

201415096A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

早老症の実態把握と予後改善を目指す  
集学的研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

平成 27 年 3 月

研究代表者 横手 幸太郎

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

# 早老症の実態把握と予後改善を目指す 集学的研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

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

## 目 次

I. 総括研究報告書	1
「ウェルナー症候群の生活機能と重症度分類」	
横手幸太郎(千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学)	
II. 分担研究報告書	
1. 早老症の診断基準策定に向けた臨床研究	15
井原健二(大分大学医学部 小児科学)	
2. Hutchinson-Gilford Progeria 症候群の診断基準策定の検討	23
小崎里華(国立成育医療研究センター 遺伝診療科)	
3. Hutchinson-Gilford 症候群の早期診断の契機としての皮膚所見の重要性について	28
松尾宗明(佐賀大学医学部 小児科)	
4. ウェルナー症候群におけるサルコペニアの有病率	31
葛谷雅文(名古屋大学大学院医学系研究科 地域在宅医療学・老年医学)	
5. 中国地区ウェルナー症候群患者の遺伝子解析に関する研究	34
嶋本顕(広島大学大学院医歯薬保健学研究院 細胞分子生物学研究室)	
6. Werner 症候群のモデルマウスの作出と解析	36
清水孝彦(千葉大学大学院医学研究院 先進加齢医学寄附講座)	
7. 糖尿病多発神経障害における足部運動機能と身体バランスに関する研究	41
田中康仁、富和清訓、谷口晃(奈良県立医科大学 整形外科)	
田中秀和(奈良県立医科大学付属病院 リハビリテーション部)	
8. ウェルナー症候群に合併する脂肪肝に対するアスタキサンチンの効果に関する検討	46
竹本稔(千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学)	
三木哲郎(京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター)	
籾持淳(獨協医科大学 皮膚科学)	
佐藤兼重(千葉大学大学院医学研究院 形成外科学)	
9. Werner 症候群診断基準及び重症度分類について - 症例からの考察 -	55
塚本和久(福島県立医科大学会津医療センター 糖尿病・代謝・腎臓内科学講座)	

10. 早老症の皮膚潰瘍治療薬臨床試験に向けた調査に関する研究.....	60
中神啓徳(大阪大学大学院連合小児発達学研究科 健康発達医学寄附講座)	
11. 症例レジストリ体制の構築と運用.....	64
花岡英紀(千葉大学医学部附属病院 臨床試験部)	
12. ウェルナー症候群の病因遺伝子 WRN の遺伝子多型と骨粗鬆症との関連性について.....	68
森聖二郎(東京都健康長寿医療センター 臨床医研究推進センター)	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	75
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷.....	79

平成 26 年度 早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究 研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	横手幸太郎	千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学講座	教 授
研究分担者	井原 健二	大分大学医学部医学科 小児科学講座	教 授
	小崎 里華	国立成育医療研究センター 生体制御系内科部 遺伝診療科	医 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
	佐藤 兼重	千葉大学大学院医学研究院 形成外科学	教 授
	嶋本 颯	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 細胞分子生物学	准教授
	清水 孝彦	千葉大学大学院医学研究院 先進加齢医学寄附講座	寄附講座教員
	田中 康仁	奈良県立医科大学 整形外科学教室	教 授
	竹本 稔	千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学	准教授
	塚本 和久	福島県立医科大学 会津医療センター 糖尿病・代謝・腎臓内科学講座	教 授
	中神 啓徳	大阪大学 連合小児発達学研究所	寄附講座教授
	籾持 淳	獨協医科大学 皮膚科学	教 授
	花岡 英紀	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部	教 授
	松尾 宗明	佐賀大学医学部 臨床小児科	教 授
	三木 哲郎	京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター	特任教授
	森 聖二郎	東京都健康長寿医療センター 老年医学	部 長
		※五十音順	
研究協力者	五十嵐雅彦	山形市立病院済生館 糖尿病・内分泌内科	科 長
	加藤 英子	公立 陶生病院	小児科部長
	吉本 信也	昭和大学 形成外科学	教 授
		※五十音順	
事務局	竹本 稔	千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学 〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 TEL 043-226-2092 FAX 043-226-2095 e-mail minoru.takemoto@faculty.chiba-u.jp	准教授
経理事務 担当者	岡田 俊英	千葉大学亥鼻地区事務部管理課 TEL 043-226-2496 FAX 043-226-2489 e-mail inohana-kanri@office.chiba-u.jp	係 長

# I. 総括研究報告書

ウェルナー症候群の生活機能と重症度分類

研究代表者 横手 幸太郎 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学講座教授

研究要旨

ウェルナー症候群（Werner syndrome: WS）は代表的な遺伝性早老症である。思春期以降に老化徴候が出現し、がんや動脈硬化のため 40 歳半ばで死亡する常染色体劣性疾患で、日本の推定患者数は約 2,000 名、世界の報告の 6 割が日本人と我が国に多い。原因遺伝子が 1994 年に同定されたが、早老機序は未解明、根治療法も未確立であり、多くの患者が、難治性皮膚潰瘍に伴う、疼痛、下肢切断や悪性腫瘍、糖尿病のため、生命の危機または死を免れても重篤な後遺症に苦しんでいる。

平成 21～25 年度の厚生労働科学研究により、我々は WS の診断基準改定と治療指針を完成した。さらに今回、WS の重症度分類を作成すべく、WS の生活の質（quality of life: QOL）や日常生活活動度（Activity of daily life: ADL）調査を行った。

WS 確定 9 症例に関して健康関連 QOL を SF36 にて評価し、各種臨床パラメーターと QOL、ADL との関連に関して検討した。その結果、WS は SF36 評価尺度の殆どの項目で国民標準値を下回っていた。特に「体の痛み」は QOL のみならず ADL の低下にも関連していた。

本年度の研究成果とこれまでの WS の診療経験に基づいて世界初の WS の重症度を作成した。今後も WS の診断基準改定、治療指針、重症度分類をもって我が国に多い WS 患者の福音とすべく研究をすすめてゆきたい。

A. 研究目的

ウェルナー症候群（Werner syndrome: WS）は早老症の代表的疾患である（1）。最初に現れる臨床所見は思春期成長スパートの欠如であり、その後、皮膚の萎縮、硬化、部分的な皮下脂肪の喪失、白髪や禿頭などの毛髪の変化、白内障などの老化徴候が出現し、糖尿病、動脈硬化、悪性腫瘍などを高率に合併する（2）。特に足、足趾、足底、踵部、膝、肘頭部に高率に合併する難治性皮膚潰瘍は疼痛などのため著しく患者の QOL や ADL を低下させると考えられる。そこで、今回我々は WS の QOL や ADL を客観的に評価し、それぞれに影響

を与える要因に関して検討を行った。

B. 研究方法

【対象】千葉大学医学部附属病院 通院中もしくは入院中の WS 患者 11 名（男性 5 名、女性 6 名）を対象とした。その後、QOL や ADL に影響を与えると考えられた管理不良な内分泌疾患の合併例や担癌患者の 2 例は今回の検討からは除外した。

【方法】生活の質（Quality of life: QOL）調査：健康関連 QOL を SF-36（Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey）を

用いて検討した。

日常生活活動度 (Activity of daily life:ADL) 調査: ADL に関してはロコモ度テスト (立ち上がりテスト、2ステップテスト、ロコモ25) と Barthel Index を用いて検討した。

その他の臨床所見としては身長、体重、血圧を測定し、内臓脂肪蓄積は臍高部 CT を用いて、筋肉、脂肪量は全身 DEXA 法 (dual-energy X-ray absorptiometry) にて評価し、さらに採血にて血算、生化学などを測定した。

統計は各臨床所見との相関を t 検定、Pearson 相関分析および回帰分析により検討した。

### C. 研究結果

患者背景を表 1 に示す。全例に遺伝子検査を施行し、ウェルナー症候群診断基準 2012 に基づいて確定診断した。平均年齢は 53 歳、男性 4 名、女性 5 名、平均 BMI 16.8kg/m<sup>2</sup>。

図 1、2 には SF-36 を用いて評価した QOL の結果をしめす。SF-36 は健康関連 QOL (HRQOL: Health Related Quality of Life) を測定するための包括的尺度であり、身体機能 (PF)、日常役割機能 (身体) (RP)、体の痛み (BP)、全体的健康感 (GH)、活力 (VT)、社会生活機能 (SF)、日常役割機能 (精神) (RE)、心の健康 (MH) の 8 つの健康概念を測定するための 36 の質問項目から成り立つ。この 8 項目を用いて身体的サマリースコア (Physical Component Summary: PCS)、精神的サマリースコア (Mental Component Summary: MCS)、社会的サマリースコア (Role/social Component Summary: RCS) を求めることができる。さらに、日本国民標準偏差値を 50 とした国民標準値に基づいた得点を評価できる。WS 患者の HRQOL を検討した結果、殆どの項目で国民標準値を下回っていた。その中でも平均値で評価すると身体機能 (PF) が最も低く、心の健康 (MH) は国民標準値に一番近い値で

あった。それぞれの症例における 8 項目の分布を図 2 に示す。男女別にすると、男性は女性に比し QOL が全般的に低く、日常役割機能 (身体) (RP)、体の痛み (BP)、全体的健康感 (GH)、活力 (VT)、日常役割機能 (精神) (RE) は有意に低かった (表 2)。さらに下肢の潰瘍などの疼痛管理のための非ステロイド性解熱鎮痛薬 (NSAIDs) の内服の有無で分けると、NSAIDs 内服者は日常役割機能 (身体) (RP)、社会生活機能 (SF)、日常役割機能 (精神) (RE) で有意に低かった (表 3)。続いて、下肢の切断の有無で分けると、下肢切断により、日常役割機能 (身体) (RP) を下げる傾向があった。

WS では高率に合併する難治性皮膚潰瘍による疼痛などのため著しく患者の QOL を低下させる。そこで体の痛み (BP) と HR-QOL や様々な臨床的パラメーターとの相関を検討した。その結果、予想通りに BP は HR-QOL の全ての項目との有意な相関を認めた。さらに BP と日常の活動度 (Activity of daily life: ADL) との関連を検討した結果、Barthel index との関連は観察されなかったが、ロコモ度 25 とは有意に負の相関が観察され、体の痛みが強いほど ADL が低下することが示された (図 3)。

最後に以上の結果やこれまでの WS 患者の治療経験を基に、ウェルナー症候群の重症度分類を作成した (表 6)。

### D. 考察

WS は思春期以降に発症し、患者の多くが、がんや動脈硬化のため 50 歳半ばまでに死亡する遺伝性早期老化症候群 (早老症) であり、世界の報告の 6 割を日本人が占める。1904 年に眼科医である Otto Werner が学位発表において「強皮症を伴う白内障症例」として 4 人の兄弟例を報告した後 (1)、1934 年に Oppenheimer B. S と Kugel V. S によって “Werner’s syndrome” と命名された。さ



らに 1966 年、Ebstein C. J により 125 症例の疫学や臨床的特徴が報告され、「ヒト老化のモデル疾患：caricature of aging」とたとえられた (2)。

WS の原因遺伝子が 1994 年に同定されたが、早老機序は未解明、根治療法も未確立であり、今も多くの患者が、難治性皮膚潰瘍に伴う下肢切断や悪性腫瘍、糖尿病のため、生命の危機または死を免れても重篤な後遺症に苦しんでいる。平成 21 年度に我々が厚生省難治性疾患研究事業の一環として行った全国アンケート調査では、新たに 396 症例を同定することができた (3)。このアンケート調査結果を踏まえると現在も 2,000 人以上の WS 症例が存在すると推定される。平成 21 年～23 年度の厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業の一環として行われた WS の全国疫学調査や臨床データを基に、WS の診断基準改訂が行った (4)。

今回我々は WS の重症度分類を作成することを目的に WS の健康関連 QOL 調査を施行した。我々が知りえる範囲では、WS の QOL 調査は世界初の試みである。我々は WS 患者の診療ガイドラインも公表しているが (<http://www.m.chiba-u.jp/class/clin-cellbiol/werner/index.html>) (5) (6)、施設毎の治療方針の差による QOL への影響を避けるため、今回の調査は我々の施設に通院もしくは入院している症例のみを対象とした。計 11 症例に対して調査を行ったが、QOL に大きな影響を与えると考えられた骨髄異形成症候群の急性転化症例と副腎不全の症例は今回の解析から省いた。調査結果は我々の予想通りにはほぼ全例において QOL の低下が観察された。特に SF36 の下位尺度のうち「体の痛み:BP」は、他の下位尺度全てと相関が観察され、BP は WS の QOL を低下させている要因としては大きなウェイト占めていると考えられた。また ADL との関連に関する検討では Barthel Index との有意な相関はなかったものの、ロコモ

度 25 とは有意な負の相関を認め、BP は QOL のみならず ADL の低下にも深く関与していることが客観的な指標をもって明らかとなった。

WS 患者の痛みは足、足趾、足底、踵部、膝、肘頭部に高率に合併する難治性皮膚潰瘍に由来する。治療法の一つとして皮弁による再建術など外科的な治療により一定の効果が得られるものの、ADL, QOL の向上のためには不十分であり、早急に新しい治療法の開発が望まれる。現在、大阪大学の中神らが開発した新規創傷修復ペプチド (7) を用いた WS の難治性皮膚潰瘍治療臨床試験が実施中でありその効果が期待される。近年、WS 患者の皮膚線維芽細胞から iPS (induced pluripotent stem cell) 細胞の樹立が報告された (8)。WSiPS 細胞は増殖・複製能を獲得し長期間継代可能であり、分化能も有することが確認され、今後 WS の病因の解明や新しい治療法の確立につながることを期待される。その他、細胞レベルの実験においては、WS 患者から樹立された繊維芽細胞ではストレス応答 MAPK 経路である p38 が活性化し、p38 MAPK の阻害が細胞老化を抑制することが報告されることから、p38 MAPK 抑制剤の臨床応用も計画されている。またマウスを用いた実験ではビタミン C が WRN 遺伝子変異マウスの寿命を延長させることも報告され、今後臨床応用の期待がもたれる (9) (10) (11)。

## E. 結論

WS 患者の下肢運動機能の温存は WS 患者の ADL のみならず QOL 向上に重要である。

## 参考文献

- (1) On cataract in conjunction with scleroderma. Otto Werner, doctoral dissertation, 1904, Royal Ophthalmology Clinic, Royal Christian Albrecht University of Kiel. Adv Exp Med Biol

190:1-14, 1985.

(2) Epstein CJ et al.: Werner's syndrome a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine (Baltimore)* 45:177-221, 1966.

(3) 平成21年度 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

(4) 平成22～23 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 ウェ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

(5) Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, Yoshimoto S, Shimamoto A, Igarashi M, Tanaka Y, Miki T, Yokote K. Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;2:475-481

(6) 横手幸太郎、竹本稔。早老症Werner症候群の診療ガイドライン。日本老年医学会雑誌2013;50:417-427

(7) Tomioka H et al.: Novel anti-microbial peptide SR-0379 accelerates wound healing via the PI3 kinase/Akt/mTOR pathway. *PLoS One* 9:e92597, 2014.

(8) Shimamoto A et al.: Reprogramming suppresses premature senescence phenotypes of Werner syndrome cells and maintains chromosomal stability over long-term culture. *PLoS One* 9:e112900, 2014.

(9) T. Davis, M.A. Bachler, F.S. Wyllie, M.C. Bagley, and D. Kipling, Evaluating the role of p38 MAP kinase in growth of Werner syndrome fibroblasts. *Ann N Y Acad Sci* 1197 45-8.

(10) M.C. Bagley, T. Davis, M.J. Rokicki, C.S.

Widdowson, and D. Kipling, Synthesis of the highly selective p38 MAPK inhibitor UR-13756 for possible therapeutic use in Werner syndrome. *Future Med Chem* 2 193-201.

(11) L. Massip, C. Garand, E.R. Paquet, V.C. Cogger, J.N. O'Reilly, L. Tworek, A. Hatherell, C.G. Taylor, E. Thorin, P. Zahradka, D.G. Le Couteur, and M. Lebel, Vitamin C restores healthy aging in a mouse model for Werner syndrome. *FASEB J* 24 158-72.

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Takemoto M, Yamaga M, Furuichi Y, Yokote K. Astaxantin improved non-alcoholic fatty liver disease in Werner syndrome with diabetes. *J Am Geriatr Soc* 2015 in press

2) Hayashi A, Takemoto M, Shoji M, Hattori A, Sugita K, Yokote K. Pioglitazone improves fat tissue distribution and hyperglycemia in a case of Cockayne syndrome with diabetes. *Diabetes Care* 2015 in press

3) Sakamoto K, Kuno K, Takemoto M, He P, Ishikawa T, Onishi S, Ishibashi R, Okabe E, Shoji M, Hattori A, Yamaga M, Kobayashi K, Kawamura H, Tokuyama H, Maezawa Y, Yokote K. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide protects glomerular podocytes from inflammatory injuries. *J Diabetes Res.* 2015;2015:727152.

4) Ishibashi R, Nakamura S, Takemoto M, Mukai C, Yokote K. Helicobacter cinaedi infection in patients with diabetes: a

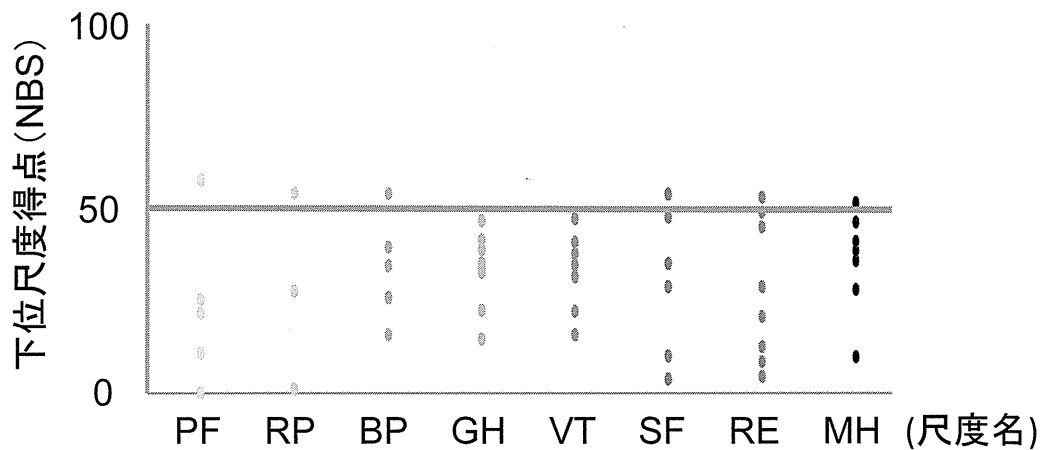
- case report. Springerplus. 2015;4:72.
- 5) Maezawa Y, Takemoto M, Yokote K. Cell biology of diabetic nephropathy: Roles of endothelial cells, tubulointerstitial cells and podocytes. J Diabetes Investig. 2015;6:3-15.
  - 6) Kobayashi K, Yokoh H, Sato Y, Takemoto M, Uchida D, Kanatsuka A, Kuribayashi N, Terano T, Hashimoto N, Sakurai K, Hanaoka H, Ishikawa K, Onishi S, Yokote K. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with alpha-glucosidase inhibitor in Japanese patients with T2DM inadequately controlled on sulfonylurea alone (SUCCESS-2): a multicenter, randomized, open-label, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2014; 16:761-765.
  - 7) Tanaka T, Tahara-Hanaoka S, Nabekura T, Ikeda K, Jiang S, Tsutsumi S, Inagaki T, Magoori K, Higurashi T, Takahashi H, Tachibana K, Tsurutani Y, Raza S, Anai M, Minami T, Wada Y, Yokote K, Doi T, Hamakubo T, Johan A, Frank J G, Nakajima A, Aburatani H, Naito M, Shibuya A, Kodama T, Sakai J. PPAR $\delta$ / $\delta$  activation of CD300a controls intestinal immunity. Scientific Reports, 2014; in press.
  - 8) Ishikawa K, Yokote K. Is obesity an absolute evil? Increase in adipose tissue does not always decrease insulin sensitivity. J Diabetes Investig. 2014; 5(3):278-280.
  - 9) Oshitari T, Kitahashi M, Mizuno S, Baba T, Kubota-Taniai M, Takemoto M, Yokote K, Yamamoto S, Roy S. Werner syndrome with refractory cystoid macular edema and immunohistochemical analysis of WRN proteins in human retinas. BMC Ophthalmol. 14:31,2014
2. 学会発表
    - 1) Yokote, K. (2014) Lipid management in diabetes: potential role of pitavastatin in Asian patients. International Conference on Diabetes and Metabolism 2014 Luncheon symposium 6, Oct.18, Korea.
    - 2) Yokote, K. (2014) Progeroid syndrome as a model of aging-related metabolic disorders. International Conference on Diabetes and Metabolism 2014, Oct 17, Korea.
    - 3) Yokote, K. (2014) (シンポジスト) Statin in Lipid Management of Diabetes: Effect on Dyslipidemia and Beyond. MSDA2014, Sep 14, Kyoto.
    - 4) Yokote, K. (2014) (招待講演) Management of Dyslipidemia for Asian Populations. Dyslipidemia in Asia: Clinical Insights & updates 2014, May 24, Tokyo.
    - 5) Yokote, K. (2014) Therapeutic Strategy for prevention of atherosclerosis in Diabetes. The 18<sup>th</sup> International Vascular Biology Meeting Luncheon Seminar 15, Apr 17, Kyoto.
    - 6) 横手幸太郎 (2014) (講演) 肥満 pandemic 時代の糖尿病合併症予防～外科治療/SGLT2 阻害薬への期待と注意点を含めて～。第 35

回日本肥満学会 イブニングセミナー1、10月24日、宮崎。

- 7) 横手幸太郎 (2014) (シンポジスト) 安全かつ有効な肥満症外来治療の方向性：関連学会合同委員会の活動を踏まえて。第35回日本肥満学会 シンポジウム1、10月24日、宮崎。
- 8) 横手幸太郎 (2014) (講演) スタチン投与の適応を検証する。第46回日本動脈硬化学会総会 学術集会 特別企画、7月11日、東京。
- 9) 横手幸太郎 (2014) (基調講演) 動脈硬化のメカニズム・脳心血管病との関係について。第46回日本動脈硬化学会総会 学術集会、7月11日、東京。
- 10) 横手幸太郎 (2014) (シンポジスト) 日本肥満学会の立場から。第32回日本肥満症治療学会学術集会 特別企画1 減量手術保険適応に対する関連5学会の対応～コンセンサスの形成にむけて～、7月4日、滋賀。
- 11) 横手幸太郎 (2014) (シンポジスト) 脂質異常症と認知症。第56回日本老年医学会学術集会・総会 シンポジウム3-3、6月13日、福岡。
- 12) 横手幸太郎 (2014) (講演) 高齢者における糖尿病治療戦略。第56回日本老年医学会学術集会 ランチョンセミナー7、6月12日、福岡。
- 13) 横手幸太郎 (2014) (教育講演) 糖尿病の脂質管理。第57回日本糖尿病学会年次学術集会、5月24日、大阪。
- 14) 横手幸太郎 (2014) (シンポジスト) 指定発言：疾患別項目セットの策定と方向性-脂質異常症の立場から。第57回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム15-5、5月23日、大阪。

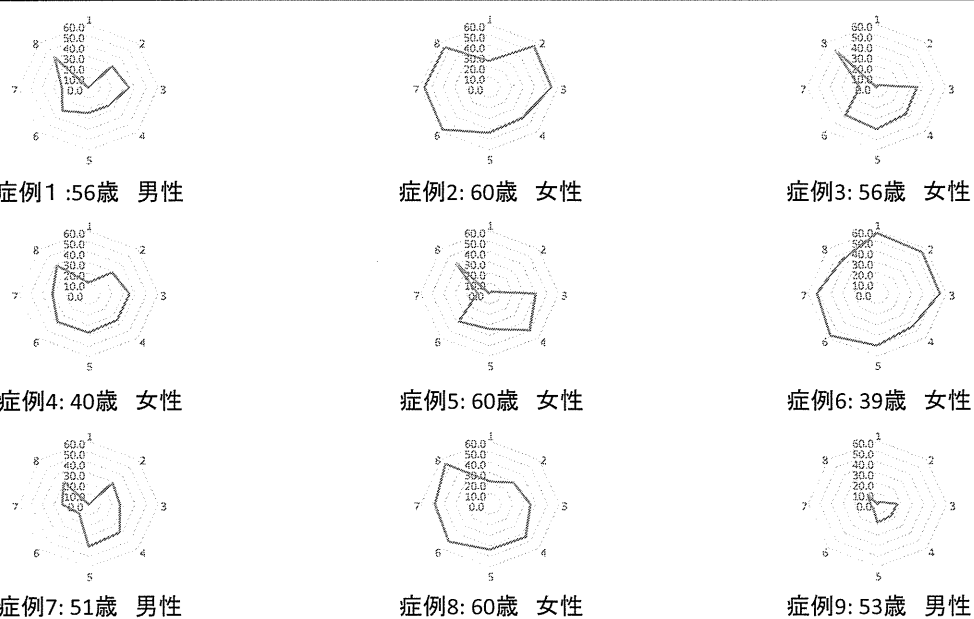
G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
特記すべきことなし。



PF: 身体機能, RP: 日常役割機能 (身体), BP: 体の痛み, GH: 全体の健康感  
 VT: 活力, SF: 社会生活機能, RE: 日常役割機能 (精神), MH: 心の健康

図1



1. PF: 身体機能, 2. RP: 日常役割機能 (身体), 3. BP: 体の痛み, 4. GH: 全体の健康感  
 5. VT: 活力, 6. SF: 社会生活機能, 7. RE: 日常役割機能 (精神), 8. MH: 心の健康

図2

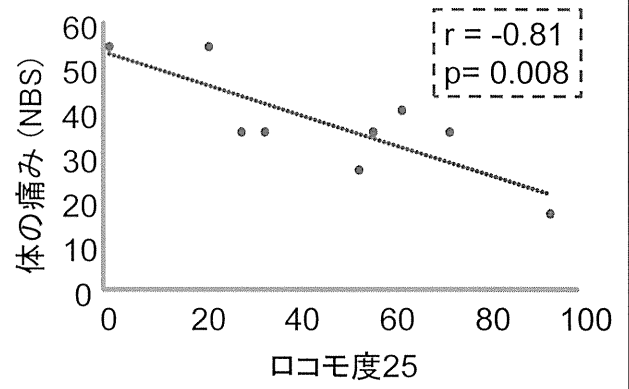
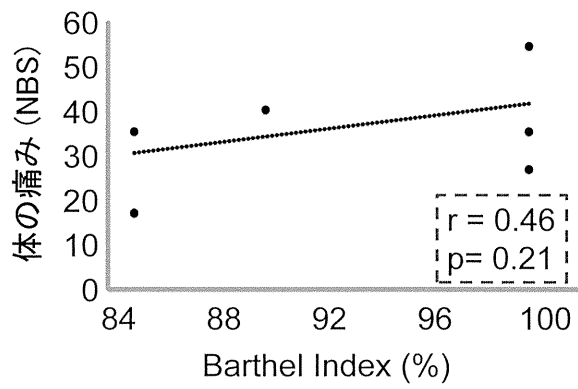


図3

	年齢	性別	遺伝子	身長	体重	BMI	内臓脂肪面積	骨格筋指数	骨密度 (YAM)
1	56	男性	mut6	162.8	51	19.2	118.9	4.5	88
2	60	女性	mut6	148	40.8	18.6	102.8	3.9	83
3	56	女性	mut4/6	148.5	24.9	11.3	125	2.3	71
4	40	男性	mut4/11	167.1	48	17.2	52.47	5.1	128
5	60	女性	mut4	146.4	43	20.1	183	3.4	71
6	39	女性	Exon24	148.6	33.6	15.2	25.6		
7	51	男性	mut4/7	164	51.8	19.3	142	4.2	83
8	60	女性	mut4/?	146.2	35.2	16.5			
9	53	男性	mut4/6	162	35.8	13.6	22.4	3.5	83

表 1 患者背景

	男性 (n=4)	女性 (n=5)	p 値
PF	2.7±5.5	21±23.8	0.321
*RP	22.5±13.3	29.1±26.6	0.021
*BP	28.7±8.7	44±9.8	0.025
*GH	28.5±9.9	43.1±4.8	0.049
*VT	29.8±10.6	42.1±5.8	0.016
SF	21.6±15.3	48±9.8	0.108
*RE	20.7±10.8	36.1±21.9	0.032
MH	30.4±13.4	48.7±6.1	0.233
*PCS	13.4±6.6	21.7±22.4	0.025
MCS	42.3±7.5	57.1±11.1	0.161
RCS	28.1±13	41.5±23.7	0.161

表 2 男女別の HR-QOL

	NSAIDs あり (n=6)	NSAIDs なし (n=3)	p 値
PF	3.6±8.9	31.4±24	0.088
*RP	15.8±14.6	46.9±15.3	0.023
BP	31.7±8.4	48.2±11.1	0.051
GH	34.8±12.3	40.3±4.7	0.183
VT	33.2±10.2	43.4±6.4	0.058
*SF	29.1±17.1	50.6±11.2	0.032
*RE	20.7±14.8	46.4±13.4	0.026
MH	38±15.3	45.6±8.2	0.183
PCS	10±7.1	34.7±18.9	0.072
MCS	52.4±14.5	46.7±3.5	0.196
RCS	26.3±15.7	54.1±14	0.023

表 3 NSAIDs の有無による健康 QOL の相違

	下肢切断あり (n=3)	下肢切断なし (n=6)	p 値
PF	7.2±12.6	15.7±22.9	0.250
RP	11.4±15.4	33.6±20	0.061
BP	29.3±10.6	41.2±11.2	0.094
GH	32.3±14.3	38.8±8.6	0.263
VT	33.8±14	38.1±8.8	0.332
SF	31.2±23.2	38.8±17	0.326
RE	22.8±22	32.5±18	0.275
MH	38.4±23.4	41.5±7.9	0.420
PCS	8.1±9	23.3±17.7	0.065
MCS	52.2±18.7	49.7±9.2	0.420
RCS	28.1±20.5	39.3±20.4	0.240

表 4 下肢の切断の有無による健康 QOL の相違



パラメーター	相関係数	p 値
*RF	0.757*	0.018
*RP	0.719*	0.029
*GH	0.668*	0.049
*VT	0.712*	0.031
*SF	0.908*	0.001
*RE	0.751*	0.020
*MH	0.747*	0.021
BI	0.462	0.211
*ロコモ 25	-0.812*	0.008
*PCS	0.679*	0.044
MCS	0.257	0.504
*RCS	0.753*	0.019
体重	-0.145	0.711
BMI	-0.635	0.066
内臓脂肪面積	0.030	0.944
骨格筋指数	0.051	0.914
年齢	-0.102	0.794
CRP	-0.309	0.457
HbA1c	-0.478	0.193
Cre	0.172	0.657
eGFR	0.064	0.880
LDL-C	-0.074	0.850
HDL-C	-0.336	0.377
TG	0.249	0.517
Alb	0.642	0.062
GOT	-0.497	0.173
GPT	-0.119	0.760
GGT	-0.327	0.390
Hb	0.294	0.443

表 5 体の痛み (BP) と相関する因子

## <重症度分類>

### ウェルナー症候群の重症度分類

- 1 度：皮膚の硬化や萎縮が四肢のいずれかにみられるが、日常生活への影響はまだ極めて軽微。
- 2 度：皮膚の硬化や萎縮が四肢のいずれかにみられるが、まだ障害は軽く、日常生活は多少の不自由はあっても従来通り可能であり、歩行障害はないか、あっても軽微である。
- 3 度：日常生活は自立しているが、皮下の石灰化、皮膚潰瘍<sup>注1)</sup>等による疼痛のために日常生活の制約をうけている。
- 4 度：下肢に強い症状があり、自立歩行は不可能。介助により歩行や外出を行う。日常生活でも部分的介助を要する。
- 5 度：ベッドまたは車椅子の生活でほとんど寝たきり。全面的介助を要する。もしくは悪性腫瘍を発症している。<sup>注4)</sup>

注1) 皮膚潰瘍（治療後瘢痕を含む）：ウェルナー症候群は、四肢末梢における皮膚の硬化・萎縮に伴い、下腿や足部、肘部に皮膚潰瘍を好発する。皮膚の萎縮、線維芽細胞の老化による再生能力の低下や血行障害のため、保存的にも観血的にも治癒の困難な場合が多い。疼痛や関節可動域の低下により、下肢潰瘍は歩行障害をもたらし、肘部潰瘍は食事や洗顔に支障をきたすなど、日常生活動作が著しく制限される。潰瘍部への感染併発により、しばしば四肢切断に至る。

注2) 難治性潰瘍のため四肢切断に至った場合は4度以上に分類される。

注3) なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

注4) ウェルナー症候群では、若年より悪性腫瘍（固形ならびに造血器腫瘍）を高率に発症し、その日常生活活動度と生命予後を左右する。

表6 ウェルナー症候群の重症度分類 2015

## Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

早老症の診断基準策定に向けた臨床研究

研究分担者 井原 健二 大分大学医学部 小児科学 教授

研究要旨

Hutchinson-Gilford 早老症症候群 (HGPS) は遺伝性早老症の中でも最も症状が重篤な疾患である。生後半年～2 年より水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、強皮症を呈し平均寿命は 13 歳と報告されている。全世界でおよそ 150 症例が報告されているが、日本人患者の実情やその臨床的特徴は明らかでない。平成 24, 25 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)) 「早老症の病態解明、診断・治療法の確立と普及を目的とした全国研究」(研究代表者：横手幸太郎)による全国一次、二次アンケート調査結果をもとに三次調査を行い結果を詳細に分析した。さらに国内の学会報告の抄録を調査し、国内の診断確定例数を明確にした。その結果、計 10 例に関する臨床所見を集計することができた。さらに今回の我が国の HGPS 疫学調査結果と欧米からの論文報告を参照し、我が国の HGPS 診断基準(案)策定を試みた。

A. 研究目的

Hutchinson-Gilford 早老症症候群 (HGPS) は遺伝性早老症の中でも最も症状が重篤な疾患である。生後半年～2 年より水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、強皮症を呈するが、精神運動機能や知能は正常である。脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害、性腺機能障害を合併し平均寿命は 13 歳と報告されている。原因は LMNA 遺伝子異常による。近年 G タンパク質のファルネシル化抑制剤治療が期待されており早期診断と早期治療介入が予後の改善に重要な疾患である。HGPS はこれまで全世界でおよそ 150 症例が報告されているが、日本人患者の実情やその臨床的特徴は明らかでない。

超稀少疾患である HGPS について、我が国の患者の実態を把握するため、平成 24, 25 年度厚生労働

科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)) 「早老症の病態解明、診断・治療法の確立と普及を目的とした全国研究」(研究代表者：千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学教授 横手幸太郎)により全国の 200 床以上の病院(1173 施設)の小児科を対象に疫学調査が行われた。一次スクリーニング調査と二次詳細調査の結果、診断確定症例は男性 3 名女性 2 名(不明 1 名)疑い症例は男性 3 名女性 5 名(不明 1 名)の計 15 名であった。15 名中 5 名(男性 2 名女性 3 名)の臨床所見を得た。また死亡 3 名、1 名存命中、1 名不明であった。

今回の研究では、一次、二次調査で報告された患者情報を整理するとともに二次調査未回答と HGPS 診断未確定例(疑い例)について三次調査を行った。さらに文献上の症例報告を加えて臨床情