

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

ウェルナー症候群に合併する糖代謝異常の特徴とその治療法に関する研究

研究分担者 竹本 稔 千葉大学大学院医学研究院
内分泌代謝・血液・老年内科学 主任教授

研究要旨

ウェルナー症候群は早老症の代表的疾患である。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する。糖代謝異常も高率に合併し、ウェルナー症候群における代表的な代謝異常である^{1, 2)}。本研究ではウェルナー症候群に合併する糖代謝異常に関する文献システマティックレビューを行い、ウェルナー症候群に合併する糖代謝異常の特徴とその治療法に関して研究を行った。

A. 研究目的

ウェルナー症候群に合併する糖代謝異常に関して文献システマティックレビューを行い、ウェルナーに合併する糖代謝異常の特徴を明らかにするとともにその治療法に関して明らかにすることお本研究の目的とした。

B. 研究方法

1996年から2019年3月までPubMedおよびMedical Onlineに報告された症例をスクリーニングし、その中から糖代謝異常に関する何らかの記載もしくはデータのある症例の解析を行った。

C. 研究結果

以下の3つのクリニカルクエスチョン(CQ)に関して結果を述べる。

CQ1. ウェルナー症候群における糖尿病の合併頻度は？

A1. ウェルナー症候群患者のおよそ55%に糖尿病を合併する。

1966年に発表されたEpsteinの総説によると、ウェルナー症候群と診断された125名のうち、55名(男性28名、女性27名)に糖尿病を認めたと記載がある¹⁾。我が国からは、1984年の厚生省特定疾患ホルモン受容体機構調査研究班(尾形悦郎班)において井村らにより国内のウェルナー症候群患者の調査結果が報告されている。この調査では全国の200床以上の病院に1930通のアンケート調査が施行され、181名の患者が集まり、さらにブドウ糖負荷試験が施行された90例中50例(55.6%)に糖尿病が認められている³⁾。後藤らの1966年から2004年までの文献報告例を調査した報告では70%前後に2型糖尿病もしくは境界型糖尿病を合併するとある⁴⁾。さらに2008年まで文献調査が延長され、年代別に検討した所、ウェルナー症候群における糖尿病の発症率は時代を超えて一定であること、1966年の報告では糖尿病の平均発症年齢は33.7歳、2004年では39.7歳、2008年では39.3歳と、糖尿病の発症年齢が遅れていると報告している⁵⁾。2011年に施行された全国疫学調査では、200床以上の施設に6921通のアンケート調査が施行され、396例の患者が新た

に確認され、196 例の臨床所見が得られた。その結果、55.7%に糖尿病、6.5%に境界型糖尿病の合併が認められた⁶⁾。後藤らが記載しているように、我が国のウェルナー症候群における糖尿病の発症率は1986年の井村らの報告とほぼ同等であった。

全国調査に関しては平成28年度 日本医療研究開発機構研究費(難治性疾患実用化研究事業)「早老症ウェルナー症候群の全国調査と症例登録システム構築によるエビデンスの創生」においても施行されており、最新の糖尿病罹患率と今後比較予定である。

CQ2. 合併する糖尿病のタイプは？

A2. ウェルナー症候群に合併する糖尿病は成因分類では「他の疾患、条件に伴うもの、その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの」に分類され、BMI が少ないにも関わらず、内臓脂肪が蓄積し、インスリン抵抗性が強いことが特徴である。

Epstein はウェルナー症候群に合併する糖尿病の特徴として、多くの患者で血糖値は正常にも関わらず、ブドウ糖負荷試験後に緩徐に血糖値が上昇し高血糖が遷延すること、この高血糖に対するインスリン治療の効果が少ないことを報告している。またウェルナー症候群では四肢は枯れ枝状であり脂肪萎縮が観察されるが、脂肪萎縮は糖尿病の発症に関与しないと記載がある¹⁾。

井村らの報告では53例でブドウ糖負荷試験血中インスリン値が測定されており、33%に基礎インスリン値が $20 \mu\text{U/mL}$ と高インスリン血症を認め、67%にブドウ糖負荷試験の際の頂値が $200 \mu\text{U/mL}$ と過剰反応が観察されるとある。内因性インスリン分泌が低下している例はまれであり、ウェルナー症候群ではインスリン抵抗性が強くと膵 β 細胞からのインスリン分泌は比較的保たれることが示唆されている。またインスリン抵抗性の発症機序として、赤血球表

面のインスリン受容体発現は低下しておらず、培養皮膚繊維芽細胞を用いた検討によりインスリン受容体後の機能異常が関与すると報告されている³⁾。

一般的には糖尿病の発症と肥満(BMIの増加)には相関関係が見出されることが多いが、ほとんどのウェルナー患者ではBMI22を下回る。横手らは糖尿病を合併したウェルナー症候群患者では内臓脂肪蓄積が観察され、血中のアディポネクチン低値、tumor necrosis factor α (TNF- α)や interleukin-6 (IL-6)が増加することを報告している^{7),8)}。最近、一症例報告ではあるが、食事負荷後のグルカゴン分泌異常がウェルナー症候群の糖代謝異常に関与する可能性も示唆されている⁹⁾。また日本人ウェルナー症候群患者の体組成が詳細に検討され、糖尿病群(n=4)は非糖尿病群(n=5)と比較して年齢、性別、骨格筋量に差を認めなかったものの、BMIや内臓脂肪量が優位に多いことも報告されている(表1)¹⁰⁾。つまりウェルナー症候群における糖尿病の発症には四肢の脂肪、骨格筋萎縮は関与せず、内臓脂肪蓄積に伴うインスリン抵抗性が関与すること、一般的には糖尿病の発症には遺伝的背景に加えて、環境要因の変化が深く関与するが、ウェルナー症候群における糖尿病の発症率が一定な事を鑑みるとウェルナー症候群の糖尿病の発症には環境要因よりも遺伝要因の影響が大きい可能性がある。

CQ3. ウェルナー症候群に合併した糖尿病に対する有効な治療法は

A3. ウェルナー症候群の血糖管理にはチアゾリジン誘導体が有効である。

Epsteinの報告にあるように、ウェルナー症候群に合併する糖尿病に対してはインスリン治療の有効性は乏しい。これまでインスリン抵抗性改善薬である、peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ)のアゴニストであるチアゾリジン誘導体の

有効性が数多く報告されている^{7,8,11-18)}。一方、一般的にはチアゾリジン誘導体の骨への影響を危惧する報告や悪性腫瘍発症に関する報告があるも、ウェルナー症候群においてチアゾリジン誘導体と骨、悪性腫瘍発症との関連を示唆する報告はまだなく、今後検討が必要である。その他、少数例の報告ではあるが、ビグアナイド薬¹⁹⁾、DPPIV 阻害剤^{9, 20)}、GLP-1 受容体作動薬²¹⁾の有用性が報告されている。ウェルナー症候群では低身長、低体重に加えて、若年期より骨格筋量の減少が観察される¹⁰⁾。内臓脂肪を増加させず、骨格筋量を落とさないような食事指導が必要と思われるも、ウェルナー症候群に合併する糖尿病に対する食事療法は確立しておらず今後の重要な研究課題の一つである。

D. 考察

ウェルナー症候群ではインスリン抵抗性を伴った糖尿病を高率に合併する。チアゾリジン誘導体には、体重や骨折の増加など、ウェルナー症候群にとって好ましくない作用が知られているため、その長期的な使用にあたっては注意が必要である。また、本症候群に対するチアゾリジン誘導体の使用成績の多くは、我が国でまだビグアナイド薬が十分に普及していなかった年代に報告されている。メトホルミンの作用機序や近年の未公表データを勘案すると、今後、ウェルナー症候群の糖尿病治療や予後改善に本薬が有用な可能性も検討すべきと考えられる。DPP4 阻害剤や GLP-1 受容体作動薬などの新しい糖尿病薬は死亡率、心不全抑制作用、動脈硬化抑制効果などが報告されており、今後、ウェルナー症候群患者の治療に用いられ、の効果を検証する必要がある。さらに基本的な事項として、糖尿病やサルコペニア予防の効果的な食事・運動療法の確立が必要であり、今後の課題の一つである。

参考文献

1. 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* 1966; 45: 177-221.
2. Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, et al. Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. *Geriatr Gerontol Int* 2013;3 : 475-481.
3. 厚生省特定疾患ホルモン受容体機構調査研究班、1984 年、(尾形悦郎班長)
4. Goto M Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. *Mechanisms of ageing and development* 1997; 98: 239-254.
5. Goto M, Ishikawa Y, Sugimoto M, et al. Werner syndrome: a changing pattern of clinical manifestations in Japan (1917~2008). *Bioscience trends* 2013; 7: 13-22.
6. Okabe E, Takemoto M, Onishi S, et al. Incidence and characteristics of metabolic disorders and vascular complications in individuals with Werner syndrome in Japan. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012; 60: 997-998.
7. Yokote K, Hara K, Mori S, et al. Dysadipocytokemia in werner syndrome and its recovery by treatment with pioglitazone. *Diabetes care* 2004; 27: 2562-2563.
8. Honjo S, Yokote K, Fujishiro T, et al. Early amelioration of insulin resistance and reduction of interleukin-6 in Werner syndrome using pioglitazone. *Journal of the American Geriatrics Society* 2008; 56: 173-174.
9. Watanabe K, Kobayashi K, Takemoto M, et al. Sitagliptin improves postprandial hyperglycemia

- by inhibiting glucagon secretion in Werner syndrome with diabetes. *Diabetes care* 2013; 36: e119.
10. Yamaga M, Takemoto M, Shoji M, et al. Werner syndrome: a model for sarcopenia due to accelerated aging. *Aging* 2017; 9: 1738-1744.
11. Takino H, Okuno S, Uotani S, et al. Increased insulin responsiveness after CS-045 treatment in diabetes associated with Werner's syndrome. *Diabetes research and clinical practice* 1994; 24: 167-172.
12. Izumino K, Sakamaki H, Ishibashi M, et al. Troglitazone ameliorates insulin resistance in patients with Werner's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997; 82: 2391-2395.
13. Imano E, Kanda T, Kawamori R, et al. Pioglitazone-reduced insulin resistance in patient with Werner syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1365.
14. Yokote K, Honjo S, Kobayashi K, et al. Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. *Journal of the American Geriatrics Society* 2004; 20: 1582-1583.
15. Hattori S, Kasai M, Namatame T, et al. Pioglitazone treatment of insulin resistance in a patient with Werner's syndrome. *Diabetes care* 2004; 27: 3021-3022.
16. 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. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2007; 379: 167-170.
17. 古家美幸他 *日本内分泌学会雑誌* 2011; 87: 351-351.
18. 齋藤従道他 型糖尿病合併に対するインスリン+Pioglitazone (7.5mg) 併用 *日本内分泌学会雑誌* 2014; 90: 345-345.
19. Yasuda H, Nagata M, Hara K, et al. Biguanide, but not thiazolidinedione, improved insulin resistance in Werner syndrome. *Journal of the American Geriatrics Society* 2010; 58: 181-182.
20. Kitamoto T, Takemoto M, Fujimoto M, et al. Sitagliptin successfully ameliorates glycemic control in Werner syndrome with diabetes. *Diabetes care* 2012; 35: e83.
21. Ide S, Yamamoto M, Takemoto M, et al. Improved Glycemic Control and Vascular Function and Reduction of Abdominal Fat Accumulation with Liraglutide in a Case of Werner Syndrome with Diabetes Mellitus. *Journal of the American Geriatrics Society* 2016 ;64: 687-688.
- F. 研究発表
- 1: Matsumoto N, Ohta Y, Deguchi K, Kishida M, Sato K, Shang J, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Watanabe A, Yokote K, Takemoto M, Oshima J, Abe K. Characteristic Clinical Features of Werner Syndrome with a Novel Compound Heterozygous WRN Mutation c.1720+1G>A Plus c.3139-1G>C. *Intern Med.* 2019 Apr 1;58(7):1033-1036.
- 2: Maezawa Y, Kato H, Takemoto M, Watanabe A, Koshizaka M, Ishikawa T, Sargolzaeiaval F, Kuzuya M, Wakabayashi H, Kusaka T, Yokote K, Oshima J. Biallelic WRN Mutations in Newly Identified Japanese Werner Syndrome Patients.

Mol Syndromol. 2018 Jul;9(4):214-218.

3: Nakagami H, Sugimoto K, Ishikawa T, Fujimoto T, Yamaoka T, Hayashi M, Kiyohara E, Ando H, Terabe Y, Takami Y, Yamamoto K, Takeya Y, Takemoto M, Koshizaka M, Ebihara T, Nakamura A, Nishikawa M, Yao XJ, Hanaoka H, Katayama I, Yokote K, Rakugi H.

Physician-initiated clinical study of limb ulcers treated with a functional peptide, SR-0379: from discovery to a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. NPJ Aging Mech Dis. 2018 Feb 13;4:2.

G. 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

