

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

昨年度ガイドラインを策定し、本年度はそのガイドラインの内容を Update した。Werner 症候群における脂質異常症、脂肪肝に関して、以下のことが明らかとなった。

①脂質異常症合併率は 85%と高率である。脂質異常症のタイプとしては高中性脂肪血症が 76%と最も多く、高 LDL-C/non-HDL-C 血症 68%、低 HDL-C 血症 32%である。②脂質異常症を合併した症例では、高率(90%以上)に糖尿病を合併する。高 TG 血症を呈する症例の平均 BMI は 18.2 であり、肥満を合併せずに糖尿病を発症する。③脂質管理目標値達成率は LDL-C 91%、HDL-C 91%、TG 82%と高い。脂質異常症治療薬としてはストロングスタチンが主として用いられ、管理目標値達成に寄与する。④脂肪肝合併例の平均 BMI は 18.8、最大 BMI は 22.6 であり、83%の症例が標準体重以下である。⑤脂肪肝の指標である肝/脾 CT 値比(LS 比)は、HDL-C と正の相関、TG 値と負の相関を示すが、肝逸脱酵素とは相関を認めない。⑥脂肪肝との関連は明記されていないものの、44 症例中 1 症例の肝細胞癌症例報告がある。

A. 研究目的

動脈硬化症は悪性腫瘍と並んでウェルナー症候群(以下 WS)の 2 大死因である。WS における動脈硬化症としては冠動脈疾患と閉塞性動脈硬化症の頻度が高く、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、疾患特異的な早老現象も寄与すると考えられるが、WS に合併する糖代謝異常・脂質代謝異常もその促進因子として作用している。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関与する。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である。

WS 症例における脂質異常症・脂肪肝の合併頻度は高いといわれており、前回のガイドラインでは自験 15 症例のうち 53%に高コレステロール血症が合併すると記載されている。しかし、これら脂質異常症の頻度、WS における脂質異常症・脂肪肝の特徴について、広範に文献スクリーニングを行って検討したデータはない。そこで、本研究分担では、以前に報告された Werner 症候群患者の症例報告のデータを解析してまとめることとした。

B. 研究方法

1) 1996年から2016年にPubMedおよびMedical Onlineに報告された症例(98文献、119症例)をスクリーニングし、その中から脂質・脂肪肝のいずれかに関する何らかの記載あるいはデータのある44症例(平均年齢45.6歳、男性26例)¹⁻³⁶⁾を選択して解析を行った(2005年以前の報告:26症例)。なお、WSは悪性疾患を合併しやすい症候群であり、悪性疾患を合併した場合に脂質代謝や脂肪肝に影響がある可能性を考慮し、悪性疾患を合併している13症例(平均年齢50.4歳、男性6例)とそれ以外の31症例(悪性疾患合併なし、または記載なし:平均年齢43.6歳、男性20例)に分類しての解析も行った。これらデータは、悪性疾患合併あり:M有群、それ以外:M無群、として文中に記載した。

2) 上記の文献検索での症例報告には治療法が十分に記載されておらず、治療による効果・管理目標値達成率に関する記載もない。また、近年は脂質異常症治療薬の進歩もめざましい。そのような状況を鑑み、千葉大学にて経過観察中の2010年以降の脂質値および脂肪肝に関する詳細なデータが利用可能な12症例(男性5例、女性7例、平均年齢50.1歳、39-60歳)のうち、データ取得時に悪性疾患の合併のない11症例(男性4例、女性7例、平均年齢50.7歳、39-60歳)を対象として治療・治療効果などに関して調査して記載した。さらに、脂肪肝の程度を反映すると考えられている肝/脾CT値比(以下、LS比)のデータのある症例についての検討も行った。なお、文献検索より導かれた結果はSRで示

し、千葉大学の症例検討での結果はCSで示した。

(倫理面への配慮)

本報告の1)の解析では、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ならないと考える。また2)の解析においては、Werner症候群を診療するにあたり必要であるデータを用いての検討を行った。また、患者の特定が不可能とするように解析者には連結不可能な状態でデータが供与され、個人情報の流出を防ぐよう配慮された。

C. 研究結果

以下、近年のガイドライン策定で使われているQ(question)とそれに対するA(answer)での記載を行い、その後には詳述する形式での記載とする。

I. 脂質異常症

Q1. ウェルナー症候群における脂質異常症合併頻度は? 合併する脂質異常症のタイプは?

A1. 脂質異常症合併率は85%と高率である。脂質異常症のタイプとしては高中性脂肪血症が76%と最も多く、高LDL-C/non-HDL-C血症68%、低HDL-C血症32%である。(SR)

44症例のうち、脂質異常症に関する記載のある症例は41例(M有群13例、M無群28例)であり、そのうち35症例85.4%(M有群84.6%、M無群85.7%)に脂質異常症の合併を認めた。脂質データのある症例は25症例であり(M有

群 7 例、M 無群 18 例)、高中性脂肪(TG)血症 76.0%(M 有群 57.1%、M 無群 83.3%)、高 LDL-C/non-HDL-C 血症 68.0%(M 有群 42.9%、M 無群 77.8%)、低 HDL-C 血症 32.0%(M 有群 14.2%、M 無群 38.9%)であった。

Q2. 脂質異常症合併ウェルナー症候群の特徴は？

A2. 高率(90%以上)に糖尿病を合併する。高 TG 血症を呈する症例の平均 BMI は 18.2 であり、肥満を合併せずに発症する。(SR)

脂質異常症合併 35 症例のうち、糖尿病に関する記載のある症例は 33 例であり、その中で糖尿病を合併しているものは 31 症例 93.9%(M 有群 88.9%、M 無群 95.8%)と、非常に高率に糖尿病を合併していた。また、動脈硬化症合併の記載のある症例は 4 症例であったが、その平均年齢は 41 歳と早発性動脈硬化症を示していた。

高 TG 血症 19 症例の平均 BMI は 18.2(M 有群 17.6、M 無群 18.4)、最大 BMI 22.8、最小 BMI 12.49 であり、また BMI 18.5 未満の低体重症例は 9 症例 47.3%(M 有群 7 症例 46.7%、M 無群 2 症例 50%)であった。なお、正 TG 血症 9 症例においては、平均 BMI 16.5、BMI 18.5 未満 8 症例(88.9%)と、有意差はないものの高 TG 血症例よりもさらに“やせ”であった。このように、WS 高 TG 血症例は、正 TG 血症例よりも BMI は高い傾向ではあるものの、肥満との関連が強い一般人高 TG 血症とは異なった特徴を示していた。

Q3. ウェルナー症候群における脂質管理目標値達成率は？有効な薬剤は？

A3. 脂質管理目標値達成率は LDL-C 91%、

HDL-C 91%、TG 82%と高い。脂質異常症治療薬としてはストロングスタチンが主として用いられ、管理目標値達成に寄与する。(CS)

CS 12 症例において、糖尿病合併例は 6 例、耐糖能異常合併例は 1 例、下腿潰瘍合併例は 9 例、閉塞性動脈硬化症(PAD)合併例は 3 例(すべて糖尿病・下腿潰瘍を合併)であり、心筋梗塞の既往のあるものは 0 名であった。2017 年版動脈硬化性疾患予防ガイドライン³⁷⁾のカテゴリー分類で高リスク群に該当する者は 6 名であった。

悪性疾患を合併していない 11 症例のうち、脂質異常症治療薬内服中の患者が 5 例、スタチン非内服でリスクに応じた LDL-C 管理目標値に達していないものが 1 例、HDL-C 40 mg/dL 未満の症例が 1 例、TG 値 150 mg/dL 以上の症例が 2 例、であり、脂質異常症と診断できるもの(いずれかの項目を満たすもの)は 8 症例(73%)であった。スタチン内服中の症例ではすべての症例が LDL-C 管理目標値を達成しており、LDL-C、TG、HDL-C の管理目標値達成率は、LDL-C 91%、TG 82%、HDL-C 91%と、非常に高かった。使用されていた脂質異常症治療薬はすべてストロングスタチン(アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン)であった。

なお、高リスク病態である糖尿病患者の LDL-C 値は 84.5 ± 21.4 mg/dL(最小値 51.0 mg/dL、最大値 105.4 mg/dL)であり、特定健診糖尿病患者³⁸⁾の平均 LDL-C 値(男性 114.0 mg/dL、女性 122.9 mg/dL)よりも良好な管理を達成していた。また、同様に高リスク病態である PAD を有する WS の LDL-C 値は 75.1 ± 23.2 mg/dL(最小値 51.0 mg/dL、最大値 97.4 mg/dL)であり、PAD と同様に高リス

クに分類される脳血管障害既往者の特定健診受診者における値(男性 115.7 mg/dL、女性 123.2 mg/dL)よりも良好な値であった。このように、高リスク病態での脂質管理目標値達成率は 100%であり、特定健診データでの高リスク病態(糖尿病、脳血管障害既往)における LDL-C 管理目標値達成率約 60%³⁸⁾と比べ、WS 高リスク患者では極めて良好な管理が達成されていた。

II. 脂肪肝

Q4. 脂肪肝合併ウェルナー症候群の特徴は？

A4. 平均 BMI 18.8、最大 BMI 22.6 であり、83%の症例が標準体重以下である。(SR)

解析対象 44 症例中、脂肪肝の記載があった症例は 12 症例(M 有群 10 症例、M 無群 2 症例)であり、平均 BMI は 18.8(M 有群 18.7、M 無群 19.3)、BMI 22 以上の症例数は 2 症例(いずれも M 無群)で、最大 BMI は 22.6 であった。一般人における脂肪肝(非アルコール性脂肪性肝疾患:NAFLD)罹患率は 30%程度であるが、肥満に伴いその有病率は上昇し、BMI 別の NAFLD 合併率として、28 以上で約 85%、25-28 で約 60%、23-25 で約 40%、23 未満では 10%程度、と報告されている。それゆえ、“やせ”でも高率に脂肪肝を合併することが WS における脂肪肝の特徴といえる。また、12 症例の脂質異常症合併率 91.6%(M 有群 90.0%、M 無群 100%)、糖代謝異常合併率 90.9%(M 有群 90.0%、M 無群 100%)であり、高率に他の代謝疾患を合併していた。

Q5. 脂肪肝合併症例と非合併症例で、生化学データにおける相違は？

A5. 肝/脾 CT 値比 (LS 比) は、HDL-C と正の相関、TG 値と負の相関を示すが、肝逸脱酵素とは相関を認めない。(CS)

CS において、LS 比の値が揃っており、かつ悪性腫瘍を合併していない 9 症例での解析を示す。9 例のうち脂肪肝合併症例(LS 比 1.0 未満:以下 FL)は 4 例で 44%であった。FL の平均 BMI は 16.7(最大 17.8、最小 15.5)と“やせ”の症例のみであった(非脂肪肝症例(以下非 FL)の平均 BMI 17.1)。各種検査値(LDL-C、HDL-C、non HDL-C、TG、AST、ALT、 γ GTP、ChE、AST/ALT 比)の FL 群と非 FL 群の比較(t 検定)では、HDL-C 値が FL 群 46.0 ± 8.1 mg/dL、非 FL 群 64.6 ± 13.3 mg/dL と、FL 群で有意に低かった($P < 0.05$)。LS 比と各種検査値との相関では、HDL-C 値と正の相関($R^2=0.609$ 、 $p=0.013$)、TG 値と負の相関($R^2=0.509$ 、 $p=0.031$)を示した。

Q6. 肝細胞癌発症症例は存在するか？

A6. 脂肪肝との関連は明記されていないものの、44 症例中 1 症例の肝細胞癌症例報告がある。(SR)

全 44 症例のうち 40 歳男性症例にて肝細胞癌合併の報告²³⁾があった。非癌部の肝組織に関する記載はないため確定的なことは言えないが、B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルス・自己免疫関連肝疾患に関する検査はすべて陰性であり、NAFLD または NASH を素地として発症した症例である可能性は否定できない。

D. 考察

I. 脂質異常症

1966 年の Epstein らの総説³⁹⁾や 1989 年の横

手らの報告⁴⁰⁾にみるように、以前より WS は脂質異常症を合併しやすいことが報告されていたが、近年(1996 年以降)の症例報告を網羅的に拾い上げて 2017 年版動脈硬化性疾患予防ガイドライン³⁷⁾の診断基準に照らし合わせることにより、85%の WS に脂質異常症が合併しており、そのうち 90%以上に糖尿病を合併していること、高 LDL/non-HDL-C 血症・高 TG 血症・低 HDL-C 血症のいずれのタイプもとるが比較的高 TG 血症の者が多いこと、高 TG 血症症例の平均 BMI は 18.2 と肥満を合併することなく発症していること、が確認された。Mori らは男性 3 名、女性 1 名の腹部 CT 画像の検討を行い¹⁴⁾、2 例の男性患者には $>100\text{cm}^2$ の内臓脂肪面積を認めること、他の 2 例においても内臓脂肪面積/皮下脂肪面積比が高いことを報告している。WS において内臓脂肪蓄積が生じる分子メカニズムは不明な点が多いが、内臓脂肪蓄積の結果インスリン抵抗性が増加し、脂質異常症・糖質代謝異常をきたすものと考えられる。高 LDL-C 血症に関しては、横手および Mori らは自験 10 症例のうち 6 症例にアキレス腱肥厚と高コレステロール血症を伴うこと⁴⁰⁾、このうちの 5 症例の検討では LDL 受容体活性が低下していること⁴¹⁾を報告しており、WS 自体に LDL 受容体活性を低下させる何らかの機序が存在することが想定される。疾患特異的に診断前から LDL-C が WS で上昇していると仮定すれば、近年唱えられている累積 LDL-C を考慮すると、WS では家族性高コレステロール血症と同等のリスクを有していると仮定してもよいかと考えられる。

さて、WS の脂質異常症が WS 診断前から存在するかどうかは不明だが、WS のマクロファージが泡沫化されやすいこと⁴²⁾や糖代謝異常・内臓脂肪蓄積などの危険因子が WS では重複す

ることを考慮すると、脂質異常症の積極的かつ十分な管理が望ましい。今回の CS12 症例の検討結果より、ストロングスタチンも用いた集約的治療を行えば脂質値の管理目標値達成は可能であろうことが明らかとなった。また、特定健診での高リスク患者の LDL-C 管理目標値達成率は 60%程度であるのに対し WS では 90%以上であるのは、WS と動脈硬化症の関連を医療サイド・患者サイドともに認識しているゆえ、積極的に治療を行っている結果と考えられる。

II. 脂肪肝

1985 年の Imura らによるわが国 WS102 症例のアンケート調査では、35.4%に軽度の肝機能異常があり、その原因として脂肪肝の存在が示唆されていたが⁴³⁾、今回の CS12 症例での解析から WS の 4 割程度に脂肪肝が合併していることが確認された。また一般の脂肪肝と異なり、SR・CS いずれの解析においても標準体重～やせの状態に脂肪肝を発症しており、かつ脂質異常症・耐糖能異常の合併率が極めて高いことが確認された。この脂肪肝発症には、WS 疾患特異的な機序が関与する可能性があるものの、一般人における脂肪肝発症と同様の内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性による遊離脂肪酸の肝臓への過剰流入によるもの⁴⁴⁾も想定される。

近年、NAFLD、NASH からの肝細胞癌発症が注目されている。SR にて確認された 40 歳の症例は WS に伴う発癌の可能性もあるが、脂肪肝・NASH に伴ったものの可能性も否定はできない。それゆえ、脂肪肝改善のための治療法の確立も必要である。一般人においてはピオグリタゾン^{45) 46)}、ビタミン E⁴⁷⁾、ウルソデオキシコール酸⁴⁸⁾などのエビデンスがあるが、Takemoto らはカロテノイドの一つであるアスタ

キサントレンが脂肪肝を改善させたと報告³⁶⁾しており、また WS モデル動物では Resveratrol の脂肪肝改善効果³³⁾も報告されている。今後の治療薬開発が期待される。

E. 結論

Werner 症候群における脂質異常症に関して、以下のことが明らかとなった。

①脂質異常症合併率は 85%と高率である。脂質異常症のタイプとしては高中性脂肪血症が 76%と最も多く、高 LDL-C/non-HDL-C 血症 68%、低 HDL-C 血症 32%である。②脂質異常症を合併した症例では、高率(90%以上)に糖尿病を合併する。高 TG 血症を呈する症例の平均 BMI は 18.2 であり、肥満を合併せずに糖尿病を発症する。③脂質管理目標値達成率は LDL-C 91%、HDL-C 91%、TG 82%と高い。脂質異常症治療薬としてはストロングスタチンが主として用いられ、管理目標値達成に寄与する。④脂肪肝合併例の平均 BMI は 18.8、最大 BMI は 22.6 であり、83%の症例が標準体重以下である。⑤脂肪肝の指標である肝/脾 CT 値比(LS 比)は、HDL-C と正の相関、TG 値と負の相関を示すが、肝逸脱酵素とは相関を認めない。⑥脂肪肝との関連は明記されていないものの、44 症例中 1 症例の肝細胞癌症例報告がある。

文献

- 1) Mita M, Ishibashi T, Shichishima T, et al. [Myelodysplastic syndrome with multiple chromosome aberrations in a patient with Werner's syndrome]. *Rinsho Ketsueki* 1996; 37: 725-30.
- 2) 長賢治, 田辺靖貴, 田辺恭彦, 他. 心臓死をきたした Werner 症候群の兄妹例. *新潟医学会雑誌* 1996; 110: 186.
- 3) Morita K, Nishigori C, Sasaki MS, et al. Werner's syndrome--chromosome analyses of cultured fibroblasts and mitogen-stimulated lymphocytes. *Br J Dermatol* 1997; 136: 620-3.
- 4) Yamanaka A, Hirai T, Ohtake Y, et al. Lung cancer associated with Werner's syndrome: a case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 415-8.
- 5) 五十嵐美穂子, 椎名豊, 森本浩司, 他. 右冠動脈起始部病変にステントを挿入し、救命し得たウェルナー症候群の 1 症例. *心臓* 1997; 29: 764-9.
- 6) 高野諭, 加藤公則, 和栗暢夫, 他. 5 年間の大動脈弁狭窄症の進行度を観察した Werner 症候群の 1 例. *心臓* 1997; 29: 150-4.
- 7) Okazaki M, Ueda K, Kuriki K. Lateral supramalleolar flap for heel coverage in a patient with Werner's syndrome. *Ann Plast Surg* 1998; 41: 307-10.
- 8) 久保川賢, 生山祥一郎, 酒井浩徳, 他. 悪性黒色腫を合併した Werner 症候群の 1 例. *臨床と研究* 1998; 75: 2641-4.
- 9) Murata K, Hatamochi A, Shinkai H, et al. A case of Werner's syndrome associated with osteosarcoma. *J Dermatol* 1999; 26: 682-6.
- 10) Akiyama K, Takazawa A, Taniyasu N, et al. Revascularization of femoropopliteal artery occlusion in Werner's syndrome. Report of a case and review of surgical literature in

- cardiovascular lesions. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2000; 41: 303-6.
- 11) Kobayashi J, Murano S, Yokote K, et al. Marked decrease in plasma apolipoprotein A-I and high density lipoprotein-cholesterol in a case with Werner syndrome. *Clin Chim Acta* 2000; 293: 63-73.
- 12) Shimura K, Shimazaki C, Okamoto A, et al. [Werner's syndrome associated with acute myelofibrosis]. *Rinsho Ketsueki* 2000; 41: 123-8.
- 13) Tsuji Y, Kusuzaki K, Kanemitsu K, et al. Calcaneal osteosarcoma associated with Werner syndrome. A case report with mutation analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82: 1308-13.
- 14) Mori S, Murano S, Yokote K, et al. Enhanced intra-abdominal visceral fat accumulation in patients with Werner's syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 292-5.
- 15) 佐藤紀, 中林賢一, 一瀬廣道, 他. 腰部交感神経節ブロックが著効したウェルナー症候群の1例. *日本ペインクリニック学会誌* 2001; 8: 44-6.
- 16) Nakayama T, Ochiai T, Takahashi Y, et al. A novel mutation in a patient with Werner's syndrome. *Gerontology* 2002; 48: 215-9.
- 17) Mori H, Tomiyama T, Maeda N, et al. Lack of amyloid plaque formation in the central nervous system of a patient with Werner syndrome. *Neuropathology* 2003; 23: 51-6.
- 18) Murakami M, Tsutsumi S, Tezuka N, et al. Pregnancy complicated by Werner's syndrome. *BJOG* 2003; 110: 635-6.
- 19) 河村治清, 土田弘基, 前澤善朗, 他. 慢性腎不全にて血液透析導入となった Werner 症候群の1例. *日本老年医学会雑誌* 2003; 40: 282-6.
- 20) Sogabe Y, Yasuda M, Yokoyama Y, et al. Genetic analyses of two cases of Werner's syndrome. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 379-82.
- 21) 松谷亮一, 渡邊雄介, 加藤崇, 他. 声帯ポリープを合併した Werner 症候群の一例. *喉頭* 2005; 17: 39-42.
- 22) Ochi M, Igase M, Nagai A, et al. [A case of Werner syndrome with chromosomal abnormality]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 2006; 43: 639-42.
- 23) 下野淳哉, 原武讓二. Werner 症候群に発症した HCC の1症例. *臨床と研究* 2006; 83: 1863-4.
- 24) Hashimoto N, Hatanaka S, Yokote K, et al. A patient with Werner syndrome and adiponectin gene mutation. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 75: 27-9.
- 25) Yamamoto H, Kurebayashi S, Kouhara H, et al. Impacts of long-term treatments with testosterone replacement and pioglitazone on glucose and lipid metabolism in male patients with Werner's syndrome. *Clin Chim Acta* 2007; 379: 167-70.
- 26) 砂倉瑞明, 辻井俊彦, 山内昭正, 他. Werner 症候群に膀胱癌, MFH, 基底細胞癌の3重癌を合併した1例. *泌尿器外科* 2007; 20: 190.
- 27) 谷口泰徳, 浅井宣樹, 下江隆司, 他. 遊

- 離広背筋皮弁移植による膝関節部皮膚軟部組織欠損の治療経験. 和歌山医学 2008; 59: 134-8.
- 28) 和泉春香, 名取一彦, 石原晋, 他. 乳癌と骨髄異形成症候群よりなる重複癌を併発した Werner 症候群の 1 例. 臨牀と研究 2008; 85: 1187-9.
- 29) Hashizume H, Sato K, Takagi H, et al. Werner syndrome as a possible cause of non-alcoholic steatohepatitis. J Clin Pathol 2009; 62: 1043-5.
- 30) Ohnishi S, Fujimoto M, Oide T, et al. Primary lung cancer associated with Werner syndrome. Geriatr Gerontol Int 2010; 10: 319-23.
- 31) 古家美幸, 黒川理永, 藤田直尚, 他. 若年発症糖尿病の治療中に診断された Werner 症候群の 1 例. 日本内分泌学会雑誌 2011; 87: 351.
- 32) Takada-Watanabe A, Yokote K, Takemoto M, et al. A case of Werner syndrome without metabolic abnormality: implications for the early pathophysiology. Geriatr Gerontol Int 2012; 12: 140-6.
- 33) Sasoh M, Tsukitome H, Matsui Y, et al. Bilateral retinal detachment in Werner syndrome. Retin Cases Brief Rep 2014; 8: 92-4.
- 34) Toda N, Ihara K, Takemoto M, et al. Endocrine and metabolic abnormalities in a girl with childhood Werner syndrome: case report. J Am Geriatr Soc 2014; 62: 1404-5.
- 35) 齋藤従道, 下田容子, 多賀谷裕子, 他. インスリン抵抗性を示した 1 型糖尿病を合併したウェルナー症候群の 1 例. 日本内分泌学会雑誌 2014; 90: 345.
- 36) Takemoto M, Yamaga M, Furuichi Y, et al. Astaxanthin Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Werner Syndrome with Diabetes Mellitus. J Am Geriatr Soc 2015; 63: 1271-3.
- 37) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. In: 日本動脈硬化学会 (編). 日本動脈硬化学会 2017
- 38) Hasegawa K, Tsukamoto K, Kunimi M, et al. Control Status of Atherosclerotic Cardiovascular Risk Factors Among Japanese High-Risk Subjects: Analyses of a Japanese Health Check Database from 2008 to 2011. J Atheroscler Thromb 2016; 23: 991-1003.
- 39) Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, et al. 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.
- 40) 横手幸太郎, 森聖二郎, 森崎信尋, 他. Werner 症候群に合併する脂質代謝異常について. 日本老年医学会雑誌 1989; 26: 455-61.
- 41) Mori S, Yokote K, Morisaki N, et al. Inheritable abnormal lipoprotein metabolism in Werner's syndrome similar to familial hypercholesterolaemia. Eur J Clin Invest 1990; 20: 137-42.
- 42) Mori S, Morisaki N, Saito Y, et al. Metabolism of acetylated low density

- lipoproteins by monocyte-derived macrophages from patients with Werner's syndrome. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 644-9.
- 43) Imura H, Nakao Y, Kuzuya H, et al. Clinical, endocrine and metabolic aspects of the Werner syndrome compared with those of normal aging. *Adv Exp Med Biol* 1985; 190: 171-85.
- 44) Murata K, Nakashima H. Clinical and metabolic studies on Werner's syndrome: with special reference to disorders of lipid and liver function. *Adv Exp Med Biol* 1985; 190: 285-304.
- 45) Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-307.
- 46) Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1176-84.
- 47) Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-85.
- 48) Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 52: 472-9.

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