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with an isolated sarcoidosis of the spleen. *Endocr J.* 57:325-330.
11. Iose S, Misawa S, Sakurai K, Kanai K, Shibuya K, Sekiguchi Y, Nasu S, Noto Y, Fujimaki Y, Yokote, K., Kuwabara S. (2010) Mexiletine suppresses nodal persistent sodium currents in sensory axons of patients with neuropathic pain. *Clin Neurophysiol.* 121:719-724.
12. Suzuki S, Tanaka T, Poyurovsky MV, Nagano H, Mayama T, Ohkubo S, Lokshin M, Hosokawa H, Nakayama T, Suzuki Y, Sugano S, Sato E, Nagao T, Yokote, K., Tatsuno I, Prives C. (2010) Phosphate-activated glutaminase (GLS2), a p53-inducible regulator of

- glutamine metabolism and reactive oxygen species. Proc Natl Acad Sci USA 107:7461-7466.
2. 学会発表
    1. Yokote, K. (2011) (特別講演) Pitavastatin: Eight year of clinical experience in Japan, November 21, Puerto Vallarta, Mexico.
    2. Yokote, K. (2011) Studies on normal aging and progeric disorders. Conference on Ageing Societies – a Japanese-Swedish Research Cooperation, September 22, Sweden.
    3. Yokote, K. (2011) (Symposium) Pitavastatin: Eight year of successful lipid management. The European Atherosclerosis Society, June 25, gothenburg, sweden.
    4. 横手幸太郎 (2011) (招待講演) Statin in treatment of metabolic syndrome. 第 27 回タイ内科学会、4 月 29 日、タイ。
    5. Yokote, K. (2010) Inhibitory effect of CCN3 on arterial neointimal hyperplasia though modulation of smooth muscle cell growth migration. 6<sup>th</sup> INTERNATIONAL CCN WORKSHOP, Oct 22, Northern Ireland.
    6. Yokote, K. (2010) Trends in guidelines overseas. Special symposium: Update for JAS guideline on management of Atherosclerosis. The 42<sup>nd</sup> Annual scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society. July 15, 2010, Gifu.
    7. Fujimoto, M., Yokote, K. (2010) Twist-1: A new negative-feedback regulator of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma co-activator-1. The 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010). March 29, Kyoto.
    8. 横手幸太郎 (2011) Diabetic vascular complications: evidence and perspectives. 第 19 回日本血管生物医学学会学術集会 ランチョンセミナー1、12 月 9 日、東京。
    9. 横手幸太郎 (2011) (教育講演) 女性と生活習慣病。第 26 回日本女性医学学会学術集会、11 月 13 日、神戸。
    10. 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。
    11. 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。
    12. 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。
    13. 横手幸太郎 (2011) (特別講演) 薬物

- 治療の可能性。第 29 回日本肥満症治療学会学術集会、6 月 11 日、京都。
14. 平良暁子、櫻井健一、横尾英孝、横手幸太郎、鈴木義史 (2011) 30 年観察しえた異なる変異をもつインスリン受容体異常症の 2 家系。第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011 年 5 月 19 日～21 日、札幌。
15. 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。
16. 横手幸太郎、竹本稔、田中知明 (2011) (シンポジウム) 脂質代謝異常からみた動脈硬化の発症進展機構、第 28 回日本医学会総会、4 月 8 日、東京。
17. 横手幸太郎 (2011) (講演) 心血管イベント抑制のための脂質管理の重要性～わが国の治療エビデンスから～。第 28 回日本医学会総会、4 月 8 日、東京。
18. 横手幸太郎 (2010) (シンポジスト) 新たな抗肥満薬とその展望。第 31 回日本肥満学会、10 月 2 日、群馬。
19. 横手幸太郎 (2010) (共催教育セミナー) 動脈硬化予防の現状と展望。第 31 回日本肥満学会、10 月 1 日、群馬。
20. 横手幸太郎 (2010) (シンポジスト) 新しい診断基準における合併症の考え方。第 31 回日本肥満学会、10 月 1 日、群馬。
21. 横手幸太郎 (2010) (パネリスト) How can we prevent type2 diabetes in Japan and Chiba. Asian Diabetes Forum in Tokushima 2010、8 月 11 日、徳島。
22. 横手幸太郎 (2010) (特別講演) Approaches towards diabetes complications. Asian Diabetes Forum in Tokushima 2010、8 月 11 日、徳島。
23. 横手幸太郎 (2010) (シンポジスト) 老化研究・早老症。第 4 回日本老年医学会老年医学サマーセミナー、8 月 5 日、長野。
24. 横手幸太郎 (2010) (特別講演) 日本におけるスタチン治療のエビデンス。第 42 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、7 月 16 日、岐阜。
25. 石川崇弘、竹本稔、藤本昌紀、葛谷雅文、森聖二郎、横手幸太郎 ウェルナー症候群の病態把握、診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 52 回日本老年病医学会学術集会 2010 年 6 月 25 日、神戸。
26. 横手幸太郎 (2010) (シンポジスト) 高脂血症。第 52 回日本老年医学会学術集会、6 月 24 日、神戸。
27. 横手幸太郎 (2010) (特別講演) 脂質異常から見た CKD へのアプローチ。第 53 回日本腎臓学会学術総会ランチョンセミナー6、6 月 16 日、神戸。
- 横手幸太郎 (2010) (シンポジスト) 早老症から学ぶ血管のアンチエイジング。第 10 回日本抗加齢医学会総会、6 月 13 日、京都。
27. 田守義和、高橋哲也、中島進介、西本祐希、大野恭太、竹本稔、横手幸太郎、喜多哲也 WRN 遺伝子に複合型ヘテロ接合体変異を同定したウェルナー症候群の一例 第 191 回日本内科学会近畿地方会 2010 年 6 月 12 日、京都。
28. 横手幸太郎 (2010) (特別講演) 糖尿病・IGT におけるスタチンの役割：臨床的立場から。第 53 回日本糖尿病学会年

次学術集会、ランチョンセミナー25、5月28日、岡山。

29. 横手幸太郎 (2010) (シンポジスト)

30. 我が国における脂質関連大規模臨床試験。第53回日本糖尿病学会年次学術集会、5月28日、岡山。

31. 横手幸太郎 (2010) (教育講演) 実地医家のためのメタボリックシンドローム対策。第102回日本内科学会中国地

方・第42回中国支部生涯教育講演会、5月23日、岡山。

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)          |
|     | 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 <sup>注1)</sup>       |
|     | 4. 骨の変形などの異常 <sup>注2)</sup>   |
|     | 5. 糖同化障害 <sup>注3)</sup>       |
|     | 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 |         |
| 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              | 84.1    |
| 7 脂質代謝異常           | 47.0              | 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. 參考資料

## ウエルナー症候群の診断の手引き(尾形班)

- |                                  |  |
|----------------------------------|--|
| I 主要徴候 (10才以後 40才まで出現)           | 確実例 Iの全てとIIの2つ以上                           |
| 1. 早老性外貌 (白髪、禿頭など)               | Iの2つとIII                                   |
| 2. 白内障                           |  |
| 3. 皮膚の萎縮、硬化または潰瘍形成               | 疑い例 Iの2つとIIの2つ以上                           |
| II その他の徴候と所見                     | (注)  |
| 1. 原発性性腺機能低下                     | 1) 声帯の萎縮により、特有の高調な声になる                     |
| 2. 低身長及び低体重                      | 2) 骨粗鬆症、骨の変形などがあり、特に偏平足が多い。                |
| 3. 音声の異常 <sup>注1)</sup>          | 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. 骨の変形などの異常 <sup>注2)</sup>      | 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。             |
| 5. 糖同化障害 <sup>注3)</sup>          |  |
| 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 <sup>4)</sup> | 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。             |

参考資料1

## Diagnostic Criteria (International Registry of Werner Syndrome)

### Cardinal signs and symptoms (onset over 10 years old)

1. Cataracts (bilateral)
2. Characteristic dermatological pathology (tight skin, atrophic skin, pigmentary alterations, ulceration, hyperkeratosis, regional subcutaneous atrophy) and characteristic facies ('bird' facies)
3. Short stature
4. Parental consanguinity (3rd cousin or greater) or affected sibling
5. Premature graying and/or thinning of scalp hair
6. Positive 24-hour urinary hyaluronic acid test (when available)

### Further signs and symptoms

1. Diabetes mellitus
2. Hypogonadism (secondary sexual underdevelopment, diminished fertility, testicular or ovarian atrophy)
3. Osteoporosis
4. Osteosclerosis of distal phalanges of fingers and/or toes (x-ray diagnosis)
5. Soft tissue calcification
6. Evidence of premature atherosclerosis (e.g. history of myocardial infarction)
7. Mesenchymal neoplasms, rare neoplasms or multiple neoplasms
8. Voice changes (high-pitched, squeaky, or hoarse voice)
9. Positive 24-hour urinary hyaluronic acid test (when available)
10. Flat feet /**Definite**: All the cardinal signs and two further signs, **Probable**: The first three cardinal signs and any two others, **Possible**: Either cataracts or dermatological alterations and any four others,

**Exclusion**: onset of signs and symptoms before adolescence (except stature, since current data on pre-Adolescent growth patterns are inadequate).

参考資料2

| 徴候               | 遺伝診断症例<br>(n=47) | 臨床診断症例<br>(n=146) |
|------------------|------------------|-------------------|
| 白髪、禿頭            | 97.9%            | 98.2%             |
| 鳥様顔貌             | 93.3%            | 97.2%             |
| 皮膚の萎縮            | 93.2%            | 99%               |
| 皮膚潰瘍             | 86.3%            | 88.5%             |
| 鶏眼や胼胝            | 90.4%            | 92.4%             |
| 扁平足              | 94.6%            | 84.3%             |
| 白内障（両側）          | 97.8 % (86.0%)   | 89.1% (75.5%)     |
| 音声の異常            | 82.2%            | 91.3%             |
| 血族結婚             | 35.3%            | 40.6%             |
| 子供の有無            | 34.4%            | 34.4%             |
| 耐糖能障害            | 22.7%            | 15.1%             |
| 糖尿病              | 55.8%            | 70.5%             |
| 高血圧              | 30.9%            | 37.0%             |
| 脂質異常症            | 85.4%            | 60.7%             |
| LDL-C $\geq$ 140 | 50%              | 43.6%             |
| HDL-C $<$ 40     | 17.2%            | 25.9%             |
| TG $\geq$ 150    | 59.3%            | 55.9%             |
| 脂肪肝              | 50%              | 42.1%             |
| 早期に現れる動脈硬化       |                  |                   |
| 脳出血              | 2.5%             | 1.1%              |
| 脳梗塞              | 2.4%             | 4.4%              |
| 冠動脈疾患            | 11.1             | 16.1%             |
| 閉塞性動脈硬化          | 21.6             | 25.8%             |
| 腫瘍               | 44.4             | 40.2%             |
| 骨粗鬆症             | 60.7             | 66.4%             |
| アキレス腱の石灰化        | 76.5             | 83.6%             |

参考資料 3