

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

早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究
分担研究：Werner 症候群の脂質代謝異常および脂肪肝について

研究分担者 塚本 和久 帝京大学医学部内科学講座 教授

研究要旨

文献検索にて抽出された Werner 症候群（WS）119 症例のうち、脂質代謝関連あるいは脂肪肝に関する情報のある 44 症例について検討を行った。脂質異常症合併率は 85%と高率であり、脂質異常症を有する患者の 89~96%に糖代謝異常の合併を認めた。悪性疾患を伴わない患者での脂質異常症のタイプとしては高トリグリセライド(TG)血症が最も高頻度であった(83%)が、高 TG 血症を呈した WS 患者の平均 BMI は 18.4 であり、一般人の場合と異なり肥満症例は存在せず、低体重の症例が 47%を占めていた。また悪性疾患のない WS 症例のうち脂肪肝の記載のあった症例は 10 例であり、そのうち 90%の症例が糖代謝異常および脂質異常症を合併していた。一般人では高 TG 血症と同様に脂肪肝に対しても肥満との関連が強いが、脂肪肝を合併した WS 症例の平均 BMI は 18.7 であり、BMI 上昇を伴わずに異所性（肝臓）に脂肪が蓄積する病態を呈していた。

A. 研究目的

Werner 症候群（以下、WS）は DNA ヘリカーゼの異常により発症するまれな遺伝性疾患である。2012 年に WS の新診断基準が作成されたが、その診断基準にある通り、WS は早老性顔貌や白内障、皮膚硬化・潰瘍などの主要徴候に加え、早期に現れる動脈硬化症もその特徴の一つである。

動脈硬化症は悪性腫瘍と並んで WS 患者の 2 大死因である。動脈硬化症の中では冠動脈疾患と閉塞性動脈硬化症の発症頻度が高く、後者は WS 患者の皮膚潰瘍を難治性とする一因となっている。WS における動脈硬化症の成因は、分子メカニズムは未解明であるものの疾患特異的な早老現象に起因す

るところが大きいと考えられるが、WS に合併しやすい糖代謝異常・脂質代謝異常もその促進因子として作用していると考えられる。そして、このような代謝異常には、脂肪肝 (NAFLD) や内臓脂肪蓄積によるインスリン抵抗性が大きく寄与していると考えられる。また近年、NAFLD あるいは NASH からの肝細胞癌の全肝細胞癌に占める割合が一般人において上昇してきていることが報告されており、WS においてもその対応が重要と考えられる。

本分担研究では、現在までに論文あるいは学会抄録で報告されてきた WS 症例報告を網羅的に収集し、その中に記載されているデータを拾い上げて解析することで、WS

での脂質異常症の合併率や脂質異常症のタイプ、脂肪肝を呈する症例の実態と糖代謝や BMI との関連について、まとめることを目的とした。

B. 研究方法

Medical online および PubMed で検索を行うことで、98 文献 119 症例の WS が拾い上げられた。この中から重複する症例は単一症例にまとめた後、その中から脂質・脂肪肝のいずれかに関する何らかのデータがある症例 44 症例を選択した。これら 44 症例の報告年は、1996 年から 2015 年である（2000 年以前：11 症例、2005 年以前：26 症例）。この 44 症例のうち、悪性疾患を合併している症例は 13 症例、悪性疾患の合併のない症例あるいは記載のない症例は 31 症例であった。明らかに悪性疾患が存在する場合には、栄養状態の悪化や炎症、あるいは悪性疾患自体の直接作用などに伴う代謝の変化を伴う可能性があることを考慮し、悪性疾患の記載のない群（以下、M 無群）と記載のある群（以下 M 有群）に分類して解析を行った。

（倫理面への配慮）

本報告では、既に論文あるいは学会抄録として報告されている症例を用いた。それゆえ患者の同定はできない多数例の解析であり、倫理面では特に問題とされないと考ええる。

C. 研究結果

1. 脂質異常症

① M 無群

解析対象症例の背景は、男性 20 例、女性

11 例、平均年齢 43.6 歳（標準偏差：12.1 歳、最高齢 63 歳、最年少 17 歳）であった。脂質異常症を有する症例は 24 症例、有さない症例は 4 症例（のこり 3 症例は判定不能）であり、脂質異常症保有率は 86%であった。脂質異常症を有する 24 症例のうち 23 症例に糖代謝異常の合併があり（96%）、また明らかに CKD を合併していることを示すデータのある症例は 3 症例であった。24 症例のうち動脈硬化性疾患合併の記載のある症例は 4 症例（17%）だったが、その平均年齢は 41 歳と若年期に動脈硬化性疾患を発症していた。

脂質異常症を有する症例のうち総コレステロール(TC)、HDL コレステロール(HDL-C)、トリグリセライド (TG) のそれぞれの脂質の情報があった症例は 18 症例であり、TC 値または non-HDL-C 値が高値の症例は 14 例、低 HDL-C 血症は 7 例、高 TG 血症は 15 例であった。

TG 値の情報がある 21 症例を高 TG 血症症例（15 例）と正 TG 血症症例（6 例）に群分けして検討すると、それぞれの BMI は 18.4 ± 2.9 、 16.4 ± 1.9 ($p = 0.14$) であり、高 TG 血症では BMI が大きい傾向にあったが有意差はなかった。また、BMI 18.5 未満の低体重に分類される症例は、高 TG 血症症例では 47%（7 症例）、正 TG 血症症例では 83%（5 症例）と、高 TG 血症においても低体重の症例が多かった。

なお、これら症例の中で脂質異常症治療薬使用の記載のあるものは、スタチン使用の 1 症例のみであった。

② M 有群

解析対象症例の背景は、男性 6 例、女性

7例、平均年齢50.4歳（標準偏差：6.4歳、最高齢58歳、最年少37歳）であった。脂質異常症を有する症例は11例、有さない症例は2例であり、脂質異常症保有率は84.6%であった。脂質異常症を有する症例の中で糖代謝異常に関する記載のある9症例のうち8症例に糖代謝異常の合併があり（89%）、また明らかにCKDを合併していることを示すデータのある症例は1症例であった。

脂質異常症を有する症例のうちTC、HDL-C、TGのそれぞれの脂質の情報があった症例は7症例であり、TC値またはnon-HDL-C値が高値の症例は3例、低HDL-C血症は1例、高TG血症は4例であった。

TG値の情報がある7症例を高TG血症症例（4例）と正TG血症症例（3例）に群分けして検討すると、それぞれのBMIは 17.6 ± 2.8 、 16.7 ± 0.2 （ $p = 0.62$ ）と、M無群での検討結果と同様に、高TG血症ではBMIが大きい傾向にあったが有意差は認めなかった。また、BMI 18.5未満の低体重に分類される症例は、高TG血症症例では50%（2症例）、正TG血症症例では100%（3症例）と、低体重の症例がほとんどであった。

これら症例の中で脂質異常症治療薬使用の記載のあるものは、スタチン使用の2症例のみであった。

2. 脂肪肝

① M無群

解析対象31症例中、脂肪肝の記載のあった症例は10症例であった。10症例のBMIは 18.7 ± 2.3 （平均±SD）であり、18.5未満のものは4例（40%）存在した。最大のBMIは22.6であり、22以上の症例は2

症例のみであった。なお、残り21症例に関しては、脂肪肝についての記載がない症例だった。

脂肪肝の記載のある10症例のうち1症例は耐糖能異常も脂質異常症も合併していなかったが、残りの9症例では糖代謝異常・脂質異常症のいずれをも合併していた。このうち、脂質のデータのある6症例に関しては、どの症例でもコレステロールも中性脂肪も上昇するタイプの脂質異常症を呈しており、HDL-Cのデータのある4症例のうち低HDL-Cを呈するものは1症例であった。

② M有群

解析対象13症例のうち、2症例において脂肪肝の記載があった。残りの症例は脂肪肝についての記載のない症例であった。2症例のBMIは19.2と19.3であった。両症例とも脂質異常症の合併があり、糖代謝異常に関する記載のある1症例では糖代謝異常を合併していた。

なお、全44症例のうち40歳男性症例にて肝細胞癌の合併が報告されていた。この症例は非B非Cかつ自己免疫関連肝疾患に関する検査も陰性であることより、非癌部の肝組織の記載はないが、おそらくNAFLDまたはNASHを素地として発症した症例であろうと考えられた。

D. 考察

昨年度の本分担研究者の解析では、同年齢層で比較した場合、一般人での動脈硬化性疾患（冠動脈疾患または脳血管障害）保有率は男性4.5%、女性2.6%であるのに対し、WSでは50%もの患者が動脈硬化性疾患（冠動脈疾患または末梢動脈硬化症）を併発し

ていることを明らかとした。このように WS で動脈硬化性疾患を合併しやすい原因としては、WS での組織の老化の進行が速いという抜本的な異常があることに加え、耐糖能異常・脂質異常症・内臓脂肪肥満といった、一般人における動脈硬化性疾患の危険因子となる病態を合併しやすいことに起因していると考えられる。

さて、昨年度の解析症例のほとんどのデータが 2014 年のものであったのに対し、本年度の解析対象症例は、1996 年から 2015 年（平均の年度：2003.7）の報告から引用してきたものであり、各疾患に対する治療法において現在ほどは選択肢が多くはない時代のものが多いという特徴があり、比較的治療を受けていない状態でのデータを評価できたものとする。

M 無群、M 有群、いずれも脂質異常症を有する者の割合は 85%程度であり、また、脂質異常症を合併する症例では耐糖能異常を 89~96%に合併していた。一般人においては、このような代謝疾患を有する者は肥満を合併している場合がほとんどである。しかし、M 無群、M 有群いずれにおいても、高 TG 血症を呈する症例の BMI は正 TG 血症の症例の BMI よりも大きいものの、BMI が 22 を超える症例は 2 症例（最大 BMI 22.8）のみであり、高 TG 血症であっても 50%の症例は低体重に分類される BMI であった。また、これら脂質異常症を呈する症例の中で脂肪肝に関する記載のある症例はすべて脂肪肝を有しており、おそらく内臓脂肪肥満・異所性脂肪肥満によるインスリン抵抗性が基礎に存在し、脂質異常症・糖代謝異常といった代謝異常を呈しているものと考えられた。

一般人における脂肪肝（非アルコール性

脂肪性肝疾患：NAFLD）の罹患率は 30%程度である。また BMI が高ければ高いほどその有病率は上昇し、BMI が 28 以上では約 85%が NAFLD を合併するのに対し、23 未満での合併率は 10%程度といわれている。昨年度の本研究分担者の解析では、WS での NAFLD 合併率は 44%と高率であり、かつすべての症例が BMI 18 未満（平均 16.7）であることを報告したが、今回の解析でも脂肪肝の記載のある症例のうち 2 症例が BMI 22~23 である以外はすべて 22 未満であった。WS における脂肪肝発症の分子メカニズムはいまだ不明ではあるが、前記のとおり、NAFLD などをベースに代謝疾患が発症していると考えられることから、今後はどのような分子メカニズムが WS での NAFLD 発症に寄与するのか、どのような治療が NAFLD 改善に寄与するのか、の基礎的・臨床的検討が必要と考えられる。また、このように若年者でかつ比較的少ない症例群においても肝細胞癌の発症症例報告されていることより、生活習慣改善が最大の治療法である一般人における NAFLD と異なり、WS では NAFLD に対する治療薬の必要性が示唆された。

E. 結論

今回、文献的に検索された WS 症例の中から、本研究に該当するデータを有する 44 症例の解析を行った。WS での脂質異常症合併率は 85%と高度であり、またこれら脂質異常症を呈する症例での糖代謝異常症合併率は非常に高く、かつすべての症例は低体重~標準体重であった。脂肪肝を合併する症例も低体重~標準体重の症例のみであった。WS は、BMI の上昇なく脂肪肝・脂質異常症・糖代謝異常症を高頻度に合併する疾患であ

ることがあらためて確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし