

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

早老症の医療水準や QOL 向上を目指す集学的研究  
「ウェルナー症候群診断におけるアキレス腱石灰化の有用性」

研究分担者 谷口 晃 奈良県立医科大学 医学部 整形外科学 准教授  
田中 康仁 奈良県立医科大学 医学部 整形外科学 教授

研究要旨

ウェルナー症候群 (WS) 患者では靭帯や腱の非対称性の石灰化が報告されてきたが、中でもアキレス腱に特徴的に石灰化を認めることが多い。非 WS 患者においてもアキレス腱石灰化はまれに認められることがあるが、その頻度や形態の違いは明らかではなかったため調査した。非 WS 患者では発生頻度は 0.88% であり長径 9.7mm~63.2mm の石灰化が 1~4 個存在した。WS 患者の 76.1% においてアキレス腱に石灰化を認め、時にみられる広範囲に濃淡を認める形態は特徴的で火焰様とも表現される。非 WS 患者と明らかにことなる石灰化形態を示すこの所見は WS 診断の一助となりうる。

A. 研究目的

ウェルナー症候群 (WS) 患者では靭帯や腱の非対称性の石灰化が報告されてきたが、メカニズムは不明である<sup>1)</sup>。関節包や腱附着部の石灰化は手、手関節、足、膝及び肘に多発性にみとめられることもある<sup>2)</sup>。アキレス腱に石灰化が生じることもあり<sup>3)</sup>、広範囲で特徴的な形状の石灰化を認めることがある<sup>4)</sup>。過去に異所性石灰化が3分の1に認められたとする報告があったが<sup>5)</sup>、近年では85.3%に認められたとする報告がある<sup>6)</sup>。WS患者の皮膚組織の線維芽細胞では燐酸の取り込みに関与する Na-Pi cotransporter (Pit-1) が上昇している<sup>6)</sup>。単純エックス線によって容易に判定できるアキレス腱の石灰化が、WSに特異的なものであることが判明すれば診断に有用である。よって本研究では WS 患者に見られるアキ

レス腱石灰化の特徴を検討し診断における有用性をクリニカルクエスチョン形式で検討した。

B. 研究方法

(1) 対象

2010 年度に「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」が行った全国二次アンケート調査に回答を得た WS 症例の中で、アキレス腱の石灰化について回答が得られた 92 例と、2004 年~2015 年にかけて奈良県立医科大学整形外科にて足部・足関節の手術を行った非 WS 患者 1853 例 2151 足の単純エックス線を対象とした。

(2) 方法

単純エックス線画像にてアキレス腱石灰化の形態を評価し、さらに発生頻度や大き

さ、個数を計測した。そのうえで「WS 患者のアキレス腱石灰化は非 WS 患者のアキレス腱石灰化と異なるか。」「単純エックス線におけるアキレス腱の石灰化は WS の診断に有用か。」という 2 つのクリニカルクエスチョンに対する回答形式で検討した。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮として、画像サンプルの抽出には患者名が特定できる形での抽出は行わず、別途振り分けた ID 番号にて管理した。患者名と ID 番号の対応は専任の研究者が行い、データファイルが漏出しないよう厳重に管理した。

## C. 研究結果

Q1. WS 患者のアキレス腱石灰化は非 WS 患者のアキレス腱石灰化と異なるか。

A1. WS 患者におけるアキレス腱石灰化は多発性かつ広範囲で濃淡が強く認められ、火焰様とも表現される石灰化様式を示している。この石灰化は非 WS 患者の石灰化とは明らかに異なっている。

アキレス腱の石灰化と混同する恐れのあるアキレス腱踵骨停止部における骨棘は、近年の調査の結果アキレス腱付着部表層における線維軟骨成分のアポトーシスと、その後におこる enchondral ossification によるものであり、アキレス腱の石灰化とは異なることが証明された<sup>7)</sup>。

アキレス腱の腱内石灰化はアキレス腱症やアキレス腱付着部症において認めたとする報告<sup>8)9)</sup>や、アキレス腱断裂の術後に認められたという報告<sup>10)</sup>が散見される。WS 患

者におけるアキレス腱石灰化は多発性かつ広範囲で濃淡が強く認められ、火焰様とも表現される石灰化様式を示している。この石灰化は非 WS 患者の石灰化とは明らかに異なっている。

Q2. 単純 Xp におけるアキレス腱の石灰化は WS の診断に有用か。

A2. WS 患者におけるアキレス腱石灰化の出現頻度は非 WS 患者と大きく乖離しており、アキレス腱実質部での石灰化は WS の診断基準に組み入れることは有用である。

WS 患者のアキレス腱の石灰化は出現頻度や範囲、出現様式に関して非 WS 患者のものとは明らかに異なる。2010 年度に「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」が行った全国二次アンケート調査に回答を得た WS 症例の中で、アキレス腱の石灰化について回答が得られた 92 例のうち 70 例 (76.1%) で石灰化を認めた。2004 年～2015 年にかけて奈良県立医科大学整形外科にて足部・足関節の手術を行った非 WS 患者 1853 例 2151 足の単純 Xp で、アキレス腱の石灰化が認められたのは 19 足 (0.88%) に過ぎず、長径 9.7mm～63.2mm の石灰化が 1～4 個存在した。

WS 患者におけるアキレス腱石灰化の出現頻度は非 WS 患者と大きく乖離しており、アキレス腱実質部での石灰化は WS の診断基準に組み入れることは有用である。

## D. 考察

健康人にも時に認められるアキレス腱踵

骨停止部における骨棘はアキレス腱による牽引が原因で発生するものであり、腱実質の石灰化とは異なる。これらを除いたアキレス腱実質部での石灰化の発生頻度は非 WS 患者では極めて低く、WS 患者のそれとは大きく乖離する。また多発性で濃淡を認め、時に火焰様とも表現される WS 患者における石灰化の形態は明らかに非 WS 患者のものとは異なっているため、診断に有用との判断は妥当である。

#### E. 結論

アキレス腱石灰化として

- 1) 単純 Xp にて長さが 2cm 以上で踵骨と連続性を持たない石灰化が存在する (単独で大きな分節型石灰化) (図 1)
- 2) 長さが 2cm 未満だが踵骨と連続性を持たない石灰化が 2 つ以上存在する (複数の小さな分節型石灰化) (図 2)
- 3) アキレス腱実質部に明らかに異常で広範囲にわたる火焰様石灰化 (図 3) が存在する

以上のいずれかに該当する場合には特異的な WS 患者のアキレス腱石灰化を疑って診断を進めていく必要がある。

図 1



アキレス腱に 2cm を超える石灰化が存在する。(単独で大きな分節型石灰化)

図 2



2cm 以下の小さな石灰化ではあるが、複数個存在する。(複数の小さな分節型石灰化)

図 3



アキレス腱の停止部に広範囲に火焰様の石灰化が存在する。(火焰様石灰化)

## 参考文献

- 1) Laroche M, Ricq G, Cantagrel A, Amigues JM, Mazieres B. Bone and joint involvement in adults with Werner's syndrome. Rev Rhum Engl Ed. 1997; 64: 843-6.
- 2) Gaetani SA, Ferraris AM, D'Agosta A. Case report 485: Werner syndrome. Skeletal Radiol. 1988;17: 298-301.
- 3) Walton NP, Brammar TJ, Coleman NP. The musculoskeletal manifestations of Werner's syndrome. J Bone Joint Surg Br. 2000; 82: 885-8.
- 4) Leone A, Costantini AM, Brigida R, Antoniol OM, Antonelli-Incalzi R, Bonomo L. Soft-tissue mineralization in Werner syndrome. Skeletal Radiol. 2005; 34: 47-51.
- 5) Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, Motulsky AG. 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.
- 6) Honjo S, Yokote K, Fujimoto M, Takemoto M, Kobayashi K, Maezawa Y, Shimoyama T, Satoh S, Koshizaka M, Takada A, Irisuna H, Saito Y. Clinical outcome and mechanism of soft tissue calcification in Werner syndrome. Rejuvenation Res. 2008; 11:809-19.
- 7) Benjamin M, Rufai A, Ralphs JR. The mechanism of formation of bony spurs (enthesophytes) in the achilles tendon. Arthr Rheum. Arthritis Rheum. 2000; 43:

576-83.

- 8) Courville XF, Coe MP, Hecht PJ. Current concepts review: noninsertional Achilles tendinopathy. Foot Ankle Int. 2009; 30: 1132-42.
- 9) Irwin TA. Current concepts review: insertional achilles tendinopathy. Foot Ankle Int. 2010; 31: 933-9.
- 10) Kraus R, Stahl JP, Meyer C, Pavlidis T, Alt V, Horas U, Schnettler R. Frequency and effects of intratendinous and peritendinous calcifications after open Achilles tendon repair. Foot Ankle Int. 2004; 25: 827-32.

## 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）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 作成上の留意事項

### 1. 「A. 研究目的」について

- ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。

### 2. 「B. 研究方法」について

- (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
- (2) 「（倫理面への配慮）」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）に関わる状況、実験に動物対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）、遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号）、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。

### 3. 「C. 研究結果」について

- ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。

### 4. その他

- (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
- (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年