

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 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横手 幸太郎

平成 30（2018）年 5 月

目 次

I . 総括研究報告	
早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究	----- 1
横手 幸太郎	
(資料1) 【和文】ウエルナー症候群 診療ガイドライン2018	
(資料2) 【英文】ウエルナー症候群 診療ガイドライン2018	
(資料3) Mori_et_al-2017-Geriatrics_&_Gerontology_International	
(資料4) Yamaga_et_al-2017-Journal_of_the_American_Geriatrics_Society	
(資料5) 改訂版ウエルナー症候群の重症度分類	
(資料6) 国際シンポジウムポスター	
II . 分担研究報告	
1. ハッチンソン・ギルフォード症候群：国内全国調査とアジア症例の検討---	8
分担研究者 井原健二	
2. Hutchinson-Gilford症候群の診断基準策定について - 国際連携の検討-----	25
分担研究者 小崎里華	
3. 早老症のバイオマーカー検索に関する研究-----	28
分担研究者 松尾宗明	
4. ウエルナー症候群のサルコペニアに関する研究-----	30
分担研究者 葛谷雅文	
5. Werner症候群の脂質代謝異常および脂肪肝について-----	36
分担研究者 塚本和久	
6. ウエルナー症候群に合併する骨粗鬆症に関する最新知見-----	45
分担研究者 森聖二郎	
7. ウエルナー症候群の足潰瘍治療ガイドライン作成に関する研究-----	57
分担研究者 窪田吉孝	
8. 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-----	62
分担研究者 中神啓徳	
9. RECQL4異常症の臨床的特徴と病態に関する研究-----	71
分担研究者 金子英雄	
10. 早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究-----	76
分担研究者 谷口俊文	
11. ウエルナー症候群に合併する糖代謝異常の特徴-----	77
分担研究者 竹本稔	
12. ウエルナー症候群の皮膚科的治療に関する研究-----	82
分担研究者 茂木精一郎	
13. ウエルナー症候群のアキレス腱石灰化-----	87
分担研究者 谷口晃	
. 刊行に関する一覧表	----- 90

・ 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

代表研究報告書

早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究

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

早老症は、全身に老化徴候が早発・進展する疾患の総称である。その代表例として Werner 症候群（以下 WS と略）と Hutchinson-Gilford Progeria 症候群（以下 HGPS と略）が知られる。WS は思春期以降に発症し、がんや動脈硬化のため 40 歳半ばで死亡する早老症であり、国内推定患者数は約 2,000 名、世界の報告の 6 割を日本人が占める。平成 21～25 年度の難治性疾患克服研究事業により 25 年ぶりの診断基準改訂と治療の標準化や世界初の WS 診療ガイドラインが作成され、平成 26 年度の政策研究事業により WS 重症度分類が作成され、平成 26 年 5 月指定難病に指定された。一方、HGPS は 1～2 歳時に早老徴候が出現し、10 歳代でほぼ全例が死亡する重篤な小児疾患であり、確立した診断基準や診療ガイドラインがない。平成 25 年度に我々が施行した全国調査により、我が国で 6 名の患者が新規に同定された。

本研究では WS の診療ガイドライン改訂や WS の重症度分類の検証、HGPS の診断基準作成を行い、内科医・外科医・小児科医・臨床研究専門家の連携・融合による集学的な取り組みを通じて、小児から成人までの「早老症」の予後改善を目指している。

A．研究目的

早老症は、全身に老化徴候が早発・進展する疾患の総称である。その代表例として Werner 症候群（以下 WS と略）と Hutchinson-Gilford Progeria 症候群（以下 HGPS と略）が知られる。WS は思春期以降に発症し、がんや動脈硬化のため 40 歳半ばで死亡する早老症であり、国内推定患者数は約 2,000 名、世界の報告の 6 割を日本人が占める。平成 21～25 年度の難治性疾患克服研究事業により 25 年ぶりの診断基準改訂と治療の標準化や世界初の WS 診療ガイドラインが作成され、平成 26 年度の政策研究事業により WS 重症度分類が作成され、平成 26 年 5 月指定難病に指定された。一

方、HGPS は 1～2 歳時に早老徴候が出現し、10 歳代でほぼ全例が死亡する重篤な小児疾患である。平成 25 年度に施行した全国調査により、我が国で 6 名の患者が新規に同定している。このような背景の下、本事業ではエビデンスに基づく早老症の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成・改訂と普及を研究目的とした。

B．研究方法

難治性疾患実用化研究において施行されている「早老症レジストリー」と、すでに開始している医師主導治験と情報を共有しつつ、全国調査に基づき Minds ガイドラインセンターの「診療ガ

イドラインの手引き」に基づく WS の診療ガイドライン改訂、WS の重症度分類の検証、HGPS の診断基準作成を行なった。

C. 研究結果

[WS に関して]

WS の診療に関わる、下肢潰瘍治療、2. 糖尿病、3. 脂質異常症、脂肪肝、4. サルコペニア、5 感染症、6. 骨粗しょう症といったクリニカルクエスチョンに対して過去 10 年間の WS に関する症例報告の文献データベースを作成し、システマックレビューを行い、診療ガイドラインを Minds ガイドラインセンターの「診療ガイドラインの手引き」に基づいて改訂を行った。(分担研究報告書参照)。

現在、診療ガイドライン全て英訳を行い、今後英文誌に報告予定である。解析結果の一部は英文誌に報告した(資料 1-4)。さらに重症度分類に関して、一部文言の改定を行った(資料 5)

【HGPS に関して】

平成 25 年度に全国の 200 床以上の病院の小児科を対象にして一次アンケート調査を行い、続いて臨床症状に関するアンケート調査を行った。その結果、9 名の HGPS 患者の臨床所見に関する結果を得ることができた。これまで学会報告あった 1 名の所見と併せて、その臨床的特徴を解析した。そして平成 27 年 8 月、平成 28 年 2 月、8 月開催の班会議にて HGPS 患者の診断基準に関して審議が行われ、最終的に平成 28 年 9 月に診断基準(初版)が完成し、日本小児遺伝学会の承認を受け、英文誌にも掲載された(資料 1 - 3)。重症度分類も作成され、今後学会の承認を受ける予定である(詳細は井原分担研究報告を参照)。

【国際シンポジウム-RECQ2019-】

これまでの研究成果の国内外への発信や早老症に関する啓蒙、国内外の老化研究者との意見交換を目的に 2019 年 2 月に千葉県木更津で国際シ

ンポジウムを企画開催した。この国際会議はアジアで初めての、ウェルナー、ブルーム、ロスモンド・トムソンの RECQ ヘリカーゼ関連早老症候群を対象としたもので、総勢 135 名(うち 29 名が外国人)の参加を得た。海外からの 5 名を含む計 21 名の患者様、ご家族も参加され、研究者と患者の間に活発な交流がなされた。(資料 6)

D. 考察

WS に関しては、平成 21 ~ 25 年度の難治性疾患克服研究事業により 25 年ぶりの診断基準改訂と治療の標準化や世界初の WS 診療ガイドラインが作成され、平成 26 年度の政策研究事業により WS 重症度分類が作成され、平成 26 年 5 月指定難病に指定された。さらに難治性疾患実用化研究として推進されている早老症レジストリー研究と連携し、本研究においては診療ガイドライン、重症度分類を改訂した。

HGPS に関しては、平成 25 年度に施行した全国調査に基づき平成 29 年度には世界初の HGPS 診断基準が作成された。これらを真の患者予後改善につなげるために、研究の継続と新たな発展が必要不可欠と思われる。今後我々は、WS 診療ガイドラインの普及啓蒙、早老症レジストリー研究と連携した診療ガイドラインの検証、その他の早老症研究(Rothmund-Thomson 症候群の現状把握、WS 類似疾患の診断基準作成)、HGPS の診療ガイドライン作成、WS、HGPS の早期診断の実現と小児成人期移行医療の推進、さらに本研究の成果をベースとして新規研究課題が採択された、AMED「再生医療実現拠点ネットワークプログラム(疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム)」(課題名：早老症疾患特異的 iPS 細胞を用いた老化促進メカニズムの解明を目指す研究)および「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト/ 個体・臓器老化研究拠点」(課題名：早老症に立脚したヒト老化病態の解明とその制御

への応用)の研究推進を支援してゆく。

なし

かくして、本研究班では、内科医・外科医・小児科医・臨床研究専門家・基礎研究者の連携・融合による集学的な取り組みを通じ、小児から成人までの「早老症」の予後改善を今後も目指してゆきたい。

2. 学会発表

- 1) 川野奈々江, 井原健二, 小崎里華, 松尾宗明, 竹本稔, 横手幸太郎: Hutchinson-Gilford Progeria 症候群の全国調査. 第 120 回日本小児科学会学術集会. 2017.4.14. 東京.
- 2) Kawano N, Takemoto M, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome. 第 62 回日本人類遺伝学会学術集会. 2017.11.16. 神戸
- 3) Kawano N, Takemoto M, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. Hutchinson-Gilford progeria syndrome; national Japanese survey and analysis of Asian patients. 第 40 回日本小児遺伝学会学術集会. 2018.1.13. 東京.
- 4) Kawano N, Takemoto M, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. Established of a care system aimed at improving QOL of Patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome in Japan. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018. 16-18 February, 2018, Chiba, Japan
- 5) Takemoto M, Kubota Y, Mori S, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K. Revision of the management guideline for Werner syndrome International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018. 16-18 February, 2018, Chiba, Japan
- 6)

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

ウェルナー症候群の診療ガイドライン

2018 年版

1. ウェルナー症候群と脂質異常症, 脂肪肝

帝京大学医学部内科学講座

塚本 和久

はじめに

動脈硬化症は悪性腫瘍と並んでウェルナー症候群の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、後者はウェルナー症候群患者の皮膚潰瘍を難治性とする一因となっている。ウェルナー症候群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、ウェルナー症候群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、ウェルナー症候群においてもその対応が重要である。ウェルナー症候群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、ウェルナー症候群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。これらを明らかにするため、本ガイドラインでは、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、ウェルナー症候群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。

一方、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。

I. 脂質異常症

CQ1. 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。

CQ2. 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、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、ウェルナー症候群高 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 血症とは異なっていた。

CQ3. 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 を有するウェルナー症候群の 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、ウェルナー症候群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

CQ4. 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ウェルナー症候群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。

CQ5. 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。

CQ6. 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。

まとめ

1. 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、以前よりウェルナー症候群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%のウェルナー症候群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-C/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。

ウェルナー症候群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、ウェルナー症候群自体に 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 がウェルナー症候群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、ウェルナー症候群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、ウェルナー症候群の脂質異常症がウェルナー症候群診断前から存在するかどうかは不明だが、ウェルナー症候群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ウェルナー症候群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ウェルナー症候群では 90%以上であるのは、ウェルナー症候群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。

2. 脂肪肝

1985 年の Imura らによるわが国ウェルナー症候群 102 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 症例での解析からウェルナー症候群の 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、ウェルナー症候群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 歳の症例はウェルナー症候群に伴う発症の可能性もあるが、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チンが脂肪肝を改善させたと報告³⁶⁾しており、またウェルナー症候群モデル動物では 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。

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. *臨牀と研究* 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.

2. ウェルナー症候群とサルコペニア

名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学

葛谷 雅文

はじめに

サルコペニアとは加齢により著しく骨格筋量が減少しかつ筋力または身体機能が低下した状態を指す¹⁾。一般的に70歳までに20歳台に比較すると骨格筋面積は25-30%、筋力は30-40%減少し、50歳以降毎年1-2%程度筋肉量は減少すると一般に言われている²⁾。さらに加齢とともに起こる骨格筋量の低下は骨格筋線維の減少ならびに個々の筋線維の萎縮による。さらに骨格筋線維の減少は主に速筋であるタイプIIa（速筋、白筋）の減少であることが知られる²⁾。サルコペニア（sarcopenia）は造語であり、ギリシャ語で肉という意味の"sarco"と、欠乏という意味の"penia"から出た言葉である^{1,2)}。サルコペニアは加齢以外特別な要因がない一次性（加齢性）サルコペニアと不活発（廃用）や疾病（進行した悪性腫瘍や臓器不全）や低栄養に伴う骨格筋量ならびに筋力、身体機能が低下した二次性サルコペニアに分類される¹⁾。

サルコペニアの存在は高齢者に転倒や身体機能障害、要介護状態、フレイルのリスクになることが知られ、日本においては介護予防の点からも近年重要視されている³⁾。

CQ1. ウェルナー症候群では早期に四肢骨格筋量が低下し、若くしてサルコペニアになりやすいか？

A1. ウェルナー症候群では成年期（40歳未満）においても高頻度で四肢骨格筋量の低下が起こる。その要因は不明であるが、習慣的レジスタンス運動により骨格筋量の低下を認めない症例も存在していることより、適切な介入により予防できる可能性がある。

ウェルナー症候群と骨格筋に関する論文は検討した限り2017年に日本から報告された一本のみである⁴⁾。その報告では9名のウェルナー症候群、男性4名、女性5名、平均年齢48±8.8歳（SD）（39歳から60歳）を対象に、Asian Working Group for Sarcopeniaの提言したサルコペニアの診断基準（二重エネルギーX線吸収測定法にての四肢骨格筋指数（四肢骨格筋量(kg)÷身長(m)²）:<7.0 kg/m²（男性）、<5.4 kg/m²（女性）ならびに握力:<26kg（男性）、<18kg（女性））⁵⁾を使用し、四肢骨格筋指数の低下ならびに握力低下を指標としてサルコペニアとして診断している。

握力に関してはこの基準を満たしていない症例が男性4例中2例存在したが、骨格筋量の指標である骨格筋指数は全てカットオフ値以下であった。同研究では同時に内臓脂肪の蓄積（腹部CTで評価）を評価しているが、9名の年齢を考慮した検討では骨格筋量の低下は内臓脂肪の蓄積する以前にも認められた。全例運動機能自体が低下していたが、糖尿病

の有無別の検討では糖尿病を発症している対象者で体格指数が高値で内臓脂肪が多いものの、骨格筋指数に関して両群で差を認めなかった。

自験例ではあるが、7名のウェルナー症候群（平均年齢49.1±6.8歳、39歳から70歳、男性4例、女性3例）のバイオインピーダンス法にて骨格筋指数を検討したところ、一例の男性を除いて6例は基準値（Asian Working Group for Sarcopeniaの提言したバイオインピーダンス法による骨格筋指数のカットオフ値は<7.0 kg/m²（男性）、<5.7 kg/m²（女性）⁵⁾を下回った。一例は43歳の男性で学生時代からレジスタンス運動を継続している対象者であった⁶⁾。

上記の様に通常加齢に伴うサルコペニアは骨格筋線維の減少（特に速筋）ならびに個々の筋線維の萎縮を伴うが、ウェルナー症候群症例の筋生検による詳細な検討がなく、ウェルナー症候群患者においても同様な変化があるかどうかは不明である。またサルコペニアの診断は上記の四肢骨格筋量の低下を必須項目として、筋力または身体機能（歩行速度など）を併せ持つ場合とされる^{1,2,3,5)}。ウェルナー症候群では難治性足底潰瘍を起こしやすく、歩行速度の計測ができないケースがあり、また手指変形などを伴うケースもあり握力測定自体が困難なケースがあり、診断が必ずしも容易ではない。

まとめ

以上より、ウェルナー症候群では高頻度で40歳前に既に骨格筋量の低下が起こっている。その要因に関してはなお不明であるが、骨格筋自体の加齢の進行、代謝異常、炎症、または身体機能低下により活動量の低下など様々な可能性があるが、今後の研究の進展に期待したい。一方で上記の例のようにサルコペニアを認めない例も存在することより、適切な介入（レジスタンス運動など）により予防できる可能性も示唆された。

文献

1. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39: 412–23.
2. 葛谷雅文. 老年医学における Sarcopenia & Frailty の重要性. *日老医誌* 46: 279-85, 2009.
3. サルコペニア診療ガイドライン 2017年版、サルコペニア診療ガイドライン作成委員会（編集）ライフサイエンス出版、2017年12月25日.
4. Yamaga M, Takemoto M, Shoji M, et al. Werner syndrome: a model for sarcopenia due to accelerated aging. *Aging (Albany NY)*. 2017; ;9: 1738-1744.
5. Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15: 95-101.

6. Kuzuya M. unpublished observation.

3. ウェルナー症候群と糖代謝異常

国際医療福祉大学医学部 糖尿病・代謝・内分泌内科

竹本 稔

はじめに

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)}。

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。

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 μ 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 μ 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も 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。

QC3. 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、peroxiome 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。

まとめ

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の効果も期待される。さらに効果的な食事・運動療法の確立が必要である。

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.

表 1 糖尿病の有無による臨床所見の違い

	非糖尿病	n	糖尿病	n	p value
Age	44±6.9	5	53±9.1	4	0.16
25-questionGLFS score	40±31.7	4	43±18.8	4	0.88
Two-step test value	0.73±0.49	5	0.60±0.51	4	0.71
Grip strength (kg)	20.1±7.1	5	12.5±5.1	4	0.11
VFA (cm ²)	56.1±43.6	4	142.6±40.1	3	0.04*
SMI (kg/m ²)	4.2±0.7	5	3.8±0.4	3	0.4
BMD (L) (YAM)	89.4±13.8	5	83.3±8.4	3	0.47
BMD (F) (YAM)	75.3±4.6	4	61.7±5.7	3	0.03*
BW (kg)	40.4±7.5	5	42.9±6.6	4	0.61
BMI (kg/m ²)	16.2±1.2	5	18.7±1.3	4	0.02*
Adiponectin (ng/mL)	6.4±2.8	4	6.6±4.1	4	0.95
TNF-α (pg/mL)	1.4±0.6	4	3.0±4.3	4	0.51
Leptin (ng/nL)	7.2±3.6	4	30.0±16.9	4	0.07

GLFS: geriatric locomotive function scale, VFA: visceral fat area, SMI: skeletal muscle index,

BMD (L): bone mineral density (lumbar spine), BMD (F): bone mineral density (femoral

neck), YAM: young adult mean, BW: body weight. BMI: body mass index, TNF:tumor

necrosis factor, * p <0.05, 文献 10 より

4. ウェルナー症候群と骨粗鬆症

東京都健康長寿医療センター・臨床研究推進センター

森 聖二郎

QC1. 骨粗鬆症の合併頻度はどのくらいで好発部位はどこか？

A1. およそ41%に骨粗鬆症が認められている。腰椎に比較して大腿骨において重症となりやすい。

ウェルナー症候群は代表的な遺伝性早老症候群の一つであり、ヒト加齢に伴う様々な変化と類似した病態を若年期より呈する。その中で骨粗鬆症は、本症候群に見られる特徴的な早期老化徴候の一つとされている。

本症候群24例の臨床的特徴をまとめた村田らの報告¹⁾によれば、24例中9例にレントゲン所見として骨粗鬆症が認められたとしている。若年患者では比較的まれだが、40歳以上の症例ではほぼ全例に骨粗鬆症が認められ、また骨粗鬆症の程度は下肢において重症であったとしている。さらに村田らは同論文の中で、わが国で報告されている本症候群153例においては、そのうちの41%に骨粗鬆症の記載が認められたとしている。

村田らの報告は、DXA (dual energy x-ray absorptiometry) 法による骨密度測定が一般化する以前の報告であるため、現在の骨粗鬆症の診断基準²⁾を用いた場合、骨粗鬆症の合併頻度が以前に報告されているほど高いか否かは不明であった。そこで今回、千葉大学医学部附属病院に通院する本症候群患者10例を対象に、より詳細な骨粗鬆症の評価を行った³⁾。表1に示すとおり、女性5例、男性5例であった。本症候群の診断は特徴的な臨床症状に加え、末梢血白血球より抽出したDNAを用いた遺伝子診断によって確定した(表1)。骨密度はDXA法によって測定し、若年成人平均値(YAM)の70%以下またはTスコア-2.5SD以下を骨粗鬆症と判定した。腰椎骨密度で評価すると、骨粗鬆症レベルの骨密度を示したのは症例1のみであった。椎骨レントゲン所見は6例で得られたが、明らかな骨粗鬆症性の脆弱性骨折は認めなかった。一方、大腿骨頸部骨密度で評価すると、骨粗鬆症レベルの骨密度を示したのは6例(症例1、2、3、5、7、10)であった。以上の結果から、本症候群に合併する骨粗鬆症は、腰椎に比較して大腿骨において重症となることが確認された。

QC2. 骨粗鬆症の発生機序は明らかにされているのか？

A2. 本症候群では骨吸収は正常に行われているが、骨形成が抑制されているため骨粗鬆症を発症すると考えられる。

骨粗鬆症の発症には、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスの乱れが原因として考えられている。例えば、典型的な閉経後骨粗鬆症においては、その発症には

主としてエストロゲンの減少による破骨細胞の機能亢進が関与していることが知られている。このような観点から Rubin ら⁴⁾は、本症候群における骨粗鬆症の発生機序を検討した成績を報告している。

彼らが経験した症例は 43 歳の白人女性であった。脊椎骨レントゲン検査では、ほぼ全ての胸腰椎に脆弱性圧迫骨折が認められた。骨密度は腰椎 0.776 g/cm²、大腿骨頸部 0.441 g/cm² であり、これは同年齢女性の平均値に比較すると、それぞれ -2.38 SD、-3.93 SD に相当する。血液学的所見には特記すべき異常は認められなかったが、血中インスリン様増殖因子 1 (insulin-like growth factor-1; IGF-1) が 86 ng/mL (この年齢での正常範囲: 142-389) と低値を示した。しかしながら、血中成長ホルモンの基礎値は正常範囲内であり、アルギニン・L-ドーパ負荷による成長ホルモンの分泌反応パターンも正常であった。本症例では腸骨生検も施行され、皮質骨の骨量減少ならびに皮質骨の菲薄化が認められた。さらに重要な所見として、類骨の量が著明に減少しており、採取された組織には骨芽細胞の存在を確認できなかった。これらの所見を総合すると、本症候群では骨吸収は正常に行われているが、骨形成が抑制されているものと考えられた。

彼らはさらに、本症例を IGF-1 で治療した時の成績を報告している⁵⁾。リコンビナントヒト IGF-1 を 6 ヶ月間、毎日皮下注射した前後で骨密度と骨代謝マーカーの変化を測定した。治療中は、骨形成マーカーである血清タイプ 1 プロコラーゲン C-ペプチドならびに血清オステオカルシンは増加し、また骨吸収マーカーである尿中ピリジノリン架橋産物ならびに尿中ハイドロキシプロリンも増加した。治療後は腰椎骨密度が 3% 増加し、これは本検査の変動係数を超える増加量であった。以上の結果から、彼らは IGF-1 が低値を示す本症例においては、IGF-1 補充により抑制された骨形成を回復できる可能性が示唆された、としている。

一般的に加齢性の骨粗鬆症は椎骨や大腿骨近位部などの体幹骨に好発するが、本症候群に見られる骨粗鬆症は、四肢末端、特に下肢において重症となる傾向が認められる。本症候群では、しばしば下肢の皮膚硬化に伴う関節拘縮、あるいは足部の潰瘍性病変などが生じるため、下肢骨は廃用性ならびに炎症性変化の影響を受けやすい。そのことが本症候群において、骨粗鬆症が下肢において重症となる理由の一つであると考えられる。

QC3. WRN 遺伝子多型との関わりはあるのか？

A3. WRN 遺伝子多型と骨粗鬆症との関連を示す研究結果は、本症候群に合併する骨粗鬆症の発症に遺伝的因子も関与している可能性を示唆している。

本症候群の早期老化徴候の一つに骨粗鬆症があるからと言って、そのことが直ちに本症候群の遺伝子異常と骨代謝との直接的な関係を意味するものではない。本症候群の責任遺伝子産物である Werner helicase は、主として DNA の修復過程に関与すると考えられており、また本遺伝子はヒト皮膚線維芽細胞での発現は確認されているものの⁶⁾、骨芽細胞ないし破

骨細胞において発現しているか否かについては未確認であるため、機能的にも骨代謝との関連性を類推するのは困難である。最近、この点に関して新たな洞察を与える研究が報告された。

WRN 遺伝子には 8 箇所の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) が知られており、そのうち 4 箇所はアミノ酸置換を伴うもの、もう 4 箇所はアミノ酸置換を伴わないものである⁷⁾。その中で rs1346044 (T>C, Cys1367Arg)、すなわち 1367 番目のシステイン残基をアルギニン残基に置換する多型と骨粗鬆症との関わりを検討した成績が既に報告されていた⁸⁾。対象は 377 名の健康な閉経後女性であり、平均年齢は 65.6 歳であった。ゲノタイプ頻度は T/T 87.5%、T/C 12.2%、C/C 0.3%であった。これらの対象を大きく C 非保有者 (T/T) ならびに C 保有者 (T/C と C/C) の 2 群に分けて比較すると、C 保有者において有意 ($p = 0.037$) に腰椎骨密度が低値を示したとしている。

我々も、東京都健康長寿医療センター連続剖検 1632 例 (平均年齢 81 歳、男 924 例、女 708 例) から得られた DNA を用いて、*WRN* 遺伝子上の rs2230009 (340G>A, V114I) のタイピングを行い、大腿骨骨折罹患率との関連性を検討した⁹⁾。さらに当センター閉経後骨粗鬆症患者 251 例 (平均年齢 71 歳) から得られた DNA を用いて骨密度との関連解析を行った⁹⁾。表 2 に、性別と年齢を調整した多重ロジスティック回帰分析の結果を示す。

rs2230009 の AA 型ないし AG 型を有する場合、GG 型と比較して、大腿骨骨折のオッズ比は 2.528 倍と有意に高値であった。ちなみに、女性は男性の 2.983 倍、年齢は 10 歳ごとに 1.746 倍骨折リスクが増加することも明らかとなった。大腿骨骨折との有意な関連性を見いだした rs2230009 に関して、さらに二次コホートをを用いたバリデーションを行った。閉経後骨粗鬆症患者を対象に、rs2230009 の遺伝子型と各種臨床指標との関連性を検討した成績を表 3 に示す。有意差検定は年齢、体重、身長は Student's t-test、その他は線形回帰分析 (年齢補正) で行った。その結果、大腿骨頸部骨密度は GG 型に比較して AG 型では有意に低値を示すことが明らかとなった。

これら一連の *WRN* 遺伝子多型と骨粗鬆症との関連を示す研究結果は、本症候群に合併する骨粗鬆症の発症に遺伝的因子も関与している可能性を示唆している。

QC4. 治療はどうしたらよいか？

A4. 本症候群に合併する骨粗鬆症の治療法に関しては、現時点では明らかなエビデンスは見当たらないため、通常の骨粗鬆症の治療ガイドライン¹⁰⁾に従って行うことが妥当と判断される。

骨粗鬆症性骨折のリスクを減少させる代表的な薬物としてビスフォスホネート製剤が汎用されているが、本製剤の一つである etidronate が本症候群の有痛性軟部組織石灰化を改善したとする報告¹¹⁾もあり、薬剤選択において参考となる。一方、本症候群では骨粗鬆症の成因に骨形成の抑制が主として関与しているとする報告があり、この点からは副甲状腺ホル

モン（PTH）製剤（teriparatide）が効果的であると推察されるが、本症候群では肉腫の発生頻度が高いことを考慮すると、PTH 製剤を使用する場合は骨肉腫の発生に特段の注意を要する。

まとめ

ウェルナー症候群ではしばしば骨粗鬆症を合併する。通常、加齢性骨粗鬆症では好発部位が椎骨ならびに大腿骨近位部などの体幹骨であるが、本症候群では四肢末梢、特に下肢において重症となる。本症候群では下肢の皮膚硬化に伴う関節拘縮、あるいは足部の潰瘍性病変などが生じるため、下肢骨は廃用性ならびに炎症性変化の影響を受けやすい。そのことが本症候群において、骨粗鬆症が下肢において重症となる理由の一つであると考えられる。一方、WRN 遺伝子多型と骨粗鬆症との関連を示す研究結果も報告されており、本症候群では遺伝的にも骨粗鬆症の発症が促進している可能性が示唆される。

本症候群に合併する骨粗鬆症の治療法に関しては、現時点では明らかなエビデンスは見当たらないため、通常骨粗鬆症の治療に準じて行うことが妥当と判断される。また骨粗鬆症の発生機序に廃用が関与している可能性を考慮すれば、積極的なリハビリテーションによる廃用防止も重要である。

文献

1. Murata K, Nakashima H. Werner's syndrome: twenty-four cases with a review of the Japanese medical literature. J Am Geriatr Soc 1982; 30: 303-308.
2. Soen S, Fukunaga M, Sugimoto T, et al. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2012 revision. J Bone Miner Metab 2013; 31: 247-257.
3. Mori S, Zhou H, Yamaga M, et al. Femoral osteoporosis is more common than lumbar osteoporosis in patients with Werner syndrome. Geriatr Gerontol Int 2017; 17: 854-856.
4. Rubin CD, Zerwekh JE, Reed-Gitomer BY, et al. Characterization of osteoporosis in a patient with Werner's syndrome. J Am Geriatr Soc 1992; 40: 1161-1163.
5. Rubin CD, Reed B, Sakhaee K, et al. Treating a patient with the Werner syndrome and osteoporosis using recombinant human insulin-like growth factor. Ann Intern Med 1994; 121: 665-668.
6. Hatamochi A, Arakawa M, Takeda K, et al. Activation of fibroblast proliferation by Werner's syndrome fibroblast-conditioned medium. J Dermatol Sci 1994; 7: 210-216.
7. Castro E, Ogburn CE, Hunt KE, et al. Polymorphisms at the Werner locus: I. Newly identified polymorphisms, ethnic variability of 1367Cys/Arg, and its stability in a population of Finnish centenarians. Am J Med Genet 1999; 82: 399-403.
8. Ogata N, Shiraki M, Hosoi T, et al. A polymorphic variant at the Werner helicase (WRN)

gene is associated with bone density, but not spondylosis, in postmenopausal women. J Bone Miner Metab 2001; 19: 296-301.

9. Zhou H, Mori S, Tanaka M, et al. A missense single nucleotide polymorphism, V114I of the Werner syndrome gene, is associated with risk of osteoporosis and femoral fracture in the Japanese population. J Bone Miner Metab 2015; 33: 694-700.
10. 第5章 骨粗鬆症の治療. In: 折茂肇（代表）, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会（編）. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版. ライフサイエンス出版; 2015. p. 53-123.
11. Honjo S, Yokote K, Takada A, et al. Etidronate ameliorates painful soft-tissue calcification in Werner syndrome. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 2038-2039.

表 1 ウェルナー症候群 10 例の骨密度

症例	性別	年齢 (歳)	WRN 変異	腰椎骨密度 (L ₂₋₄)			大腿骨頸部骨密度		
				g/cm ²	T-score SD	%YAM	g/cm ²	T-score SD	%YAM
1	男	57	6/6	0.730	-2.7*	70 [†]	0.601	-2.1	70 [†]
2	女	60	6/6	0.804	-2.1	78	0.452	-3.1*	57 [†]
3	女	57	4/6	0.790	-1.9	78	0.351	-4.0*	45 [†]
4	男	40	4/11	1.116	0.6	107	-	-	-
5	女	60	4/4	0.803	-1.8	79	0.533	-2.3	68 [†]
6	女	40	11/11	0.983	-0.2	97	0.582	-1.9	74
7	男	51	4/7	0.971	-0.6	93	0.508	-2.8*	59 [†]
8	女	42	4/4	0.892	-1.0	88	0.598	-1.7	76
9	男	43	4/4	0.890	-1.3	85	0.697	-1.3	81
10	男	53	4/-	0.901	-1.1	85	0.606	-2.0	70 [†]

*T-score \leq -2.5

[†]YAM \leq 70%

表 2 WRN 遺伝子多型 (rs2230009, 340G>A) と大腿骨骨折との関係

因子	オッズ比(95%信頼区間)	<i>P</i>
遺伝子型, AA/AG vs GG	2.528 (1.194-5.350)	0.0154
性別, 女性 vs 男性	2.983 (1.988-4.776)	<0.0001
剖検時年齢, 10 歳毎	1.746 (1.396-2.185)	<0.0001

表 3 WRN 遺伝子多型 (rs2230009, 340G>A) と各種臨床指標との関係

	GG (n=236)		AG (n=15)		Difference (95% CI)	P
	mean	SD	mean	SD		
年齢 (歳)	70.9	8.09	71.7	6.83	0.76 (-3.43 - 4.94)	0.724
体重 (kg)	48.0	6.81	44.7	5.00	-3.33 (-6.97 - 0.32)	0.074
身長 (m)	150	11.4	140	38.5	-11.2 (-32.6 - 10.1)	0.279
BMI (kg/m ²)	21.0	2.88	20.1	2.51	-0.92 (-2.46 - 0.61)	0.240
四肢筋肉量 (kg)	12.7	1.52	12.4	1.48	-0.24 (-1.18 - 0.71)	0.620
SMI (kg/m ²)	5.51	0.54	5.55	0.52	0.03 (-0.31 - 0.37)	0.850
腰椎骨密度 (g/cm ²)	0.79	0.14	0.73	0.17	-0.07 (-0.14 - 0.00)	0.068
大腿骨頸部骨密度 (g/m ²)	0.63	0.08	0.59	0.08	-0.04 (-0.08 - -0.00)	0.041*
血清カルシウム (mg/dL)	9.65	0.41	9.53	0.31	-0.12 (-0.33 - 0.09)	0.270
血清 25 水酸化ビタミン D (ng/mL)	21.5	6.45	19.4	5.15	-2.02 (-5.35 - 1.30)	0.230

*P < 0.05

5. ウェルナー症候群と感染症

千葉大学医学部附属病院感染制御部・感染症内科

谷口 俊文

はじめに

ウェルナー症候群は結合組織の代謝異常があり¹⁾、に皮下組織の萎縮、血流の低下²⁾、線維芽細胞の活性低下³⁾などを認めるため難治性皮膚潰瘍が出現しやすい⁴⁾。さらに2型糖尿病の合併もみられるため⁵⁾、潰瘍部における皮膚・軟部組織感染症および骨髄炎を起こしやすい。一般的には糖尿病患者に見られるものより重篤な場合が多く、保存的な治療ができずに外科的に感染部位を切除するリスクが高い。ウェルナー症候群の難治性皮膚潰瘍における感染症治療の目標は、感染兆候の早期発見と治療により皮膚潰瘍病変の増悪を最小限に留めることだと考えられる。

CQ1. ウェルナー症候群における皮膚潰瘍感染症の特徴は？

A1. ウェルナー症候群の皮膚潰瘍が感染を起こしたときの起因菌は糖尿病足病変で見られるものとほぼ一致する。ただし、糖尿病患者よりも皮膚潰瘍の治癒が悪いため感染が長期化および慢性化するリスクは高い。感染が長期化すると耐性菌の出現が問題となり、治療できる抗菌薬に限られてくる。そのため皮膚潰瘍における感染症の起因菌同定と、その起因菌に絞った抗菌薬の投与が重要である。感染症のコントロールが難しい場合には、適切なタイミングでデブリードマンおよび外科的切除が必要になる。そのため形成外科医や整形外科医との連携は欠かせない。

CQ2. ウェルナー症候群における皮膚潰瘍感染症の臨床症状と重症度分類は？

A2. ウェルナー症候群で見られる皮膚潰瘍感染の多くは糖尿病足病変の症状と重症度を使用することができる。米国感染症学会（IDSA）が提示している糖尿病足病変の重症度分類を提示する⁶⁾。

CQ3. ウェルナー症候群における皮膚潰瘍感染症の微生物検査はどのようにすべきか？

A3. 糖尿病足病変の微生物学的検査の手法に準じる。

検体の採取については以下が推奨される。

- 1) 創部の汚れをとり、デブリードマンしたのちに、深部組織から生検かキュレットページにより組織を採取
- 2) 膿性分泌物の穿刺液
- 3) 骨髄炎合併が疑われる場合は骨生検組織を採取

臨床的に感染兆候のない創からの採取、デブリードマンされていない創部からの採取や創部の簡単なスワブによる検体の提出は、感染症の原因となっていない定着菌なども検出されるために必要以上に広域な抗菌薬を投与するリスクがある。感染兆候のある潰瘍病変が深い場合には Probe to Bone test（ゾンデを挿入して骨に当たるか確認）を施行⁷⁾し、もし骨露出が認められれば、骨髄炎合併を疑い骨生検組織の培養が推奨される⁸⁾。

CQ4. ウェルナー症候群における皮膚潰瘍感染症の治療薬の選択は？

A4. ウェルナー症候群における皮膚潰瘍感染症は糖尿病足病変の治療と同様、レンサ球菌や黄色ブドウ球菌などのグラム陽性菌をターゲット⁹⁾とする。その他のターゲットの必要性を検討して抗菌薬を決定するのに以下の4点を確認する。

- 1) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）のリスクがあるか
- 2) 1ヶ月以内に抗菌薬の投与歴があるか
ある場合にはグラム陰性菌のカバーを必要とする
- 3) 緑膿菌のリスクがあるか
- 4) 重症度の確認

処方例

①低度もしくは長期・慢性化

抗菌薬（腎機能で用量・用法は調節が必要）	コメント
セファレキシン 500mg を 6 時間おき内服	グラム陽性菌をカバー
アモキシシリン（250mg）/クラブラン酸（125mg） 配合錠＋アモキシシリン（250mg）を 8 時間おき 内服	嫌気性菌をカバー
スルファメトキサゾール（400mg）／トリメトプリム（80mg） 配合錠 2 錠を 12 時間おき内服	MRSA のカバー
ミノサイクリン 100mg を 12 時間おき内服	MRSA カバー
クリンダマイシン 300mg を 8 時間おき内服	嫌気性菌と MRSA の一部をカバー
レボフロキサシン 500mg を 24 時間おき内服	緑膿菌カバー、クリンダマイシンと 組み合わせて使用することが多い

②中等度～重度

抗菌薬（腎機能で用量・用法は調節が必要）	コメント
アンピシリン/スルバクタム 3g を 6 時間おき静注	グラム陽性菌と嫌気性菌をカバー 耐性菌がない場合第一選択薬
ピペラシリン/タゾバクタム 4.5g を 6 時間おき静注	上記に緑膿菌カバーを追加
セフェピム 2g を 12 時間おき+メトロニダゾール 500mg を 8 時間おき静注	緑膿菌以外の耐性グラム陰性菌も カバーする
メロペネム 1g を 8 時間おき静注	ESBL 産生グラム陰性菌、嫌気性菌 もカバー
バンコマイシン（用量・用法は体重・薬物血中濃度 で異なる）	グラム陽性菌、MRSA をカバー
ダプトマイシン（用量・用法は体重で異なる）	グラム陽性菌、MRSA をカバー バンコマイシンが使えない場合
ESBL: Extended Spectrum Beta Lactamase	

QC5. ウェルナー症候群における皮膚潰瘍感染症の治療期間は？

A5. 感染兆候（発赤、疼痛、腫脹）の改善を目標に治療する。治療期間は糖尿病の治療期間に準じる⁶⁾が、ウェルナー症候群では皮膚組織の改善が乏しく、個別に判断すべきである。

まとめ

ウェルナー症候群における皮膚潰瘍感染症は、糖尿病の合併が多いことと糖尿病足病変の病態と類似する点から、糖尿病足病変における重症度分類、微生物学的検査、治療薬と治療期間を参考にする。一方、ウェルナー症候群で見られる結合組織の代謝異常による皮下組織の萎縮、血流の低下、線維芽細胞の活性低下などを認めるため、糖尿病足病変と同様に治療しても予後が悪い。先行するウェルナー症候群の症例報告では感染症治療に関するエビデンスはほとんどないため、今後はウェルナー症候群における皮膚潰瘍感染症の細菌学、治療とその転帰に関する研究が望まれる。

参考文献

1. Muftuoglu M, Oshima J, von Kobbe C, et al. The clinical characteristics of Werner syndrome: molecular and biochemical diagnosis. Hum Genet. 2008; 124: 369–377.
2. Okabe E, Takemoto M, Onishi S, et al. Incidence and characteristics of metabolic disorders and vascular complications in individuals with Werner syndrome in Japan. J Am Geriatr Soc. 2012; 60: 997–998.
3. Hatamochi A, Arakawa M, Takeda K, et al. Activation of fibroblast proliferation by

Werner's syndrome fibroblast-conditioned medium. *J Dermatol Sci*. 1994; 7: 210–216.

4. Yeong EK, Yang CC. Chronic leg ulcers in Werner's syndrome. *Br J Plast Surg*. 2004; 57: 86–88.

5. Goto M, Matsuura M. Secular trends towards delayed onsets of pathologies and prolonged longevities in Japanese patients with Werner syndrome. *Biosci Trends*. 2008; 2: 81–87.

6. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: e132-173.

7. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, et al. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA*. 1995; 273: 721–723.

8. Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, et al. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis. *Int J Surg Lond Engl*. 2011; 9: 214–216.

9. Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, et al. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 790–797.

感染の臨床的徴候	IDSA 感染重症度分類
感染の症状や兆候なし	感染なし
局所的に皮膚・皮下組織まで 紅斑がある場合、潰瘍周囲 0.5cm~2cm	低度
紅斑>2cm もしくは 皮下組織以下に達する 膿瘍、骨髓炎、細菌性関節炎、筋膜炎の存在	中等度
上記症状に加え、下記 2 項目以上を満たす <ul style="list-style-type: none"> • 体温 >38℃、<36℃ • 心拍数 >90 拍/分 • 呼吸数 >20 回/分もしくは PaO₂ <32 mmHg • WBC >12,000 もしくは <4,000 もしくは >10%の幼若白血球（桿状核球） 	重度

表 1. 糖尿病足病変の重症度分類

軟部組織感染のみ			
軽症	局所 or 経口	外来	1-2 週、長くて 4 週
中等症	経口 or 最初は経静脈	外来/入院	1-3 週
重症	経静脈 可能ならば経口に切り替え	入院	2-4 週
骨髓炎・関節炎合併			
感染組織の残存なし	経静脈 or 経口		2-5 日
軟部組織残存	経静脈 or 経口		1-3 週
骨髓炎残存 (腐骨化なし)	経静脈 可能ならば経口に切り替え		4-6 週
手術(-)or 腐骨(+)	経静脈 可能ならば経口に切り替え		3 ヶ月以上

表 2. 抗菌薬の投与経路、入院の必要性、投与期間の目安

6. ウェルナー症候群の皮膚科的治療

群馬大学大学院医学系研究科 皮膚科

茂木 精一郎

はじめに

ウェルナー症候群の患者は皮膚潰瘍が生じやすく、治癒しにくいという特徴がある。特に足底の荷重部位に生じることが多い。原因として、やせによる脂肪組織の減少、皮膚硬化、血流障害、持続圧迫などによる創傷治癒能力の低下が考えられる。治療としては保存的治療と外科的治療が行われるが、1996年から2016年にPubMedに報告された皮膚潰瘍の治療例を参考に作成した。

CQ1. ウェルナー症候群の皮膚潰瘍が生じやすく、難治である原因は？

A1. 血流障害、皮膚硬化、脂肪組織の減少、骨変形による持続圧迫。石灰沈着などによって皮膚潰瘍が発生しやすく、創傷治癒が遅延する。

ウェルナー症候群の皮膚潰瘍の成因は多因子であるが、結合組織成分の代謝異常が関連しているといわれている¹⁾。その他、体幹の割に四肢が細くやせているため四肢末端への荷重負荷が大きいこと、外反母趾や扁平足などの骨関節変形、足底の限局性角化病変や皮下石灰化による皮膚結合組織への物理的圧迫、皮膚の菲薄化、皮膚硬化、脂肪組織の減少、線維芽細胞分裂能低下による創傷治癒の遅延、糖尿病の合併や動脈硬化性病変に伴う血行障害が重なるためと考えられている²⁾。

好発部位はアキレス腱部、足関節、肘関節、足底部など圧のかかりやすい部位に多くみられる³⁾。また鶏眼や胼胝腫、外傷が前駆症状となることがある。潰瘍好発部位の皮膚は萎縮し皮下脂肪組織が減少しているため、潰瘍を形成すると容易に腱や骨が突出する²⁾。ウェルナー症候群の患者には腫瘍の発生が多く、有棘細胞癌や悪性黒色腫による難治性皮膚潰瘍の可能性も念頭において、疑わしい場合は皮膚科専門医へ相談することが望ましい。特にウェルナー症候群患者では足底に好発する末端黒子型悪性黒色腫の発生頻度が高いことが知られており注意を要する⁴⁾。

CQ2. ウェルナー症候群における皮膚潰瘍の治療方針は？

A2. 糖尿病などの治療も並行しながら、治癒を妨げている原因除去に役立つ外用薬や、治癒過程を促進する外用薬やドレッシング材を選択して保存的治療を行う。

ウェルナー症候群の潰瘍はQ1で示した様々な成因が関与していることもあり難治である。外用薬やドレッシング材などでの保存的治療をまず行うが、糖尿病のコントロールなど全

身的治療も並行して行う必要がある。また、潰瘍周囲の角質増生に対してはサリチル酸ワセリンや尿素軟膏などの角質軟化剤の外用を行う。角質軟化剤による鶏眼や胼胝腫の治療を行うことは皮膚潰瘍の発生予防にもつながるため重要である。保存的治療で改善が見られない場合、外科的療法を考慮する。

本症の潰瘍は慢性皮膚創傷である。慢性皮膚創傷では、各種サイトカインによる炎症の遷延化と、壊死組織タンパクを融解させる役割をもつプロテアーゼの活性が上昇することにより、組織の足場になる細胞外基質も融解し、組織の再構築ができない状態にある⁵⁾。また、滲出液中の分子の組成バランスが崩れることにより、組織再構築を担う細胞の分裂能が低下している⁵⁾。慢性創傷の創傷治癒過程を促進するためには、治癒を妨げている原因除去に役立つ外用薬や、治癒過程を促進する外用薬やドレッシング材を選択して使用する必要がある⁶⁾。

CQ3. 感染・壊死組織を伴う皮膚潰瘍の治療法は？

A3. 外科的デブリドマンによる壊死物質の除去と壊死物質除去作用・抗菌作用を持つ外用剤を選択する。

生理食塩水や微温湯で洗浄後、壊死組織に対し、できるだけメスやハサミを用いて外科的デブリドマンを行う。感染に移行しつつある状態や感染が成立した状態では、ポビドンヨード、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンザルコニウムによる消毒を行い感染を抑える⁶⁾。デブリドマンが困難な場合はカデックス軟膏[®]、イソジンゲル[®]、プロメライン軟膏[®]などの壊死組織除去剤による化学的デブリドマンをおこなう。また水分を多く含むゲーベンクリーム[®]は壊死組織の軟化・融解を促進するとされており、滲出液の少ない創部で有効である。感染や強い炎症により創部の滲出液が多い場合は、滲出液吸収効果を持つカデックス軟膏[®]やユーパスタ[®]コーワが有効である。また、感染や壊死組織を伴う潰瘍は、閉塞することにより感染が悪化するため、ドレッシング材（閉鎖性ドレッシング）は行わない方がよく、抗菌作用を有した外用剤を中心に治療すべきである⁶⁾。

CQ4. 感染・壊死組織を伴わない皮膚潰瘍の治療法は？

A4. 肉芽形成促進薬や上皮化形成促進作用をもつ外用剤や湿潤環境を保持するためのドレッシング材を用いる。

感染もなく壊死組織が除去された創部は、通常肉芽が形成されるが、本症の潰瘍はなかなか肉芽が形成されないことが多い。そのため、生理食塩水や微温湯で洗浄後、オルセノン軟膏[®]やプロスタグランディン軟膏[®]、リフラップ軟膏[®]などの肉芽形成促進薬を使用する。塩基性線維芽細胞増殖因子（フィブラストプレー[®]）も有効ではあるが、ウェルナー症候群の皮膚潰瘍は悪性腫瘍を合併することも多いため、注意が必要である。

潰瘍部が良好な肉芽で充填されると、上皮化が生じてくる。プロスタグランジン軟膏[®]やアクトシン軟膏[®]などの上皮形成促進作用を持つ薬剤を使用する。この時期は創部の湿潤環境を保持するためのドレッシング材も有効である。滲出液の少ない場合はハイドロコロイドを、滲出液の多い場合はアルギン酸塩（ソープサン[®]）、キチン（ベスキチン[®]）、ハイドロファイバー（アクアセル[®]）、ハイドロポリマー（ティエール[®]）、ポリウレタンフォーム（ハイドロサイト[®]）などを使用することが薦められる⁶⁾。近年、エンドセリン受容体拮抗薬が難治性潰瘍に有効した一例が報告されている⁷⁾。

CQ5. その他の治療法は？

A5. 保存的治療で改善が見られない場合は、人工真皮貼付や皮弁形成などの外科的治療を考慮する。

一般的な創傷・褥瘡治療で用いられる高圧酸素療法や陰圧閉鎖療法も創傷治癒を促進させる可能性をもつ。外科的治療については、植皮術では治癒させることが困難な場合が多く、人工真皮貼付⁸⁾や皮弁形成^{9,10)}などの方が有用であることが多い。また線維芽細胞の分裂能の低下などから、デブリードマンにより潰瘍が拡大する可能性のあることも念頭に置く必要がある⁸⁾。

まとめ

ウェルナー症候群の皮膚潰瘍はアキレス腱部、足関節、肘関節、足底部など圧のかかりやすい部位に生じた鶏眼や胼胝腫、外傷から発生することが多く、健常人の創傷治癒と比べて難治である。ウェルナー症候群の皮膚潰瘍が難治である原因としては、皮膚の菲薄化、硬化、脂肪組織の減少、血流不全、石灰化、骨関節変形による過剰圧迫など多因子が関与する。治療としては、潰瘍周囲の角質増生に対しては角質軟化剤の外用を行う。潰瘍の治療は通常潰瘍の治療と同様であるが、感染・壊死組織を伴う場合は、生理食塩水や微温湯で洗浄ないし消毒薬で消毒後、壊死組織に対し、できるだけメスやハサミを用いて外科的デブリードマンを行う。また、創部の水分コントロールに注意しながら壊死組織の軟化・融解を促進する外用薬を併用する。感染もなく壊死組織が除去された創部には、肉芽形成促進外用薬を使用する。また、創部の湿潤環境を保持するためのドレッシング材も有効である。保存的治療で改善が見られない場合、外科的療法を考慮する。

参考文献

1. 旗持 淳. Werner 症候群と結合組織. 皮膚臨床. 1996; 38: 1529-1536.
2. 伴野朋裕. ウェルナー症候群. 皮膚臨床. 2000; 42(10)特: 40 ; 1512-1513.
3. 後藤 眞. ウェルナー症候群. 皮膚臨床. 1997; 39(7)特: 37 ; 1095-1102.
4. Lauper JM, Krause A, Vaughan TL, et al. Spectrum and risk of neoplasia in Werner

syndrome: a systematic review. PLoS One. 2013; 8: e59709.

5. 大浦紀彦, 波利井清紀. 慢性創傷. 治療. 2009; 91: 237-242.

6. 井上雄二, 金子栄, 加納宏行 他. 創傷・褥瘡・熱傷ガイドラインー 1 : 創傷一般ガイドライン. 日皮会誌. 2017; 127: 1659-1687.

7. Noda S, Asano Y, Masuda S, et al. Bosentan: a novel therapy for leg ulcers in Werner syndrome. J Am Acad Dermatol. 2011; 65: e54-55.

8. 沼田 剛, 船坂陽子, 永井 宏 他. 人工真皮を用いて治療した Werner 症候群の 1 例. 皮膚臨床. 1998; 40: 1703-1705.

9. 寺師浩人, 石井義輝, 村上 勇 他. Werner 症候群のアキレス腱部難治性潰瘍の治療経験. 皮膚臨床. 1994; 36: 749-751.

10. 田井野 仁, 矢島弘嗣, 辰巳英章 他. Werner 症候群に生じたアキレス腱部皮膚潰瘍に対する治療経験. 中部整災誌. 2002; 45: 1005-1006.

7. ウェルナー症候群の皮膚潰瘍の外科的治療

千葉大学大学院医学研究院 形成外科

窪田 吉孝

はじめに

ウェルナー症候群では皮膚潰瘍がよく見られる。本項目はウェルナー症候群における皮膚潰瘍に対して外科的治療の観点から、潰瘍の疫学、診断、治療、予防について一定の指針を示すことを目的とする。

ウェルナー症候群における皮膚潰瘍は難治で QOL を低下させる。ウェルナー症候群における足潰瘍の病態は、近年増加してきた虚血肢潰瘍、糖尿病性潰瘍の病態と共通する部分もあるが同一ではないため特別な配慮が必要である。ウェルナー症候群は極めて稀な疾患であることから、実地臨床において各施設が十分な治療経験を得ることが難しい。また、多数の症例が参加した臨床研究のエビデンスに基づく指針を作成することは困難である。しかし一方で、個々のウェルナー症候群患者に対して皮膚潰瘍の診断と治療を適切に行うことの必要性は言うまでもない。また、ひとたび潰瘍が生じると難治となるため、潰瘍が生じる前の段階での潰瘍発生予防措置の必要性が極めて高い。よって、ウェルナー症候群の皮膚潰瘍の診断、治療、予防に関して、症例報告の集積や自験例に基づいて一定の方針や見解を示すことは患者にとって有益であると考えられる。また、本項目では下肢潰瘍の他にウェルナー症候群でよくみられる肘潰瘍も取り上げる。

文献

ウェルナー症候群に関する報告の殆どは症例報告か数例のケースシリーズである。本項目では遺伝子診断されている確実例を多く抽出するため、ウェルナー症候群の原因遺伝子として *WRN* が同定された 1996 年以降の文献を元に作成した。

1996 年 1 月から 2016 年 10 月にメディカルオンラインで検索された和文報告のウェルナー症候群患者は 63 例だった。また、同期間に PubMed で検索された日本人著者による英文報告のウェルナー症候群は 56 例だった。本項目ではこれらの報告を用いた。なお、これらの報告においては、和文報告では学会抄録も含んでいるため症例の重複がありうることを予め述べておく。また、和文報告と英文報告の間においても症例の重複がありうる。

I. 皮膚潰瘍概要

CQ1. ウェルナー症候群における皮膚潰瘍の合併率は？

A1. およそ 4 割で皮膚潰瘍を合併する

ウェルナー症候群は極めて稀な疾患であり、ウェルナー症候群患者の中での皮膚潰瘍有病率や罹患率を正確に求めることは困難である。和文報告 63 例中 27 例(43%)、英文報告 56 例中 22 例(40%)で皮膚潰瘍の記載がみられた(表 1)。上肢では肘関節肘頭部の潰瘍の報告が多い。下肢では、下腿遠位 1/3 以遠の部位の潰瘍が多い。膝関節伸側の潰瘍の報告もみられる。

CQ2. ウェルナー症候群下肢病変の典型的な出現部位は？

A2. 下腿遠位 1/3 と足である。

下肢は細く、皮膚は乾燥していることが多い。多形皮膚萎縮、皮膚硬化は下腿遠位 1/3 と足で特に強い(図 1)。以下、下腿遠位 1/3 と足について述べる。皮膚は伸展性が殆ど無く、光沢を持っていることが多い。足関節拘縮により可動域制限がみられることが多いが尖足位となっていることは少ない。扁平足はウェルナー症候群の典型的な症状の一つとして知られている。X 線でみられるアキレス腱の火焰様石灰化はウェルナー症候群の典型的な症状であり、同部位の皮膚潰瘍がしばしばみられる。また、足関節内果・外果、足に多発潰瘍を呈することがある。胼胝もよくみられる。足潰瘍がなく比較的状态が良好な足であっても、観察すると胼胝がみられることが多い。足趾の変形がよくみられ、急速に進行することがある。

CQ3. 下肢潰瘍の発生要因となりうる基礎疾患の合併は？

A3. 糖代謝障害の合併が多い。

糖代謝異常が存在する割合が和文報告 43%、英文報告 39%と高かった(表 2)。一方、高血圧は多数とは言えなかった。また、下肢虚血に関してもウェルナー症候群で多いとは言えなかった。ウェルナー症候群における足潰瘍の病態は、近年増加の一途をたどっている糖尿病・高血圧による足潰瘍の病態と共通する部分もあるが、決して同一ではないことに留意しなければならない。またウェルナー症候群における足潰瘍の成因として、皮膚硬化と足変形は無視できない要素である。

CQ4. 悪性腫瘍による潰瘍はみられるか？

A4. みられることがある。

ウェルナー症候群では悪性腫瘍が若年から高率に発生することが知られている。また、非上皮性腫瘍の割合が健常人集団と比べて高いことが報告されている。皮膚潰瘍との関連では、踵潰瘍が見られた症例で踵骨骨肉腫が存在した報告¹⁾がある。ウェルナー症候群における皮膚潰瘍においては悪性腫瘍の可能性も念頭に置く必要がある。

CQ5. 胼胝はみられるか？

A5. 高率にみられる。

ウェルナー症候群の足では胼胝が高率にみられる。文献では、和文報告 63 例中 8 例(13%)、英文報告 56 例 9 例(16%)で胼胝の存在が記載されていた。自験例ではほぼ全例で胼胝がみられる。胼胝は疼痛をもたらし QOL を低下させ、また胼胝部に潰瘍を生じることがある。さらに胼胝による疼痛が歩容を悪化させ、他部位の負荷が増し新たな胼胝や潰瘍が発生する可能性もある。よってウェルナー症候群において胼胝は、将来発生しうる潰瘍発生予防の点から重要な治療対象である。

ウェルナー症候群では皮膚は硬化し極めて伸展性に乏しい状態となる。加えて、扁平足、足趾変形、足関節拘縮が進行する。これらによって、ウェルナー症候群では胼胝が高率に発生すると思われる。

胼胝は皮膚潰瘍の発生母地になることがあるためウェルナー症候群で皮膚潰瘍がなく胼胝のみ存在する段階の症例は、今後の潰瘍発生のリスクをふまえて特に重点的に適切な予防措置を講ずる必要があると考えている。潰瘍がなく胼胝のみ存在する段階の症例は和文 2 例、英文 5 例が報告されていた。潰瘍がない患者の胼胝予防および処置が重要な理由としては、①患者が潰瘍発生とその難治化を経験していないため、足底装具、靴装具などの予防措置が行われていないケースが多いこと、②ウェルナー症候群としては軽症の段階であるため活動性が高く、胼胝に高い圧が長時間加わりやすいこと、などが挙げられる。自験例では、踵胼胝への荷重により踵骨骨皮質が破綻し踵骨骨髓炎へ至った可能性がある症例を経験した(図 2)。本症例は、下腿遠位 1/3 から足部に多形皮膚萎縮、硬化、足関節拘縮などウェルナー症候群に典型的な変化がみられたものの、下腿や足の皮膚は比較的良好と考えられる状態だった。踵潰瘍発生の原因としては踵胼胝に対し特に処置を行っていなかったこと、市販の靴を使用していたこと、活動性が高く繰り返し踵胼胝に圧が加わり続けたこと、などが考えられた。

以上のことから、ウェルナー症候群において胼胝は皮膚潰瘍発生の前段階と考えられる。胼胝に対して介入を行うことにより、皮膚潰瘍、骨髓炎などの重篤で治療困難な状態に陥ることを予防できる可能性がある。

II. 診断

CQ6. 潰瘍の肉眼的評価は重要か？

A6. 重要である。

肉眼所見として潰瘍の部位、性状などの記録は重要である。記録に際しては、DESIGN-R®(日

本褥瘡学会編)²⁾に含まれている項目を念頭に置いて記録すると記載漏れが少なくて有用である。DESIGN-R®は褥瘡の評価基準であるが、褥瘡以外の潰瘍評価にも用いることができる。評価項目は以下の通りである。

1. 深さ
2. 滲出液の量
3. 大きさ
4. 炎症/感染
5. 肉芽組織
6. 壊死組織
7. ポケット

DESIGN-R は詳細な評価法であり、治療効果判定、経時的変化の評価などに活用できる。欠点としては、やや記録が煩雑である点が挙げられる。

以下、ウェルナー症候群の潰瘍評価において重要と考えられる点を述べる。

1. 潰瘍の深さ： ウェルナー症候群において潰瘍は容易に骨や関節腔に達する。骨皮質を穿破して骨髓内に達している場合は骨髓炎を、関節腔に達している場合は化膿性関節炎を疑う必要がある。
2. 滲出液の量： 滲出液が膿性である場合は、骨髓炎や化膿性関節炎の可能性を考慮する。
3. 大きさ： 病勢や治療効果の判定に重要である。
4. 炎症/感染： 感染巣が皮膚軟部組織であるか、骨髓や関節腔であるかの鑑別が重要である。
5. 肉芽組織： ウェルナー症候群の潰瘍では一般に肉芽形成は不良である。肉芽形成が不良の場合には、血流不良、感染、壊死組織などの原因を考慮し、それらを解消する方法を検討する。
6. 壊死組織： 壊死した組織が何であるか、壊死組織の深さ、範囲などを把握する。
7. ポケット： ウェルナー症候群の足潰瘍でポケット形成が問題となることは多くはない。

CQ7. 足部単純 X 線、CT は有用か？

A7. 有足全体の形状や、足を構成する個々の骨の状態把握に単純 X 線および CT は有用である。

ウェルナー症候群では足部形態や個々の骨の状態が急速に変化することもあるため経時的変化を把握することは重要である。

CQ8. MRIは有用か？

A8. 骨髄炎を疑う症例ではMRI検査が有用である（図2）。

CQ9. 血行評価は必要か？

A9. 必要である。

下肢虚血がある場合、血行再建が可能か検討する必要がある。

高血圧や糖尿病などの既往、足部冷感、足背動脈・後脛骨動脈触知不能などの場合に下肢虚血を疑う。和文報告1例、英文報告2例で下肢虚血が疑われる記載があった。うち1例で伏在静脈により大腿膝窩動脈バイパスによる血行再建が行われたと報告されている³⁾。

III. 治療

CQ10. 皮膚潰瘍の外科的治療とwound bed preparationの組み合わせは重要か？

A10. 重要である。

ウェルナー症候群の皮膚潰瘍は一般に難治である。最終的に植皮術や皮弁術などの外科的治療により創閉鎖を図る場合であっても、そこに至るまでの準備が手術の結果を大きく左右する。創傷治癒に関する近年の進歩を取り入れることにより、これまで治癒させるのが困難だった潰瘍や大きな手術を要していた潰瘍を侵襲の低い手術で閉鎖できるケースが増えた。このような手術の前段階として潰瘍状態の改善を図ることはwound bed preparationと呼ばれ、その重要性は増す一方である。本項では、ウェルナー症候群においてwound bed preparationから手術へと至る際の流れについて自験例も交えて述べる。

- A) デブリードマン、搔爬：皮膚潰瘍の治療・管理において、壊死組織を除去し創面の清浄化を図ることは重要である。そのため、患者自身が自己処置で行う創面の清浄化は日々の創管理において必要度が高い。同時に、医療機関受診の際に搔爬や外科的デブリードマンをこまめに行うのが望ましい。

明らかな感染状態においては、切開排膿やデブリードマンを速やかに行う必要がある。また近年、明らかな感染兆候はないが潰瘍部の菌量が増えた状態が臨界的定着(critical colonization)と呼ばれ注目されている。臨界的定着状態において菌塊はグリコカリックスなどによるバイオフィルムを形成し、宿主免疫や外用薬の作用が及びにくくなり創傷治癒を阻害する。潰瘍面に付着した柔らかい黄色～白色調組織（sloughと呼ばれることがある）はバイオフィルムを含んでいる可能性があり臨界的定着を疑う所見の一つである。他に、臨界的定着を疑う臨床所見としてNERDSが報告されている⁴⁾(表3)。ウェルナー症候群の潰瘍の診察時に潰瘍底に付着した柔

らかい黄色～白色調組織を鋭匙等で除去することはバイオフィルムを除去し、菌量を減らすので臨界的定着に対する対策として有用と考えられる。

デブリードマンは潰瘍の範囲と深さの判定という診断面でも有用であり、その処置の際に創面や壊死組織、膿の細菌培養検体を採取することも重要である。デブリードマン中に骨髓内に達し骨髓炎が判明することもある。その場合、骨髓内膿の細菌培養検体採取を忘れてはならない。

ウェルナー症候群におけるデブリードマンの実施上、最も問題となるのは疼痛である。ウェルナー症候群では糖代謝障害の合併率が高いが糖尿病性潰瘍でみられる知覚低下があることは少なく、むしろ健常人より処置時の疼痛は強い。そのため無麻酔でのデブリードマンは難しいことが多い。局所浸潤麻酔薬注射の場合、組織の硬化により注射自体の疼痛が強く、また注射された麻酔薬が組織内で浸透しにくく、一般の患者で得られるような鎮痛の範囲・効果が得にくい。対策として、潰瘍から離れた下腿中央などの皮膚が柔らかい場所にブロック注射を行うことを考慮しても良い(図3)。いずれにせよ、ウェルナー症候群におけるデブリードマンは患者に意義・必要性を説明の上、十分な準備のもとに行われる必要がある。

B) 外用剤：潰瘍の状態にあわせて適切な外用剤を用いることは重要である。潰瘍治療においては適切な湿潤環境を保ち創傷治癒を促進する moist wound healing の考え方が基本となる。しかしウェルナー症候群の潰瘍において、湿潤環境と創傷治癒を直接促進する薬剤(ワセリン軟膏、プロスタグランジン入り軟膏、basic fibroblast growth factor [bFGF]スプレーなど)だけで治癒に至ることは稀である。細菌の臨界的定着に対して、ヨウ素製剤、銀製剤を要することも多い。また、moist wound healing の範囲を超える多量の滲出液は創傷治癒を阻害するため、滲出液を吸収する吸水性基材の製剤(カデキソマーヨウ素製剤、ヨード・白糖製剤)がしばしば用いられる。

C) 洗浄： 洗浄により創面の汚れを洗い流すことは有用と考えられる。洗浄の有効性を実証したエビデンスは多くないが、臨床上、洗浄の有効性については合意が得られていると考えられる。また、患者が自己処置としてシャワー等で創洗浄することは身体保清のひとつであり望ましいと考えられる。創管理上特段の理由がないにもかかわらず、潰瘍の存在だけを理由に足部シャワーを禁止することは避けなければならない。

一方で、洗浄処置により以下のリスクがあることも認識する必要がある：①環境中の多剤耐性菌が創面に付着する、②創面の多剤耐性菌が環境中に拡散する。

医療施設の水回り(水道蛇口、シャワーヘッド、浴槽、陰洗ボトルなど)は様々な菌で汚染されている場合がある。また、洗浄処置は周囲環境に汚染物を飛散させやすい。①、②のリスクを踏まえ、標準予防策を遵守したうえで洗浄処置を行うこ

とが必要である。

- D) 陰圧閉鎖療法(negative pressure wound therapy, NPWT) : NPWT は難治性潰瘍に対して近年急速に普及しつつある治療法である。持続陰圧による血管新生促進、肉芽新生促進、滲出液コントロールにより潰瘍治癒が促進するとされている。自験例でも一定の有効性が認められ(図 3)、今後積極的に取り組む意義のある治療法と考えられる。NPWT における一般的な注意事項である、①感染創には用いない、②潰瘍周囲皮膚の障害に注意する、などの事項はウェルナー症候群においても十分留意する必要がある。ウェルナー症候群では化膿性関節炎に伴う皮膚潰瘍を生じている場合も多く、感染状態では NPWT 単独での治療は適応外である。持続洗浄等を併用した治療を考慮すると有効な可能性がある。

NPWT をウェルナー症候群の足に用いる場合に特に注意を要する点としては、組織硬化が強いこと、皮膚軟部組織が薄く骨と近いこと、などからフォーム剤による圧力で皮膚軟部組織障害が生じやすいことが挙げられる。フォーム剤を適切な広さ、厚さに切って用いることが有用である。

- E) 手術 :

(ア) 人工真皮貼付 : ウェルナー症候群では皮膚軟部組織が薄く硬化しており、容易に骨上や腱上の全層欠損になる。人工真皮はウェルナー症候群の足潰瘍治療において欠かせないものである(図 3)。ウェルナー症候群では骨皮質が破綻し骨髓露出に至ることもしばしばみられるが、人工真皮は骨髓露出創にも貼付可能であり、真皮様組織が骨髓露出面に構築されることにより骨髓炎を予防し、また植皮を可能にする。

(イ) 植皮術 : 従来、ウェルナー症候群の皮膚潰瘍では骨膜が失われるレベルの骨露出、腱膜が失われるレベルの骨露出が多く植皮が適応しづらいことが多かった。しかし、人工真皮、bFGF 製剤、NPWT の登場によりウェルナー症候群の潰瘍で植皮の母床形成が可能となるケースが増加し、伴って植皮術は増加傾向になってくると思われる。植皮術の報告は和文 1 例、英文 2 例がある。自験例で足関節外果などに植皮術を行った例を示す(図 3)。

(ウ) 皮弁術 : ウェルナー症候群に限らず難治性潰瘍治療において、皮弁術などの比較的大きな手術が占める割合は減少し、その役割は相対的に減少しつつある。理由は、外用薬、bFGF 製剤などの薬剤の進歩、人工真皮により従来は植皮術が不可能だった状況でも植皮術が可能になったこと、NPWT の強力な肉芽化作用・潰瘍縮小効果、などが挙げられる。一方、皮弁手術の利点としてはその他の治療では閉鎖にまで至れない潰瘍の閉鎖が得られることや、厚さを持った良好な皮膚軟部組織で閉鎖できること、治療期間の短縮、などが挙げられる。

- ① 肘潰瘍： 肘頭は骨突出が強いこと、肘の屈曲伸展運動のために柔軟性に富む軟部組織が必要であることに加え、ウェルナー症候群の肘潰瘍は関節腔が露出していることが多いことなどから、植皮術よりも皮弁術が適切であるケースが多いかもしれない。皮弁術では、radial recurrent flap⁵⁾、尺側手根屈筋皮弁⁶⁾、橈側前腕皮弁⁷⁾などの報告がある。その他、植皮術⁸⁾、骨部分切除⁹⁾の報告がある。
- ② 膝潰瘍： 膝関節腔が露出するような潰瘍は皮弁術の適応が高い。前脛骨動脈皮弁、縫工筋弁、遊離広背筋皮弁^{10,11)}の報告がある。
- ③ 踵潰瘍： 骨髄炎を伴った踵潰瘍に対して遊離前鋸筋弁の報告がある¹²⁾。
- ④ アキレス腱部潰瘍： X線で見られるアキレス腱部の火焰様石灰化はウェルナー症候群の特徴的な所見である。石灰の感染からアキレス腱部潰瘍を生じることがしばしばある。Lateral supramalleolar flapによる治療の報告がある¹³⁾。

(エ) 切断術： 難治性潰瘍により患部の切断術が避けられない場合もある。和文報告で足部切断1例、足趾切断1例、英文報告で膝下切断1例、足趾切断1例がある。また、踵骨骨肉腫による膝下切断1例の報告がある¹⁾。

F) その他

- (ア) 高気圧酸素療法： 踵骨骨髄炎を伴う踵部潰瘍に対して高気圧酸素療法を行った報告がある¹⁴⁾。
- (イ) 腰部交感神経ブロック： 足潰瘍および疼痛に対して腰部交感神経ブロックを行った報告がある^{15,16)}。

G) 皮膚ケア

- (ア) 保湿： ウェルナー症候群では皮膚乾燥がみられることが多く、下腿や足では特に顕著である。皮膚乾燥は胼胝や皮膚潰瘍の発生要因や増悪因子になると考えられる。皮膚乾燥により落屑、発疹などがある状態は手術創のコンタミネーションなどを招き創傷治癒を阻害すると考えられる。保湿剤塗布が有効である可能性がある。

CQ11. 胼胝に対するマネージメントは必要か？

A11. 必要である。

ウェルナー症候群の足では胼胝が高率に存在し（図 1B）、皮膚潰瘍や踵骨などの骨皮質破綻、骨髄炎などを誘発する可能性がある（図 2）。ウェルナー症候群ではひとたび潰瘍や骨髄炎が発生すると極めて難治であり、胼胝の段階で予防が図られることが望ましい。よっ

て、胼胝に対して積極的に介入することは有意義と考えられる。

A) 胼胝の予防： 胼胝は過剰な圧が長期間加わることによって発生する。過剰な圧が加わることを防ぎ、胼胝発生を予防することが重要である。

(ア) 適切な足底装具、靴形装具の使用： 個々の患者の足に合わせて作成した足底装具、靴形装具により胼胝や潰瘍発生を予防できる可能性がある。文献ではウェルナー症候群 2 例に対して足底装具、靴形装具を行った報告がある¹⁷⁾。報告では 2 例とも装具製作の難易度が高かったが、1 例では患者満足が得られた。自験例においては積極的に靴形装具を作成している(図 4)。室外履き型、室内履き型があり、患者ライフスタイルに応じて義肢装具士が作成している。市販の健康人用靴と比較して履き心地が良く疼痛が軽減するようである。筆者らは現在、これら装具による胼胝・潰瘍予防効果を検証中である。問題点としては、ウェルナー症候群では足趾変形が急速に進行することがあり、作成した装具が短期間で適合しなくなることがしばしばおこることが挙げられる。

B) 胼胝の治療： ウェルナー症候群では、発生した胼胝に対して積極的に治療することが望ましい。胼胝は過剰な圧が加わり続けるという原因が解消されない限り再発することに留意し、治療を継続して行う必要がある。具体的な方法としては以下が挙げられる。

(ア) 胼胝削り： カミソリ等を用いて胼胝の厚みを減らすことができる。また、胼胝形状をなだらかにすることができる。これらにより、皮膚の狭い範囲に極端に強い圧が加わることを防止できる。

(イ) サリチル酸製剤貼付： 角質を侵軟させ用手的剥離を可能にする。

参考文献

1. Nakamura Y, et al. Triple primary sarcoma in Werner syndrome with a novel mutation. *Rheumatology (Oxford)*, 2003; 42: 798-800.
2. 一般社団法人日本褥瘡学会. DESIGN-R. [cited 2018 Jan, 11]; Available from: <http://www.jspu.org/jpn/info/design.html>.
3. Akiyama K, 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: p303-306.
4. Woo, K.Y. and R.G. Sibbald, A cross-sectional validation study of using NERDS and STONEES to assess bacterial burden. *Ostomy Wound Manage*, 2009; 55: 40-48.
5. 林 俊, 尚 元村, Werner 症候群患者の難治性潰瘍に対する radial recurrent flap の経験. 日形会抄録, 2009.
6. 安部 幸 他, 両側の難治性肘頭部潰瘍を合併した Werner 症候群の治療経験. 山口医学,

2003; 52: 36-37.

7. 大嶋 茂 他, Werner 症候群による肘の皮膚難治性潰瘍に対する橈側前腕皮弁の 1 例. 北海道整形災害外科学会雑誌, 2001; 43: 24-27.
8. 田守 義 他, WRN 遺伝子に複合型ヘテロ接合体変異を同定した Werner 症候群の 1 例. 日本内科学会雑誌, 2011; 100: 1642-1644.
9. 秋元 博, 知 佐々木, 先天性肘関節脱臼を伴った Werner 症候群の兄弟例. 東北整形災害外科紀要, 1999; 43: 175.
10. 谷口 泰 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: 134-138.
11. Taniguchi Y and T Tamaki, Reconstruction of intractable ulcer of the knee joint in Werner's syndrome with free latissimus dorsi myocutaneous flap. J Reconstr Microsurg, 1998; 14: 555-558.
12. 鈴木 沙 他, ウェルナー症候群を疑った踵部潰瘍の 1 例. Skin Surgery, 2015; 24: 45.
13. Okazaki M, K Ueda, K Kuriki, Lateral supramalleolar flap for heel coverage in a patient with Werner's syndrome. Ann Plast Surg, 1998; 41: 307-310.
14. Yamamoto K, et al, A report of two cases of Werner's syndrome and review of the literature. J Orthop Surg (Hong Kong), 2003; 11: 224-233.
15. 篠川 美, 他, ウェルナー症候群の難治性下腿潰瘍に腰部交感神経節ブロックが効果を認めた一例. 日本ペインクリニック学会誌, 2014; 21: 164-165.
16. 佐藤 紀, 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: 96-98.
17. 鈴木 善, 義 大嶋, 歩行障害を主訴とした Werner 症候群 2 例について. リハビリテーション医学, 2000; 37: 180.

表 1 ウェルナー症候群における部位別皮膚潰瘍報告数

部位	和文報告症例数 (n = 63)	英文報告症例数 (n = 56)
肘	11 (17%)	1 (2%)
膝	1 (2%)	2 (4%)
下腿	2 (3%)	4 (7%)
アキレス腱部	4 (6%)	5 (9%)
足関節内果・外果	2 (3%)	6 (11%)
足底	4 (4%)	3 (5%)
踵	6 (10%)	4 (7%)
足趾	4 (6%)	3 (5%)
足	1 (2%)	1 (2%)

表 2 下肢潰瘍の原因となりうる基礎疾患

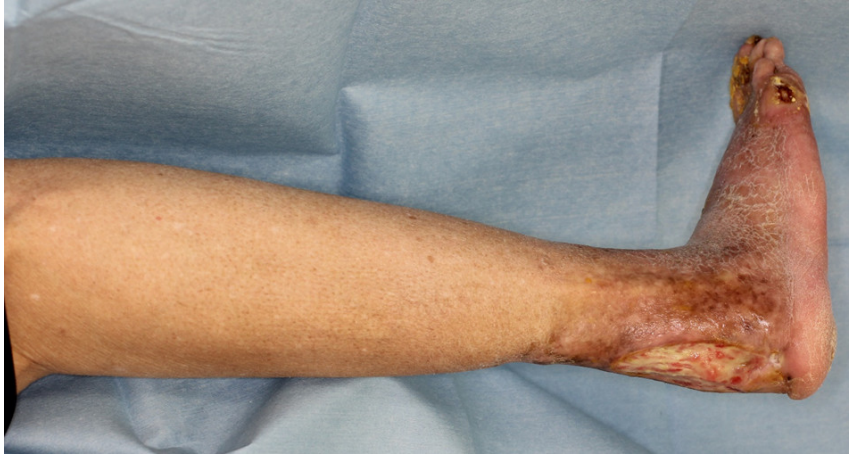
	和文報告 (n = 63)	英文報告 (n = 56)
糖代謝異常	27 (43%)	22 (39%)
高血圧	3 (5%)	1 (2%)
下肢虚血	1 (2%)	2 (4%)

表 3 Critical colonization を疑う兆候*

英文	意味
N: Non healing wounds	治療抵抗性の潰瘍
E: Exudative wounds	多量の浸出液
R: Red and bleeding wound surface and granulation tissue	赤色で出血のみられる肉芽
D: Debris	壊死組織などの存在
S: Smell or unpleasant odor	悪臭

*頭文字をとって、NERDS とよばれる。(文献[4]から引用)

A



B



図1 ウェルナー症候群の下肢典型像。(A) 皮膚軟部組織の硬化・萎縮は下腿遠位 1/3 以遠で著しい。(B) 潰瘍のない比較的良好な状態の足であるが、踵部には胼胝がみられる。

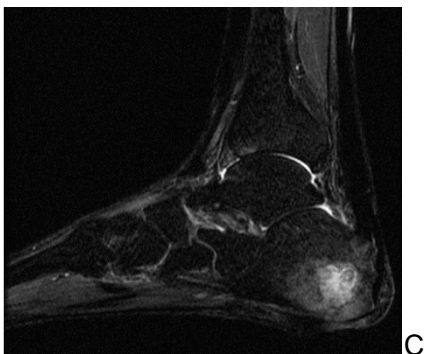


図2 踵部胼胝から踵骨骨髓炎に至った可能性がある症例

(上) 下腿遠位 1/3 から足部にかけての皮膚の状態は全体的に良好である。

(中) 踵部に潰瘍から排膿がみられる。

(下) 足部 MRI 矢状断 T2 強調脂肪抑制像。踵骨骨髓は high intensity であり、骨髓炎を反

映している。

A



B



C



D



E



図 3 . (A)足関節外果と足外側に潰瘍がみられる。(B)デブリードマン後。麻酔は下腿中央やや遠位よりの皮膚が柔らかい部位にて腓腹神経ブロックで行った。外果潰瘍は骨髓内に、足外側潰瘍は第五中足骨に達している。(C)人工真皮を貼付した後、陰圧閉鎖療法(NPWT)を開始した。(D)NPWT 後。潰瘍の肉芽化、縮小がみられる。植皮可能な状態と判断し、網状分層植皮術を行った。(E)植皮後。植皮は生着し潰瘍閉鎖が得られている。



図 4 靴形装具の作成例。(A)室外履き型 (B)室内履き型

8. ウェルナー症候群のアキレス腱石灰化

奈良県立医科大学 整形外科

谷口晃、田中康仁

はじめに

ウェルナー症候群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¹⁾。関節包や腱付着部の石灰化は手、手関節、足、膝及び肘に多発性にみとめられることもある²⁾。アキレス腱に石灰化が生じることもあり³⁾、広範囲で特徴的な形状の石灰化を認めることがある⁴⁾。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⁵⁾、近年では85.3%に認められたとする報告がある⁶⁾。ウェルナー症候群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⁶⁾

CQ1. ウェルナー症候群患者のアキレス腱石灰化は非ウェルナー症候群患者のアキレス腱石灰化と異なるか。

A1. ウェルナー症候群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。この石灰化は非ウェルナー症候群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⁷⁾。

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⁸⁾⁹⁾や、アキレス腱断裂の術後に認められたという報告¹⁰⁾が散見される。ウェルナー症候群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。この石灰化は非ウェルナー症候群患者の石灰化とは明らかに異なっている。

CQ2. 単純Xpにおけるアキレス腱の石灰化はウェルナー症候群の診断に有用か。

A2. ウェルナー症候群患者におけるアキレス腱石灰化の出現頻度は非ウェルナー症候群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ウェルナー症候群の診断基準に組み入れることは有用である。

ウェルナー症候群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ウェ

ルナー症候群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ウェルナー症候群症例の中で、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ウェルナー症候群患者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。

ウェルナー症候群患者におけるアキレス腱石灰化の出現頻度は非ウェルナー症候群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ウェルナー症候群の診断基準に組み入れることは有用である。

まとめ

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ウェルナー症候群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。

文献

1. Laroche M, Ricq G, Cantagrel A, et al. Bone and joint involvement in adults with Werner's syndrome. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997; 64: 843-846.
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: 885-888.
4. Leone A, Costantini AM, Brigida R, et al. Soft-tissue mineralization in Werner syndrome. *Skeletal Radiol.* 2005; 34: 47-51.
5. 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.
6. Honjo S, Yokote K, Fujimoto M, et al. Clinical outcome and mechanism of soft tissue calcification in Werner syndrome. *Rejuvenation Res.* 2008; 11: 809-819.

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: 576-583.
8. Courville XF, Coe MP, Hecht PJ. Current concepts review: noninsertional Achilles tendinopathy. *Foot Ankle Int.* 2009; 30: 1132-1142.
9. Irwin TA. Current concepts review: insertional achilles tendinopathy. *Foot Ankle Int.* 2010; 31: 933-939.
10. Kraus R, Stahl JP, Meyer C, et al. Frequency and effects of intratendinous and peritendinous calcifications after open Achilles tendon repair. *Foot Ankle Int.* 2004; 25: 827-832.



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)

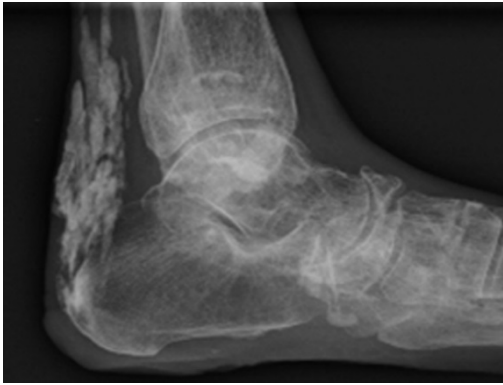


図 3. アキレス腱の停止部に広範囲に火焰様の石灰化が存在する。(火焰様石灰化)

Management guideline for Werner syndrome

-2018-

1. Dyslipidemia and fatty liver associated with Werner syndrome

Kazuhisa Tsukamoto

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Teikyo University

Introduction

Arteriosclerosis is one of the two leading causes of death in Werner syndrome patients, along with malignancy. Among the various forms of arteriosclerosis they develop, coronary artery diseases and peripheral arterial disease have a high incidence, and the latter plays a role in making skin ulcer in Werner syndrome patients to be refractory. Arteriosclerosis in Werner syndrome is considered to be one of the features of disease-specific premature aging, while disorders of carbohydrate metabolism and lipid metabolism associated with Werner syndrome also act as promoting factors. Insulin resistance associated with a fatty liver (non-alcoholic fatty liver disease [NAFLD]) and accumulation of visceral fat have been considered to be greatly involved in these metabolic abnormalities. Recently, the ratio of hepatocellular cancer caused by NAFLD or non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in all hepatocellular cancers has reportedly risen in the general population, thus the management of these diseases in Werner syndrome patients is also important.

It has been said that Werner syndrome patients develop dyslipidemia/fatty liver at a high rate. The previous guidelines indicated that hypercholesterolemia occurred in 53% of 15 Werner syndrome patients. However, there have been no data obtained by an extensive literature screening on the incidence of dyslipidemia and characteristics of dyslipidemia/fatty liver in Werner syndrome patients. To address this issue in the current edition of the guidelines, we screened cases reported on PubMed and Medical Online from 1996 to 2016 (98 articles, 119 cases), from which 44 cases (26 males with a mean age of 45.6 years)¹⁻³⁶⁾ including some descriptions or data relating to either lipid or fatty liver in the articles were selected for analysis (reports before 2005: 26 cases). Considering that Werner syndrome is likely to be associated with malignant diseases and that an onset of a malignant disease would possibly affect the lipid metabolism or fatty liver, the subjects were divided into 13 Werner syndrome patients with a malignant disease (6 males; mean age, 50.4 years) and the remaining 31 Werner syndrome patients with either no malignant diseases or no descriptions about malignant diseases (20 males; mean age, 43.6 years) for analysis. As to these data, the Werner syndrome patients with a malignant disease and the other Werner syndrome patients are represented as a group with M and a group without M, respectively, in the guidelines.

Meanwhile, the case reports obtained through the above literature search included neither adequate description on the treatment nor records on any treatment effect/rates of achieving control target values. Additionally, an anti-hyperlipidemic drug has shown remarkable progress in recent years. Under such circumstances, we researched treatments for dyslipidemia/fatty liver and their effects in 11 patients with no malignant diseases at the time of data acquisition (4 males and 7 females; mean age, 50.7 years [range 39-60 years]) among 12 patients (5 males and 7 females; mean age, 50.1 [range, 39-60 years]) under follow-up in Chiba University whose detailed data on their lipid levels and fatty livers from 2010 were available. We also examined patients with data of a liver-to-spleen attenuation ratio (L/S ratio), which was considered to reflect the degree of fatty liver.

Results obtained through literature search are represented as SR and results of case examination in Chiba University as CS in these guidelines.

I . Dyslipidemia

Q1. How frequently does dyslipidemia occur in Werner syndrome? What type of dyslipidemia appears in these patients?

A1. The incidence of dyslipidemia in Werner syndrome patients is high at 85%. The most common type of dyslipidemia is hypertriglyceridemia occurring in 76%, followed by hyper-LDL cholesterolemia/non-HDL cholesterolemia in 68%, and hypo-HDL cholesterolemia in 32% (SR).

Descriptions on the presence or the absence of dyslipidemia were found in 41 (the group with M: 13 patients, the group without M: 28 patients) of 44 patients, and 35 of whom, or 85.4% developed dyslipidemia (the group with M: 84.6%, the group without M: 85.7%). Data on lipid were confirmed in 25 patients (the group with M: 7 patients, the group without M: 18 patients); hypertriglyceridemia (TG) accounted for 76.0% (the group with M: 57.1%, the group without M: 83.3%), hyper-LDL cholesterolemia/non-HDL cholesterolemia for 68.0% (the group with M: 42.9%, the group without M: 77.8%), and hypo-HDL cholesterolemia for 32.0% (the group with M: 14.2%, the group without M: 38.9%).

Q2. What are the characteristics of Werner syndrome with dyslipidemia?

A2. Werner syndrome with dyslipidemia develop diabetes at a high rate (90% or higher). The mean BMI of Werner syndrome-with hypertriglyceridemia (TG) was 18.2, indicating lack of association with obesity (SR).

Records on the presence or the absence of diabetes were found in 33 out of 35 Werner syndrome patients with dyslipidemia, and 31 patients, or 93.9% of whom developed diabetes (the group with M: 88.9%, the group without M: 95.8%), showing an extremely high incidence of diabetes. Complication of arteriosclerosis were found in 4 Werner syndrome patients with dyslipidemia; they developed atherosclerosis with a mean age of 41 years , indicating premature arteriosclerosis in Werner syndrome.

Nineteen Werner syndrome patients with hypertriglyceridemia had a mean BMI of 18.2 (the group with M: 17.6, the group without M: 18.4), the maximum BMI of 22.8, and the minimum BMI of 12.49. There were 9 underweight patients who fell below 18.5 in BMI (47.3%) (the group with M: 7 patients, 46.7%; the group without M: 2 patients, 50%). The mean BMI of 9 patients with normal triglyceridemia was 16.5, and 8 of whom (88.9%) had a BMI not exceeding 18.5; there was no significant difference in BMI among normo- and hyper- triglyceridemic patients, but was a tendency to be more “underweight” in normo-triglyceridemic patients than those with hypertriglyceridemia. Thus, Werner syndrome patients with hypertriglyceridemia tended to have a higher BMI than patients with normal triglyceridemia in Werner syndrome; however, its characteristics were different from those in hypertriglyceridemic subjects in general population, who are strongly complicated with obesity.

Q3. What are the rates of achieving the lipid control target values in patients with Werner syndrome? Which drugs are effective?

A3. The rates of achieving the lipid control target values are high at 91% for LDL-C, 91% for HDL-C, and 82% for TG. Strong statin is mainly used as an antidyslipidemic drug and contributes to achieving the control target values (CS).

Of 12 Werner syndrome patients in CS, diabetes was documented in six, glucose intolerance in one, lower leg ulcer in nine, and peripheral arterial disease (PAD) in three (all developed diabetes and lower leg ulcer), but none had a history of myocardial infraction. Thus, there were six patients who were classified as the high risk group according to the categorization in the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular diseases 2017³⁷).

Among 11 Werner syndrome patients who did not have malignant disease, five were

taking antidyslipidemic drugs, one was neither taking a statin nor achieved the LDL-C control target value based on risk factors, one had HDL-C below 40 mg/dL, two had TG levels of 150 mg/dL or higher; thus, taking all together, eight were diagnosed with dyslipidemia (a patient who met either criterion) (73%). All patients who were taking statin achieved the LDL-C control target value, and the achievement rates for LDL-C, TG, and HDL-C reached markedly high to 91%, 82%, and 91%, respectively. Antidyslipidemic drugs administered to the patients were all strong statins (atorvastatin, rosuvastatin, and pitavastatin).

The LDL-C level of Werner syndrome patients complicated with diabetes, which is classified as a high risk condition in JAS guidelines, was 84.5 ± 21.4 mg/dL (minimum: 51.0 mg/dL, maximum: 105.4 mg/dL), indicating successful control compared with the mean LDL-C level diabetic patients in general population³⁸⁾ who received special health checkups (male: 114.0 mg/dL, female: 122.9 mg/dL). Similarly, the LDL-C level of Werner syndrome patients with PAD, also a high-risk condition in JAS Guidelines, was 75.1 ± 23.2 mg/dL (minimum: 51.0 mg/dL, maximum: 97.4 mg/dL), which was a better outcome compared with special health checkup results of patients with a history of cerebral vascular disorder³⁸⁾, a high-risk condition as with PAD (male: 115.7 mg/dL, female: 123.2 mg/dL). As such, the rates of Werner syndrome patients achieving the lipid control target values reached 100% in high risk conditions, suggesting that the lipid was quite successfully controlled in high-risk Werner syndrome patients, compared with the approximately 60% achievement rate of LDL-C control target value in the general population with high risk conditions (with a history of diabetes or cerebrovascular disorder) based on special health checkup data³⁸⁾.

II . Fatty liver

Q4. What are the characteristics of fatty liver in patients with Werner syndrome?

A4. Werner syndrome with fatty liver had a mean BMI of 18.8 and a maximum BMI of 22.6, and 83% of these patients are underweight (SR).

Descriptions of fatty liver were found in 12 (the group with M: 10 patients, the group without M: 2 patients) of 44 Werner syndrome patients, with a mean BMI of 18.8 (the group with M: 18.7, the group without M: 19.3). Among them, only two patients had a BMI of 22 or higher (in the group without M), and the maximum BMI was 22.6. In contrast, the prevalence of fatty liver (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) in the general population is around 30% and increases with the degree of obesity. The reported

incidences of NAFLD in individuals with a BMI of ≥ 28 , 25- <28 , 23- <25 , and <23 are approximately 85%, 60%, 40%, and 10%, respectively. Accordingly, the main characteristic of fatty liver in Werner syndrome patients would be that even “underweight” patients develop fatty liver at a high rate. Additionally, 91.6% of these 12 Werner syndrome patients with fatty liver had concomitant dyslipidemia (the group with M: 90.0%, the group without M: 100%) and 90.9% had disorders of carbohydrate metabolism (the group with M: 90.0%, the group without M: 100%), indicating that they also developed other metabolic disorders at a high rate.

Q5. Are there any differences in biochemical data between Werner syndrome patients with fatty liver and those without fatty liver?

A5. The liver-to-spleen attenuation ratio (L/S ratio) showed a positive correlation with HDL-C levels and a negative correlation with TG levels. It does not correlate with the liver enzyme levels (CS).

The following are analytical results of 9 patients with data on L/S ratios and without malignancy in CS. Four patients, or 44%, had concomitant fatty liver (L/S ratio not exceeding 1.0: FL). The mean BMI of these patients was 16.7 (maximum BMI: 17.8, minimum BMI: 15.5), consisting only of “underweight” patients (the mean BMI of non-fatty liver patients [non-FL]: 17.1). When individual laboratory test values (LDL-C, HDL-C, non HDL-C, TG, AST, ALT, γ GTP, ChE, and AST/ALT ratio) of the fatty liver (FL) group were compared with those of the non-FL group (t-test), the HDL-C levels stood at 46.0 ± 8.1 mg/dL in the FL group and 64.6 ± 13.3 mg/dL in the non-FL group, showing a significantly low value in the FL group ($P < 0.05$). As to the correlation of the L/S ratio with each laboratory value, it showed a positive correlation with the HDL-C levels ($R^2 = 0.609$, $p = 0.013$) and a negative correlation with the TG levels ($R^2 = 0.509$, $p = 0.031$).

Q6. Have there been any Werner syndrome patients with hepatocellular cancer?

A6. One of the 44 Werner syndrome patients reportedly developed hepatocellular cancer, though no specific description on a relationship with fatty liver was found (SR).

One report out of 44 indicated that hepatocellular cancer occurred in a 40-year-old male patient²³). Although we cannot say for certain due to lack of description on a non-cancerous hepatic tissue, he has tested negative for hepatitis B and C viruses and

autoimmune hepatic disease, and thus it cannot be denied that hepatocellular cancer may be originally caused by NAFLD or NASH in this case.

Summary

1. Dyslipidemia

As described in the review article by Epstein, et al. in 1966³⁹⁾ and in the report by Yokote, et al. in 1989⁴⁰⁾, Werner syndrome is likely to be accompanied with dyslipidemia. We comprehensively collected recent relevant case reports (from 1996) and examined them according to the diagnostic criteria specified in the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular diseases 2017³⁷⁾. The results showed that (1) dyslipidemia occurred in 85% of Werner syndrome patients, 90% or more of whom developed diabetes; (2) all types of dyslipidemia (i.e. hyper-LDL cholesterolemia/non-HDL cholesterolemia, hypertriglyceridemia, and hypo-HDL cholesterolemia) were observed in Werner syndrome, although hypertriglyceridemia was relatively common, and (3) Werner syndrome patients developed hypertriglyceridemia without obesity ; the mean BMI of affected patients was 18.2. Mori, et al. examined abdominal CT images of three male and one female patients¹⁴⁾, which indicated that two male patients had a visceral fat area of $>100 \text{ cm}^2$ and the other two patients showed a high visceral fat area/subcutaneous fat area ratio. There remain many unclear points about the molecular mechanism of accumulated visceral fat in Werner syndrome, but the accumulation of visceral fat is considered to increase insulin resistance, leading to dyslipidemia or disorder of carbohydrate metabolism. As to hyper-LDL cholesterolemia, Yokote and Mori et al. reported that thickened Achilles tendon and hypercholesterolemia occurred in six out of 10 Werner syndrome patients in their facilities⁴⁰⁾ and five of them showed a decrease in the LDL receptor activity⁴¹⁾; thus, it might be plausible that Werner syndrome itself possesses some sort of mechanism to decrease the LDL receptor activity. Given that increased LDL-C level is a disease-specific postnatal feature in Werner syndrome, it might be possible to assume that hypercholesterolemia in Werner syndrome has a risk equivalent to familial hypercholesterolemia considering the notion of cumulative LDL-C which has been recently proposed.

Of course, it remains unclear whether dyslipidemia occurs before diagnosis of Werner syndrome. However, considering that macrophages are likely to become foamy in Werner syndrome⁴²⁾ and that Werner syndrome is characterized by overlapping risk factors including disorders of carbohydrate metabolism and accumulated visceral fat, it is necessary to proactively and adequately control dyslipidemia. The analyses of 12

Werner syndrome patients in CS revealed that an intensive treatment using strong statin might possibly achieve the lipid control target values. The rate of achieving the LDL-C control target value of high-risk patients in the special health checkup was around 60%, while that in Werner syndrome patients was 90% or higher, which might be because both healthcare professionals and patients have recognized the association between Werner syndrome and arteriosclerosis and proactively treated dyslipidemia in Werner syndrome.

2. Fatty liver

According to the questionnaire investigation to 102 Werner syndrome patients conducted by Imura, et al. in Japan in 1985, 35.4% of these patients had mild hepatic dysfunction, and fatty liver was suggested as its cause⁴³⁾. The analysis on 12 Werner syndrome patients in CS confirmed that around 40% of them developed fatty liver. Unlike common fatty liver disease, both the SR and CS analyses showed that fatty liver occurred in normal-weight and underweight Werner syndrome patients, and that the rates of developing dyslipidemia and glucose intolerance were extremely high in them. Similar mechanism for the onset of fatty liver in general population⁴⁴⁾, i.e. excessive free fatty acids inflow into the liver from the accumulated visceral fat, would underlie for the onset of fatty liver in Werner syndrome, although Werner syndrome-specific mechanism might be involved in the onset of fatty liver.

Recently, an onset of hepatocellular cancer caused by NAFLD or NASH has become focus of interest. Hepatocellular cancer observed in a 40-year-old Werner syndrome patient of SR may have occurred in association with Werner syndrome, but the possibility of its occurrence in association with fatty liver or NASH cannot be excluded. Therefore, a treatment to ameliorate fatty liver also needs to be established. There is evidence about treatments with pioglitazone⁴⁵⁾ 46), vitamin E⁴⁷⁾, and ursodeoxycholic acid⁴⁸⁾ in the general population, while Takemoto, et al. reported that astaxanthin, a kind of carotenoid, improved fatty liver in Werner syndrome³⁶⁾. Another study also showed an effect of resveratrol to improve fatty liver in a Werner syndrome-model animal³³⁾. Further therapeutic drug development is expected.

References

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
し得たウエルナー症候群の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. 臨牀と研究 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エ

- 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 1 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. *臨牀と研究* 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.

2. Werner syndrome and Sarcopenia

Masafumi Kuzuya,

**Department of Community Healthcare & Geriatrics, Nagoya University Graduate
School of Medicine,**

Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University

Introduction

Sarcopenia is characterized by a significant decrease in skeletal muscle mass and muscle weakness or a decline in the physical function with age¹⁾. It is generally known that the skeletal muscle area decreases by 25–30% and the muscle strength by 30–40% by the age of 70 compared with those in the 20s, and the muscle mass decreases by around 1–2% every year after the age of 50²⁾. Age-related decrease in skeletal muscle mass is caused by a reduction in skeletal muscle fibers and atrophy of each muscle fiber. A decrease in skeletal muscle fibers has been known mainly to represent a reduction in type IIa muscle (fast-twitch fibers, white muscle)²⁾. Sarcopenia is a term coined from “sarco” denoting “flesh” and “penia” representing “poverty” in Greek^{1,2)}.

Sarcopenia is classified into primary (age-related) sarcopenia caused only by advancing age and secondary sarcopenia marked by decreases in skeletal muscle mass, muscle strength, and physical function associated with inactivity (disuse), diseases (progressive malignancy and organ failure), or malnutrition¹⁾.

Sarcopenia is known to be associated with risks of falling, physical function impairment, needing nursing care, and frailty in the elderly, and this condition has recently been taken seriously in light of care prevention in Japan³⁾.

Q1. Are patients with Werner syndrome likely to experience skeletal muscle mass loss in the extremities and develop sarcopenia at a young age?

A1. Werner syndrome is frequently associated with a decrease in extremity skeletal muscle mass in adults (below the age of 40 years) as well. Although its contributing factors are still unclear, there are some cases where habitual resistance exercise has prevented a decrease in skeletal muscle mass. Therefore, appropriate intervention with habitual resistance exercise may be a useful preventive measure.

Explanation

A literature search on the relationship between Werner syndrome and skeletal muscle yielded only one article reported from Japan in 2017⁴⁾. According to that report, nine patients with Werner syndrome (four males and five females) with the mean age of 48 ± 8.8 years (SD) (range, 39-60 years) underwent a diagnostic test for sarcopenia based on indexes including decreases in the appendicular skeletal muscle mass index and the grip strength using the diagnostic criteria for sarcopenia (appendicular skeletal muscle index obtained by Dual-energy X-ray absorptiometry (appendicular skeletal muscle mass (kg) / Body height (m)²): $<7.0 \text{ kg/m}^2$ (male), $<5.4 \text{ kg/m}^2$ (female) and Grip strength: $<26 \text{ kg}$ (male), $<18 \text{ kg}$ (female))⁵⁾ suggested by Asian Working Group for Sarcopenia.

As to the grip strength, two out of four male patients did not meet the diagnostic criteria for sarcopenia, whereas none exceeded the cutoff value of appendicular skeletal muscle indexes, the index of skeletal muscle mass. The researchers also assessed the accumulation of visceral fat (evaluated by abdominal CT) in the nine patients. An age-adjusted evaluation revealed that the decrease in skeletal muscle mass had been observed before the accumulation of visceral fats. All had decreased motor functions. The analysis based on the presence or absence of diabetes indicated that Werner syndrome patients with diabetes had higher body-mass indexes and more visceral fat than those without diabetes, while there was no difference in the skeletal muscle index between the two groups.

In our study, the appendicular skeletal muscle index was examined by the bioimpedance method in seven patients with Werner syndrome (four males and three females) with the mean age of 49.1 ± 6.8 years (range, 39-70 years). The results revealed that their appendicular skeletal muscle indexes were below the standard value (the cutoff values of the skeletal muscle indexes obtained by the bioimpedance method suggested by the Asian Working Group for Sarcopenia are $<7.0 \text{ kg/m}^2$ for males and $<5.7 \text{ kg/m}^2$ for females)⁵⁾ except for one male patient. He was 43 years old and had continued resistance exercise from his school days⁶⁾.

As described above, age-related sarcopenia is generally associated with a decrease in skeletal muscle fibers (especially, fast-twitch fibers muscle) and atrophy of each muscle fiber, whereas it is still unclear whether similar changes appear in patients with Werner syndrome, because of the lack of detailed muscle biopsy findings in this patient population. Additionally, sarcopenia is diagnosed by low extremity skeletal muscle mass, as mentioned above, as an obligatory symptom and accompanied by a decline in

muscle strength or physical function (walking speed, etc.)^{1,2,3,5)}. Werner syndrome patients are likely to develop refractory plantar ulcer, which makes it impossible to measure their walking speed in some cases. Hand deformity also occurs in some cases, which brings difficulty in measuring grip strength, and thus it is not always easy to diagnose them with sarcopenia.

Summary

The decrease in skeletal muscle mass, as discussed above, frequently occurs in patients with Werner syndrome before the age of 40. Although the mechanism is still unclear, various potential factors including aged skeletal muscle, metabolic abnormality, and inflammation, or decreased amount of activity due to low physical function are considered, which are expected in the future progress of the research. On the other hand, a Werner syndrome patient who was not diagnosed with sarcopenia, as in the above example, has also been observed, suggesting possible prevention of sarcopenia by appropriate intervention (resistance exercise, etc.).

References

- 1) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39:412–23
- 2) 葛谷雅文. 老年医学における Sarcopenia & Frailty の重要性. *日老医誌* 46: 279-85, 2009.
- 3) サルコペニア診療ガイドライン 2017 年版、サルコペニア診療ガイドライン作成委員会 (編集)ライフサイエンス出版、2017 年 12 月 25 日
- 4) Yamaga M, Takemoto M, Shoji M, et al. Werner syndrome: a model for sarcopenia due to accelerated aging. *Aging (Albany NY)*. 2017 Jul 19;9(7):1738-1744.
- 5) Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014 Feb;15(2):95-101.
- 6) Kuzuya M. unpublished observation.

3.Diabetes associated with Werner syndrome

Minoru Takemoto

**Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, School of Medicine,
International University of Health and Welfare**

Introduction

Werner syndrome is a disease representing progeria. Its clinical finding that is first observed is loss of the pubertal growth spurt, followed by geriatric symptoms including atrophy and hardening of the skin, partial loss of the subcutaneous fat, changes in hair such as graying and balding, and cataract. Glucose metabolism disorders are also seen at a high rate, making this a typical metabolic disorder in patients with Werner syndrome^{1,2}.

Q1. How frequently do the Werner syndrome patients develop diabetes?

A1. Approximately 55% of them develop diabetes.

The review article published by Epstein in 1966 indicates that diabetes was observed in 55 (28 males and 27 females) out of 125 patients diagnosed with Werner syndrome¹. In Japan, the results of the research on domestic Werner syndrome patients were reported by Imura, et al., of the Health and Welfare Ministry's specific disease hormone receptor mechanism research group (Etsurou Ogata Group) in 1984. These researchers conducted a questionnaire survey consisting of 1,930 questions to domestic hospitals equipped with at least 200 beds, and 181 patients participated in this survey. Furthermore, a glucose tolerance test was conducted in 90 patients, 50 of whom (55.6%) developed diabetes³.

Goto et al. reported that around 70% of Werner syndrome patients developed type 2 diabetes or borderline diabetes based on the results of the literature review from 1966 to 2004⁴. They further extended the target year of review to 2008 to review the articles by year and reported that the incidence of diabetes in Werner syndrome patients remained unchanged regardless of year and that the mean age of onset of diabetes was 33.7, 39.7, and 39.3 years in 1966, 2004, and 2008, respectively, which revealed a delay in onset over time⁵.

As a nationwide epidemiological survey in 2011, a questionnaire survey consisting of 6,921 questions was conducted in medical institutions with at least 200 beds, through which 396 Werner syndrome patients were newly confirmed, and clinical findings of 196 patients were obtained. The results revealed that 55.7% of these patients developed diabetes and 6.5% had borderline diabetes⁶. As described by Goto et al., the incidence of diabetes in Werner syndrome patients in Japan was comparable to that reported by

Imura et al. in 1986.

Q2. What type of diabetes do the Werner syndrome patients develop?

A2. Diabetes associated with Werner syndrome are classified into “one accompanied with other diseases and conditions and one occurring mainly in association with other genetic syndromes.” Such diabetes is marked by accumulated visceral fat and high insulin resistance despite low BMI.

Epstein reported that diabetes occurring in association with Werner syndrome is characterized by a gradual rise in blood sugar levels leading to prolonged hyperglycemia after the glucose tolerance test and less effective insulin therapy for such hyperglycemia despite normal blood sugar levels in many Werner syndrome patients. His study also indicated that although dead branch-like extremities and fat atrophy are observed in Werner syndrome, fat atrophy is not involved in an onset of ¹⁾.

According to the report from Imura et al., the researchers measured the serum insulin levels of 53 Werner syndrome patients in the glucose tolerance test, observing hyperinsulinemia in 33% of them with basal insulin levels at 20 $\mu\text{U}/\text{mL}$ and overreaction to insulin in 67% with the peak level at the glucose tolerance test showing 200 $\mu\text{U}/\text{mL}$. They suggested that a decrease in endogenous insulin secretion have been rarely seen and insulin secretion from the pancreatic β cells has been relatively maintained even though insulin resistance is higher in Werner syndrome patients. The report also indicates pathogenesis of high insulin resistance in which expression of insulin receptors on the erythrocyte surface is not decreased and malfunction of the insulin receptors expressed is associated with higher insulin resistance in the examination using cultivated dermal fibroblasts³⁾.

An onset of diabetes generally correlates with obesity (an increase in BMI), whereas BMIs of most Werner syndrome patients are below 22. Yokote et al., reported that accumulated visceral fat, low serum adiponectin levels, and increases in tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were observed in Werner syndrome patients with diabetes^{7,8)}. A recent case report has suggested that although it was confirmed in one patient, abnormal glucagon secretion after a food load was put might be associated with carbohydrate metabolism disorders in Werner syndrome patients⁹⁾. Recently, the body compositions of Japanese Werner syndrome patients were examined in detail, and the results revealed that there were no differences in age, sex, and skeletal muscle mass between the diabetic (n = 4) non-diabetic (n = 5) groups, whereas they had dominantly higher BMI and amount of visceral fat (Table 1)¹⁰⁾. Accordingly, not fats in extremities

or atrophy of skeletal muscle but insulin resistance accompanied by accumulated visceral fat is associated with an onset of diabetes in Werner syndrome patients. Diabetes generally occurs in deep involvement with not only genetic background but also changes in environmental factors. Considering that the rate of diabetes occurring in Werner syndrome patients remains constant, the development of diabetes in Werner syndrome patients may be greatly influenced by genetic factors rather than environmental factors.

Q3. What is an effective treatment for diabetes in Werner syndrome patients?

A3. Thiazolidine derivatives are effective for glycemic control.

As reported by Epstein, insulin treatment for diabetes associated with Werner syndrome lacks efficacy. There have been many reports on the effectiveness of a thiazolidine derivative, an agonist, of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), an insulin sensitizer^{7,8,11-18}. On the other hand, although concerns about the effect of thiazolidine derivatives on the bone and the onset of malignancy have been generally reported, no reports have suggested relationships between thiazolidine derivatives and the bone or the development of malignancy in Werner syndrome, which requires further examination. Other than those described above, availabilities of Biguanide¹⁹, DPPIV inhibitors^{9,20}, and GLP-1 receptor agonists²¹ have been reported, though a few in number. In Werner syndrome patients, not only short stature and low body weight but also a reduction in the skeletal muscle mass early in life has been observed¹⁰. Although dietary instructions to prevent an increase in visceral fat and a decrease in the skeletal muscle mass may be required, no dietary therapy for diabetes occurring in Werner syndrome has been established, which is one of important subjects to be examined.

Summary

Diabetes is highly prevalent among patients with Werner syndrome. Reportedly, thiazolidine derivatives increase the risks for weight gain and bone fracture, necessitating clinicians to be wary of the prolonged usage of thiazolidine derivatives. In Japan, thiazolidine derivatives had been widely used in the treatment of patients with Werner syndrome because of the reduced prevalence of biguanide owing to its side effects, such as lactic acidemia. With the growing usage of metformin in Japan and the fact that it reportedly exerts favorable effects on metabolism and acts as an anticancer agent, re-evaluation of the efficacy of metformin in the treatment of

patients with Werner syndrome is warranted. In our opinion, new antidiabetic drugs, such as DPP4 inhibitor and/or GLP-1 receptor analogue, could be potentially beneficial for patients with Werner syndrome. Furthermore, the establishment of not only diet therapy but also exercise therapy for patients with Werner syndrome is warranted in the future.

References

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. Dysadipocytokinemia 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 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: 351-351.
18. 齋藤従道他 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: 345-345.
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.

Table 1: Differences in clinical findings affected by the presence or absence of diabetes

	Non-diabetic	n	Diabetic	n	p value
Age	44 ± 6.9	5	53 ± 9.1	4	0.16
25-question GLFS score	40 ± 31.7	4	43 ± 18.8	4	0.88
Two-step test value	0.73 ± 0.49	5	0.60 ± 0.51	4	0.71
Grip strength (kg)	20.1 ± 7.1	5	12.5 ± 5.1	4	0.11
VFA (cm ²)	56.1 ± 43.6	4	142.6 ± 40.1	3	0.04*
SMI (kg/m ²)	4.2 ± 0.7	5	3.8 ± 0.4	3	0.4
BMD (L) (YAM)	89.4 ± 13.8	5	83.3 ± 8.4	3	0.47
BMD (F) (YAM)	75.3 ± 4.6	4	61.7 ± 5.7	3	0.03*
BW (kg)	40.4 ± 7.5	5	42.9 ± 6.6	4	0.61
BMI (kg/m ²)	16.2 ± 1.2	5	18.7 ± 1.3	4	0.02*
Adiponectin (ng/mL)	6.4 ± 2.8	4	6.6 ± 4.1	4	0.95
TNF- α (pg/mL)	1.4 ± 0.6	4	3.0 ± 4.3	4	0.51
Leptin (ng/nL)	7.2 ± 3.6	4	30.0 ± 16.9	4	0.07

GLFS: geriatric locomotive function scale, VFA: visceral fat area, SMI: skeletal muscle index, BMD (L): bone mineral density (lumbar spine), BMD (F): bone mineral density (femoral neck), YAM: young adult mean, BW: body weight. BMI: body mass index, TNF: tumor necrosis factor, * p < 0.05, quoted from Reference No. 10.

4.Osteoporosis associated with Werner syndrome

Seijiro Mori

Center for the Promotion of Clinical Investigation, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Introduction

Werner syndrome is a typical genetic progeria syndrome that produces various pathological changes similar to those associated with human aging at a young age. Among these changes, osteoporosis is considered to be a sign of early aging typically seen in patients with this syndrome. This article analyzes the prevalence, the predilection sites, contributing factors, and treatment of osteoporosis associated with Werner syndrome based on the latest findings.

Q1. What percentage of Werner syndrome patients develop osteoporosis and which site does osteoporosis appear more commonly?

A1. Osteoporosis has been observed in approximately 41% of these patients. It is likely to be more severe in the femur than in the lumbar spine.

According to a report summarizing clinical characteristics of 24 Werner syndrome patients by Murata et al.¹⁾, the radiographs showed osteoporosis in nine of 24 patients. Although osteoporosis was relatively rare in younger patients, almost all patients at least 40 years of age developed osteoporosis, with its degree being more severe in the lower extremities. Their review of the Japanese medical literature revealed that osteoporosis occurred in 41% of 153 Werner syndrome patients reported in Japan.

As the above report by Murata et al. was made before bone densitometry by dual energy x-ray absorptiometry (DXA) has become generalized, it was unclear whether the incidence of osteoporosis in patients with Werner syndrome using the current Diagnostic criteria for primary osteoporosis²⁾ was as high as that reported in previous studies. Therefore, a more detailed assessment of osteoporosis was made in 10 Werner syndrome patients visiting Chiba University Hospital³⁾. As shown in Table 1, the patients consisted of five males and five females. Werner syndrome was diagnosed by genetic testing using DNAs extracted from peripheral blood leukocyte as well as the characteristic clinical signs (Table 1). Bone density was measured by DXA, and $\leq 70\%$ of the young adult mean (YAM) value or T-score of ≤ -2.5 SD was defined as osteoporosis. Osteoporosis was diagnosed by evaluation of the lumbar spine bone density in only case 1. Spine radiographs had positive findings in six patients but with no specific

osteoporosis-related fragility fractures. In contrast, osteoporosis was identified in six patients (cases 1, 2, 3, 5, 7, and 10) when assessed by the bone density of the femoral neck. The above results suggested that osteoporosis accompanied by Werner syndrome is more severe in the femur than in the lumbar spine.

Q2. Has the pathogenesis of osteoporosis been elucidated?

A2. It is considered that osteoporosis occurs because bone formation is inhibited while bone resorption is normal in Werner syndrome.

Osteoporosis has been considered to be caused by the imbalance between osteogenesis by osteoblasts and bone resorption by osteoclasts. For example, hyperfunction of osteoclasts mainly due to a decrease in estrogen levels has been known to be involved in the development of typical postmenopausal osteoporosis. From this perspective, Rubin et al., have reported examination results related to the pathogenesis of osteoporosis in Werner syndrome patients⁴⁾. The researchers examined osteoporosis in a 43-year-old Caucasian female patient. The spine radiograph showed fragility compression fractures in almost all thoracolumbar spines. Her bone density stood at 0.776 g/cm² in the lumbar spine and 0.441 g/cm² in the femoral neck, which was equivalent to -2.38 SD and -3.93 SD, respectively, compared with the mean values in females of the same age. Hematological parameters were unremarkable, except for insulin-like growth factor-1 (IGF-1), which showed a low level of 86 ng/mL (normal range for age: 142-389 ng/mL). However, the basal serum growth hormone level was within the normal range, and the load tests using arginine and L-dopa showed a normal somatotropin secretory response pattern. The iliac bone of the patient was also biopsied, showing low cortical bone mass and thinning of the cortical bone. More important findings included a significant decrease in the osteoid mass and absence of osteoblasts in sampled tissues. To sum up these findings, it was considered that while the bone resorption was normal, osteogenesis was inhibited in patients with Werner syndrome.

Furthermore, Rubin et al., reported results obtained when Werner syndrome was treated with IGF-1⁵⁾. They measured changes in bone density and the bone metabolism marker of Werner syndrome patients with osteoporosis before and after daily subcutaneous injection of recombinant human IGF-1 for six months. Serum type I procollagen C-peptide and serum osteocalcin, the osteogenesis markers, had increased, while urinary pyridinoline crosslinked products and urinary hydroxyproline, the bone resorption markers, had also risen during the treatment. The posttreatment bone density of the lumbar spine increased by 3%, showing an increment exceeding a variation coefficient in the testing. Given these results, they concluded that supplementation of IGF-1 might possibly relieve inhibition of osteogenesis in Werner

syndrome patients with osteoporosis displaying low IGF-1 levels.

Generally, age-related osteoporosis occurs more commonly in the bony skeleton including proximal sites of the vertebra and the femur, whereas osteoporosis in Werner syndrome tends to be more severe in the distal extremities, especially in the lower extremities. Since arthrogyriposis associated with dermal sclerosis in the lower extremities or ulcerative lesions in the foot region often occur in Werner syndrome, the bones of the lower limbs are susceptible to disuse and inflammatory changes. This is considered to be one reason why osteoporosis in Werner syndrome tends to be more severe in the lower extremities.

Q3. Is osteoporosis related with the *WRN* gene polymorphism?

A3. The research results showing the relation between the *WRN* gene polymorphism and osteoporosis have suggested that genetic factors might also be involved in osteoporosis associated with Werner syndrome.

Osteoporosis is included as one of the premature aging signs in Werner syndrome, which, however, does not immediately indicate a direct relationship between a genetic abnormality causing Werner syndrome and the bone metabolism. Werner helicase, a product of the gene responsible for Werner syndrome, has been considered to play a role mainly in the DNA repair process. The *WRN* gene has been observed to be expressed in human dermal fibroblasts⁶⁾, whereas it has not been confirmed whether it is expressed in osteoblasts or osteoclasts, leading to difficulty in inferring a functional relationship between the *WRN* gene and bone metabolism. Lately, a research providing a new insight concerning this topic has been reported.

It has been known that there are single nucleotide polymorphisms (SNP) at eight positions in the *WRN* gene: four of them involve amino-acid substitution, while the other four do not.⁷⁾ Some researchers have already reported examination results of a relationship particularly with rs1346044 (T > C, Cys1367Arg), that is, a polymorphism with the 1367th cysteine residue being replaced with an arginine residue, and osteoporosis⁸⁾. They examined 377 healthy postmenopausal women with a mean age of 65.6 years. The genotype frequencies were 87.5% for T/T, 12.2% for T/C, and 0.3% for C/C. The subjects were classified into two groups of non-carriers of C (T/T) and carriers of C (T/C and C/C) for comparison, resulting in the carriers of C having significantly low bone density in the lumbar spine ($p = 0.037$).

We also conducted genotyping of rs2230009 (340G > A, V114I) of the *WRN* gene to examine the association with the prevalence of femoral fracture using DNAs obtained from 1,632 consecutive autopsy cases (mean age: 81; 924 males and 708 females) in Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital⁹⁾. Additionally, we analyzed the relationship with the bone density using DNAs taken from 251 patients with postmenopausal osteoporosis (mean age: 71) in Tokyo

Metropolitan Geriatric Hospital⁹⁾. Table 2 shows the results of multiple logistic regression analysis adjusted for sex and age. The odds ratio of femoral fracture in rs2230009 with the AA or AG genotype was significantly high, standing at 2.528 times as frequently as that with the GG genotype. Additionally, the study found that the above odds ratio in females was 2.983 times as high as that in males, and a risk of femoral fracture increased by 1.746 times for every 10 year increase in age. Furthermore, we performed validation of rs2230009 that had been found to have a significant association with femoral fracture in a secondary cohort. Table 3 shows the relationship between the genotype of rs2230009 and each clinical indicator in patients with postmenopausal osteoporosis. A Student's t-test was employed for age, body weight, and body height, and a linear regression analysis (adjusted for age) for the others to conduct a significance test. As a result, it revealed that the AG genotype had a significantly lower bone density in the femoral neck than did the GG genotype.

The results obtained from a series of studies on the association between the *WRN* gene polymorphism and osteoporosis suggests genetic factors to potentially be involved in the onset of osteoporosis associated with Werner syndrome.

Q4. How should osteoporosis in Werner syndrome patients be treated?

A4. No clear evidence to date regarding treatment for osteoporosis associated with Werner syndrome has been found at present, and thus it is considered appropriate to treat osteoporosis according to the guidelines for treatment of osteoporosis¹⁰⁾.

As a typical drug to decrease a risk of osteoporosis-related fractures, bisphosphonates have been widely used. A report indicated that etidronate, one of bisphosphonates, has ameliorated painful soft tissue calcification¹¹⁾, which provides a helpful perspective to select drugs. On the other hand, there has been a report suggesting that osteoporosis in Werner syndrome is caused mainly by inhibition of osteogenesis, for which parathormone (PTH) (teriparatide) is considered to be effective. Considering that sarcoma frequently develops in patients with Werner syndrome, the use of PTH requires special attention to the development of osteosarcoma.

Summary

Werner syndrome is often accompanied by osteoporosis. Age-related osteoporosis generally occurs more commonly in the bony skeleton including proximal sites of the vertebra and the femur, whereas osteoporosis is more severe in the distal extremities, especially in the lower extremities in Werner syndrome patients. Since arthrogryposis associated with dermal sclerosis in the lower extremities or ulcerative lesions in the foot region occur in Werner syndrome patients, the bones of the lower limbs are easily influenced by disuse and inflammatory changes.

These are considered to be one of the reasons that osteoporosis associated with Werner syndrome may become severer in the lower extremities. On the other hand, the research results indicating the association between the *WRN* gene polymorphism and osteoporosis have also been reported, suggesting that an onset of osteoporosis may be also genetically promoted in Werner syndrome.

As no specific evidence has been found to date regarding treatment for osteoporosis associated with Werner syndrome, it is considered appropriate to follow the conventional treatment for osteoporosis. Given that disuse may possibly be involved in the pathogenesis of osteoporosis, prevention against disuse through active rehabilitation is also important.

References

1. Murata K, Nakashima H: Werner's syndrome: twenty-four cases with a review of the Japanese medical literature. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30: 303-308.
2. Soen S, Fukunaga M, Sugimoto T, et al: Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2012 revision. *J Bone Miner Metab* 2013; 31: 247-257.
3. Mori S, Zhou H, Yamaga M, et al: Femoral osteoporosis is more common than lumbar osteoporosis in patients with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17: 854-856.
4. Rubin CD, Zerwekh JE, Reed-Gitomer BY, et al: Characterization of osteoporosis in a patient with Werner's syndrome. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1161-1163.
5. Rubin CD, Reed B, Sakhaee K, et al: Treating a patient with the Werner syndrome and osteoporosis using recombinant human insulin-like growth factor. *Ann Intern Med* 1994; 121: 665-668.
6. Hatamochi A, Arakawa M, Takeda K, et al: Activation of fibroblast proliferation by Werner's syndrome fibroblast-conditioned medium. *J Dermatol Sci* 1994; 7: 210-216.
7. Castro E, Ogburn CE, Hunt KE, et al: Polymorphisms at the Werner locus: I. Newly identified polymorphisms, ethnic variability of 1367Cys/Arg, and its stability in a population of Finnish centenarians. *Am J Med Genet* 1999; 82: 399-403.
8. Ogata N, Shiraki M, Hosoi T, et al: A polymorphic variant at the Werner helicase (*WRN*) gene is associated with bone density, but not spondylosis, in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 296-301.
9. Zhou H, Mori S, Tanaka M, et al: A missense single nucleotide polymorphism, V114I of the Werner syndrome gene, is associated with risk of osteoporosis and femoral fracture in the Japanese population. *J Bone Miner Metab* 2015; 33: 694-700.
10. 第5章 骨粗鬆症の治療. In: 折茂肇 (代表), 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (編). 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版. ライフサイエンス出版; 2015. p. 53-123.

11. Honjo S, Yokote K, Takada A, et al: Etidronate ameliorates painful soft-tissue calcification in Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 2038-2039.

Table 1. Bone density in 10 Werner syndrome patients

Case	Sex	Age	WRNmutation	Bone density in the lumbar spine (L ₂₋₄)			Bone density in the femoral neck		
				g/cm ²	T-score SD	%YAM	g/cm ²	T-score SD	%YAM
1	M	57	6/6	0.730	-2.7*	70 [†]	0.601	-2.1	70 [†]
2	F	60	6/6	0.804	-2.1	78	0.452	-3.1*	57 [†]
3	F	57	4/6	0.790	-1.9	78	0.351	-4.0*	45 [†]
4	M	40	4/11	1.116	0.6	107	–	–	–
5	F	60	4/4	0.803	-1.8	79	0.533	-2.3	68 [†]
6	F	40	11/11	0.983	-0.2	97	0.582	-1.9	74
7	M	51	4/7	0.971	-0.6	93	0.508	-2.8*	59 [†]
8	F	42	4/4	0.892	-1.0	88	0.598	-1.7	76
9	M	43	4/4	0.890	-1.3	85	0.697	-1.3	81
10	M	53	4/–	0.901	-1.1	85	0.606	-2.0	70 [†]

*T-score \leq -2.5

[†]YAM \leq 70%

Table 2. Association between the WRN gene polymorphism (rs2230009, 340G > A) and femur fractures

Factor	Odds ratio (95%CI)	<i>P</i>
Genotype: AA/AG vs GG	2.528 (1.194-5.350)	0.0154
Sex: Female vs Male	2.983 (1.988-4.776)	<0.0001
Age at autopsy (every 10 year increase in age)	1.746 (1.396-2.185)	<0.0001

Table 3. Association between the *WRN* gene polymorphism (rs2230009, 340G > A) and each clinical indicator

	GG (n=236)		AG (n=15)		Difference (95% CI)	P
	mean	SD	mean	SD		
Age (year)	70.9	8.09	71.7	6.83	0.76 (-3.43 - 4.94)	0.724
Body weight (kg)	48.0	6.81	44.7	5.00	-3.33 (-6.97 - 0.32)	0.074
Body height (cm)	150	11.4	140	38.5	-11.2 (-32.6 - 10.1)	0.279
BMI (kg/m ²)	21.0	2.88	20.1	2.51	-0.92 (-2.46 - 0.61)	0.240
Muscle mass in extremities (kg)	12.7	1.52	12.4	1.48	-0.24 (-1.18 - 0.71)	0.620
SMI (kg/m ²)	5.51	0.54	5.55	0.52	0.03 (-0.31 - 0.37)	0.850
Bone density in the lumbar spine (g/cm ²)	0.79	0.14	0.73	0.17	-0.07 (-0.14 - 0.00)	0.068
Bone density in the femoral neck (g/cm ²)	0.63	0.08	0.59	0.08	-0.04 (-0.08 - -0.00)	0.041*
Serum calcium (mg/dL)	9.65	0.41	9.53	0.31	-0.12 (-0.33 - 0.09)	0.270
Serum 25-OH vitamin D (ng/mL)	21.5	6.45	19.4	5.15	-2.02 (-5.35 - 1.30)	0.230

* $P < 0.05$

5. Infection associated with Werner syndrome

Toshibumi Taniguchi

Department of Infectious Diseases, Chiba University Hospital

Introduction

Werner syndrome (WS) is characterized by symptoms such as atrophy of subcutaneous tissues, decline in blood flow²⁾, and low activity of fibroblast cells³⁾ due to metabolic disorders in connective tissues¹⁾, which may easily cause refractory skin ulcers⁴⁾. Furthermore, it may occur with type 2 diabetes⁵⁾, which is likely to cause skin and soft tissue infections and osteomyelitis at an ulcer site. Generally, such symptoms may often become more severe than those in diabetic patients, leading to failure of conservative treatment and necessitating surgical excision of the infected site. The goal to treat infection caused by refractory skin ulcers in Werner syndrome patients is to minimize exacerbation of the ulcerated skin lesion by early detection and intervention.

Q1. What are the characteristic features of skin ulcer infection in Werner syndrome?

A1. The bacterial etiology of skin ulcers in Werner syndrome is nearly identical to that observed in a diabetic foot infection. However, skin ulcers are poorly healed in Werner syndrome patients comparing to that of diabetic patients, thereby raising a risk of long-term and chronic infection.

Prolonged infection causes emergence of a drug-resistant strain, resulting in a limited choice of antimicrobials capable of treating the lesion. Therefore, it is important to identify the bacterial etiology causing an infection in the skin ulcer and treat with an effective antimicrobials. For poorly controlled infection, debridement and surgical excision are required at an appropriate timing. This makes it essential to cooperate with plastic surgeons and orthopedists.

Q2. What are the clinical symptoms and severity classification of skin ulcer infection in Werner syndrome?

A2. The clinical symptoms and severity classification for diabetic foot is applicable to the majority of skin ulcer infections that occur in Werner syndrome. Table 1 shows the severity classification of diabetic foot suggested by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) ⁶⁾.

Clinical signs of infection	IDSA severity categories of infection
No symptoms and signs of infection	No infection
Erythema being locally found from a dermal tissue to a subcutaneous tissue, periphery of an ulcer: 0.5–2 cm	Mild
Erythema being >2 cm or reaching into the subcutaneous tissue Existence of abscess, osteomyelitis, and bacterial arthritis, fasciitis	Moderate
Satisfy at least two of the following items in addition to the above symptoms: <ul style="list-style-type: none"> • Body temperature > 38°C or Body temperature < 36°C • Heart rate > 90 beats/min • Respiration rate > 20 times/min or PaO₂ < 32 mmHg • WBC > 12,000 or WBC < 4,000, or >10% of primitive leukocyte (stab cell) 	Severe

Table 1. Severity categories of diabetic foot infection

Q3. How should we perform a microbiological examination of skin ulcer infection in Werner syndrome?

A3. We recommend to apply microbiological diagnosis method for diabetic foot infection.

The following are recommended for sample collection:

- 1) Clean the wounded area, perform debridement, and biopsy a deep tissue or take samples by curettage
- 2) Puncture fluid of purulent discharge
- 3) Obtain a bone biopsy tissue in cases of suspected osteomyelitis

When a sample is obtained from a wound without clinical symptoms of infection, obtained from a wounded area without debridement, or obtained simply by swabbing a wounded area, a normal bacterial flora, which may not be the cause of infection, can be detected, which poses a risk of administering unnecessarily broad spectrum antimicrobials. In cases of a deep ulcerated lesion with a symptom of infection, a Probe to Bone test (to check whether a probe inserted into the lesion reaches the bone) is performed⁷⁾. If the bone is exposed, osteomyelitis is suspected, which necessitate to culture biopsied bone tissue⁸⁾.

Q4. How should we select drugs for the treatment of skin ulcer infection in Werner syndrome?

A4. As with treatment for a diabetic foot infection, a skin and soft tissue infection occurring with an ulcerated lesion in Werner syndrome patients is treated targeting Gram-positive bacteria which includes *Streptococcus* species and *Staphylococcus aureus*⁹. To determine if any other bacteria should be covered, the following four items should be checked:

- 1) A risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- 2) A history of antimicrobial use within a month
If present, Gram-negative bacteria need to be covered.
- 3) A risk of *Pseudomonas* infection
- 4) Determination of the severity

Example of antimicrobials

(1) Mild or long-term/chronic case

Antimicrobial drug (Dosage and frequency should be adjusted to renal function.)	Comments
Oral administration of cephalexin(500mg) every 6 hours	Covers Gram-positive bacteria
Oral administration of amoxicillin (250mg)/clavulanate(125mg) + amoxicillin (250 mg) every 8 hours	Cover anaerobic bacteria
Oral administration of two sulfamethoxazole(400mg) /trimethoprim(80mg) tablets every 12 hours	Cover MRSA
Oral administration of minocycline (100mg) every 12 hours	Covers MRSA
Oral administration of clindamycin (300mg) every 8 hours	Covers anaerobic bacteria and a part of MRSA
Oral administration of levofloxacin (500mg) every 24 hours	Covers <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Often used in combination with clindamycin.

(2) Moderate to severe

Antimicrobial drug (Dosage and frequency should be adjusted to renal function.)	Comments
Intravenous injection of 3 g of ampicillin/sulbactam every 6 hours	Covers Gram-positive bacteria and anaerobic bacteria. The first-line drug in cases of no drug-resistant strains
Intravenous injection of 4.5 g of piperacillin/tazobactam every 6 hours	Covers Gram-positive bacteria, anaerobic bacteria, and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Intravenous injection of 2 g of cefepime every 12 hours and 500 mg of metronidazole every 8 hours	Cover drug-resistant Gram-negative bacteria except <i>Pseudomonas aeruginosa</i> as well
Intravenous injection of 1 g of meropenem every 8 hours	Covers ESBL-producing Gram-negative bacteria and anaerobic bacteria as well
Vancomycin (Dosage and frequency differ according to the body weight and the drug blood level.)	Covers Gram-positive bacteria and MRSA
Daptomycin (Dosage and frequency based on body weight.)	Covers Gram-positive bacteria and MRSA In cases vancomycin cannot be used
ESBL: Extended Spectrum Beta Lactamase	

Q5. What is the treatment duration required for skin ulcer infection seen in Werner syndrome patients?

A5. The goal of treatment is to ameliorate symptoms of infection (red flare, pain, and swelling).

The treatment duration is according to that for diabetes foot infection⁶⁾, but if the infected skin tissue is poorly healed, it should be determined on a case-by-case basis.

Soft tissue infection only			
Mild	Topical or oral	Outpatient	1–2 weeks, 4 weeks at longest
Moderate	Oral or intravenous (for the first time)	Outpatient /inpatient	1–3 weeks
Severe	Intravenous (Switch to oral if	Inpatient	2–4 weeks

	possible)		
Occurrence in conjunction with osteomyelitis and arthritis			
No residual infected tissues	Intravenous or oral		2–5 days
Residual infected soft tissue (but not bone)	Intravenous or oral		1–3 weeks
Residual infected (but viable) bone	Intravenous (Switch to oral if possible)		4–6 weeks
No surgery or residual dead bone postoperatively	Intravenous (Switch to oral if possible)		At least 3 months

Table 2. Administration route of antimicrobial drugs, the need of hospitalization, and planned treatment period

Summary

Skin ulcer infection in Werner syndrome should be treated by referring to diabetic foot treatment in terms of severity classification, method of microbiological examination, drugs, and duration of treatment, because of the high incidence of diabetes mellitus in Werner syndrome patients and the clinical similarity of Werner syndrome with diabetic foot infection. Meanwhile, the prognosis in Werner syndrome is poorer than in diabetes even when treated in the same manner, because of the subcutaneous tissue atrophy due to metabolic disorder of the connective tissue, decreased blood flow, and reduced activity of fibroblasts, and others. Since there are few case reports providing evidence in the treatment of infection in Werner syndrome, further studies on the bacteriology, treatment, and outcome of skin ulcer infection in Werner syndrome are expected.

Reference

- 1) Muftuoglu M, Oshima J, von Kobbe C, Cheng W-H, Leistriz DF, Bohr VA. The clinical characteristics of Werner syndrome: molecular and biochemical diagnosis. *Hum Genet.* 2008; 124(4):369–77.
- 2) Okabe E, Takemoto M, Onishi S, Ishikawa T, Ishibashi R, He P ほか. Incidence and characteristics of metabolic disorders and vascular complications in individuals with Werner syndrome in Japan. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(5):997–8.
- 3) Hatamochi A, Arakawa M, Takeda K, Ueki H. Activation of fibroblast proliferation by Werner's syndrome fibroblast-conditioned medium. *J Dermatol Sci.* 1994; 7(3):210–6.

- 4) Yeong EK, Yang CC. Chronic leg ulcers in Werner's syndrome. *Br J Plast Surg*. 2004; 57(1):86–8.
- 5) Goto M, Matsuura M. Secular trends towards delayed onsets of pathologies and prolonged longevities in Japanese patients with Werner syndrome. *Biosci Trends*. 2008; 2(2):81–7.
- 6) Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG ほかゝ. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(12):e132-173.
- 7) Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA*. 1995; 273(9):721–3.
- 8) Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, Chandra Parija S. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis. *Int J Surg Lond Engl*. 2011; 9(3):214–6.
- 9) Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Hanley ME, Ahroni JH. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med*. 1990; 150(4):790–7.

6. Surgical treatment of skin ulcers associated with Werner syndrome

Yoshitaka Kubota

**Department of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery, Chiba University
Graduate School of Medicine**

Introduction

Skin ulcers are commonly observed in Werner Syndrome . This article aims to suggest certain guidelines for the epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention of ulcers in Werner syndrome from a surgical perspective.

Skin ulcer in Werner syndrome is refractory and leads to reduced quality of life (QOL) of patients. Foot ulcer in Werner syndrome requires special care, because its clinical presentation is similar but not identical to that of ischemic limb ulcer or diabetic ulcer, both of which have recently increased in number. As Werner syndrome is an extremely rare disease, it is difficult to obtain adequate experience in treating the disease in actual clinical practice. It is also difficult to create evidence-based guidelines derived from clinical trials participated by many patients. Nonetheless, it is obviously necessary to make an appropriate diagnosis and provide treatment tailored to the skin ulcer in each Werner syndrome patient. Additionally, once an ulcer occurs in

these patients, it becomes refractory, which greatly increases the need to take measures to prevent an ulcer before its occurrence. Based on these observations, we believe it would be beneficial for Werner syndrome patients to provide certain guidelines and views on the diagnosis, treatment, and prevention of skin ulcers in Werner syndrome by collecting case reports including ours. This article also deals with elbow ulcers, which occur commonly in WS as well as lower limb ulcers.

Literature

Most studies on Werner syndrome are case reports, with a few case series. This article was created based on the literature from 1996, when *WRN* was identified as a gene responsible for Werner syndrome, to extract many authentic clinical cases in which patients were genetically diagnosed.

There were 63 Werner syndrome patients in the Japanese reports searched on Medical Online from January 1996 to December 2017 . We had 56 Werner syndrome patients in English reports written by Japanese authors retrieved from PubMed during the same period. Both reports were used in this article. These Japanese reports, however, include abstracts of conference presentations as well, and thus some cases may be overlapped. Similarly, cases reported in Japanese may also be overlapped with those in English.

I. Overview of skin ulcers

Q1. What is the complication rate of skin ulcers in patients with Werner syndrome?

A1. Approximately 40% of Werner syndrome patients are complicated by skin ulcers.

Werner syndrome is a very rare disease, and thus it is difficult to accurately obtain the morbidity and prevalence of skin ulcers in Werner syndrome patients. Records on skin ulcers were found in 27 (43%) out of 63 patients and 22 (40%) out of 56 patients from the Japanese and English reports, respectively (Table 1). Occurrence of ulcers was often reported at the olecranon of the elbow joint in the upper limbs, whereas they were observed at site below the distal one-third of the lower legs in lower limbs in many cases. Some reports have indicated ulcers in the extensor surfaces of knee joints as well.

Q2. Which part of the lower limb is typically affected in Werner syndrome patients?

A2. The distal one-third of the lower limb and the foot are typically affected

Werner syndrome patients often have thin lower limbs and dry skin. Poikiloderma and

scleroderma-like changes occur particularly in the foot, intensively in the distal one-third of the lower legs (Figure 1). Hereafter, the distal one-third of the lower legs and the foot will be discussed. The skin is often poorly-extensible and shiny. Contracture of ankle often limits the range of motion with less pes equinus position. Flat foot has been known to be one of the typical symptoms in Werner syndrome. Flame-like calcification in Achilles tendon shown in radiographs is a typical symptom in Werner syndrome, and skin ulcers are sometimes observed there. Additionally, Werner syndrome may be associated with lateral and medial malleoli on the ankle and multiple ulcers in the leg. Callosities are also frequently observed. Even on an ulcer-free foot in relatively good condition, a callosity is often found when observed. Toe deformities frequently occur and sometimes progress rapidly.

Q3. What are the underlying diseases that can cause lower limb ulcers?

A3. Glucose metabolism disorders are present in many cases.

The incidence of carbohydrate metabolism disorders in Werner syndrome patients was high at 43% and 39% in the Japanese and English reports, respectively (Table 2). In contrast, hypertension was not necessarily found in many cases. Lower limb ischemia was not observed in many Werner syndrome cases, either. Attention is required because the clinical presentation of a foot ulcer in Werner syndrome is partly similar to but not necessarily identical to that in diabetes and hypertension that have been increasing in number recently. Furthermore, scleroderma-like changes and foot deformity are non-negligible factors that contribute to foot ulcer development in Werner syndrome.

Q4. Are there ulcers associated with malignancy?

A4. Yes, such ulcers are occasionally seen.

Malignancy has been known to occur at a high rate from a young age in Werner syndrome. The incidence of a non-epithelial tumor in Werner syndrome patients has also been reported to be higher than that in the healthy population. As to the association with skin ulcers, a study reported that calcaneal osteosarcoma was observed in a patient with a heel ulcer[1]. A possibility of malignancy should be considered in skin ulcers of WS patients.

Q5. Are callosities frequently observed?

A5. Yes, they are frequently observed.

A callosity appears in the foot of Werner syndrome patients at a high rate. There were records

on callosities in 8 patients from the Japanese reports and 9 patients from the English reports. It brings pain and decreases QOL, and an ulcer may occur at a site of a callosity. Moreover, pain caused by a callosity worsens gait, which contributes to an increased load on the other sites, leading to potential development of a new callosity or an ulcer. Accordingly, a callosity in Werner syndrome is an important therapeutic target from a viewpoint of prevention from ulcers that can occur in the future.

Werner syndrome is characterized by the hardened and quite poorly-extensible skin.

Additionally, symptoms including flat foot, toe deformity, and ankle contracture may progress.

Such conditions are considered to cause callosities at a high rate in Werner syndrome.

As mentioned above, a callosity sometimes becomes the origin of a skin ulcer. Thus, for Werner syndrome patients who have only a callosity without a skin ulcer, particularly intensive and appropriate prevention is would be necessary, considering the risk of developing an ulcer. Such cases have been shown in two patients from the Japanese reports and five from the English reports. The following are the reasons why interventions to prevent or treat a callosity in ulcer-free Werner syndrome patients are important: (1) many patients do not take preventive measures including use of a foot orthosis and shoe orthosis because they have never developed any ulcer or experienced any refractory ulcer and (2) patients at the stage of mild symptoms are quite active, which results in high pressure to be applied on a callosity for a long period of time. In our patient, a load on a callosity on the heel ruptured the calcaneal bony cortex, leading to possible calcaneal bone osteomyelitis (Figure 2). Although this patient had presented changes typical of Werner syndrome including poikiloderma, scleroderma-like skin changes, and ankle contracture from the distal one-third of the lower legs to the foot, the skins in the lower legs and feet had been in relatively good condition. The causes of a heel ulcer were considered to include failure to treat a callosity on the heel, the use of commercial shoes, and repeated and continuous pressure applied to a callosity on the heel due to the patient's high activity levels.

These observations demonstrate that a callosity is a prodrome of skin ulcers in Werner syndrome. Interventions for a callosity may prevent severe and difficult-to-treat symptoms such as skin ulcers and osteomyelitis.

II. Diagnosis

Q6. Are macroscopic evaluations of ulcers important?

A6. Yes, they are important.

As macroscopic findings, records on sites and characters of ulcers are important. It is useful to keep records with the items included in DESIGN-R®(edited by the Japanese Society of

Pressure Ulcers)[2] in mind, which helps to reduce the number of omissions. DESIGN-R® is the criteria for evaluating pressure ulcers, yet it can also be used to assess ulcers other than pressure ulcers. The evaluation items are as shown below:

1. Depth
2. Amount of exudate
3. Size
4. Inflammation/infection
5. Granulation tissue
6. Necrotic tissue
7. Pocket

DESIGN-R is a detailed evaluation method, and it can be utilized for therapeutic effect determination and assessment of time-dependent changes. Its negative side includes slightly cumbersome records.

The following are points that are considered important in the assessment for ulcers in WS:

1. Depth of an ulcer: An ulcer in Werner syndrome easily reaches the bone or the articular cavity. It is necessary to consider possibilities of osteomyelitis in case of an ulcer rupturing and reaching into the bone marrow, osteomyelitis and of purulent arthritis in case of an ulcer reaching the articular cavity.
2. Amount of exudate: In cases of purulent exudate, a possibility of osteomyelitis or purulent arthritis should be considered.
3. Size: Important to determine the condition of an ulcer and the therapeutic effects
4. Inflammation/infection: It is important to identify where the focus of infection is, that is, any one of a skin and soft tissue, bone marrow, or articular cavity.
5. Granulation tissue: Generally, granulation tissue is poorly formed at the site of an ulcer in Werner syndrome. In cases with poorly formed granulation tissue, it is necessary to investigate the cause, which may include poor blood flow, infection, and necrotic tissue, and provide treatments to eliminate these conditions.
6. Necrotic tissue: The following should be determined: what the necrotic tissue is, and the depth and range of the necrotic tissue.
7. Pocket: In not many of Werner syndrome patients, formation of a pocket in a foot ulcer becomes a problem.

Q7. Are plain radiography and CT of the foot region useful?

A7. A plain radiography and CT are helpful to examine the shape of the whole foot and conditions of individual bones consisting of the foot.

It is important to understand time-dependent changes because the shape of the foot region and the state of each bone may change rapidly in Werner syndrome.

Q8. Is an MRI examination useful?

A8. An MRI examination is useful for a suspected case of osteomyelitis (Figure 2).

Q9. Is vascular evaluation necessary?

A9. Yes, it is necessary.

In cases of lower limb ischemia, it is necessary to examine whether revascularization is possible. Lower limb ischemia should be considered in a patient with a history of hypertension or diabetes, cold feet, or non-palpable dorsalis pedis and posterior tibial pulses, a possibility of. There were suspected cases of lower limb ischemia in one patient from the Japanese report and two from the English. One of these patients reportedly underwent revascularization in a femoropopliteal artery bypass operation using a saphenous vein [3].

III. Treatment

Q10. Is the combination of surgical treatment and wound bed preparation important in treating skin ulcers?

A10. Yes, it is important to combine these treatments.

A skin ulcer in Werner syndrome is generally intractable. Even if a wound is finally closed through surgical treatments including skin grafting and skin flap grafting, preparation before a wound closure would greatly influence the outcome of surgery. By adopting a recently advanced technique for wound healing, there has been a rise in the number of cases of ulcers which had so far difficulty in healing and those requiring major operations that could be closed with minimally invasive surgery. Such an attempt to improve a condition of an ulcer in the preoperative step is called as wound bed preparation, the importance of which has been increasing. This section discusses a process from wound bed preparation to operation in Werner syndrome patients by incorporating our own experience.

- A) Debridement and curettage: In treatment and control of skin ulcers, removal of necrotic tissue and cleaning of the wounded surface are important. Thus, daily cleaning of wounded surface by patients themselves is extremely necessary. At the same time,

curettage and surgical debridement are desirable every time they visit medical institutions.

For obviously infected wounds, incisional drainage or debridement should be immediately performed. Lately, a condition where an ulcer site had no obvious symptoms of infection yet had increased bacterial volume has been called critical colonization and attracted attention. The critically colonized bacterial mass forms a biofilm of glycocalyx, etc., makes host immunity and external medicine work poorly, and inhibits wound healing. A soft yellow to white colored tissue attached on a surface of an ulcer (sometimes called a slough) may include a biofilm, which is a finding suggestive of critical colonization. Additionally, NERDS has also been reported as clinical findings suggestive of critical colonization [4] (Table 3). It is considered effective as a countermeasure against critical colonization to remove a soft yellow colored to white colored tissue attached on a bottom of an ulcer using a sharp spoon, etc., when the ulcer in Werner syndrome is examined, because this procedure removes a biofilm and reduces bacterial volume.

Debridement is useful from the perspective of diagnosis because the range and depth of an ulcer can be determined. During the procedure, it is also important to collect samples for bacterial cultivation from wounded surface, necrotic tissue, or pus. Some ulcers reach into the bone marrow, by which osteomyelitis may be found in the process of debridement. In such case, pus for bacterial cultivation from the bone marrow should be obtained.

Pain is the most problematic in performing debridement for Werner syndrome patients. They develop carbohydrate metabolism disorders at a high rate yet suffer less perceptual decline than is observed in patients with diabetic ulcers and rather experience stronger pain than do healthy people during the procedure. This often makes debridement under non-anesthesia difficult. In case of local infiltration anesthetic injection, hardening of tissue makes pain caused by injection strong and prevents injected anesthetic agent from penetrating into tissue, leading to a different range that anesthetic injection can cover and a poor analgesic effect compared with other patients. One of measures may include block injection to sites with soft skin away from an ulcer such as the center of the lower thigh (Figure 3). In any case, the significance and necessity of debridement in Werner syndrome should be explained to patients, followed by adequate preparations before applying this procedure.

- B) Topical medication: It is important to use an appropriate topical medication tailored to the condition of an ulcer. The basic idea of moist wound healing in ulcer treatment is to

maintain a proper moist environment and facilitate wound healing. However, ulcers in Werner syndrome rarely heal only with drugs that directly promote a moist environment and wound healing (Vaseline ointment, prostaglandin-containing ointment, and basic fibroblast growth factor [bFGF] spray, etc.). Critical colonization of bacteria is often addressed with iodine preparation or silver preparation. Heavy exudate exceeding the range of moist wound healing inhibits wound healing, and thus preparations made of water-absorbing base (cadexomer iodine preparation, and iodine-sucrose preparation) are often used to absorb exudate.

- C) **Washing:** Washing a wounded surface is thought to be effective. There have been not many evidences to prove the effectiveness of washing, but a clinical consensus about its efficacy is considered to have been reached. Wound irrigation with a shower by a patient as self-care is one of the personal hygiene measures that are desirable. Accordingly, prohibition of washing the foot with a shower should be avoided just by reason of an ulcer despite of lack of any particular reason to control a wound.

On the other hand, the following risks caused by washing should be recognized: (1) multiple-drug-resistant bacteria in the environment are attached on a wounded surface and (2) multiple-drug-resistant bacteria on a wounded surface may spread into the environment.

Water-related equipment (water faucets, showerheads, bathtubs, perineal irrigation bottles, etc.) may be contaminated by various bacteria in medical institutions. Wound irrigation is likely to splatter contamination into the environment. In light of the above risks in (1) and (2), a wound is required to be irrigated according to the standard preventive measures.

- D) **Negative pressure wound therapy (NPWT):** NPWT is a treatment procedure for refractory ulcers that has rapidly spread in recent years. It promotes neovascularization and granulation by continuous negative pressure and facilitates ulcer healing by controlling exudate. It showed a certain level of effectiveness in our own cases (Figure 3) and is thought to be a significant therapeutic method that should be proactively employed in the future. General precautions for NPWT include (1) not using for infected wounds and (2) attention to skin diseases around ulcers, which should also be followed accordingly in Werner syndrome. Skin ulcers associated with purulent arthritis frequently occur in Werner syndrome. Infected ulcers are not an indication for NPWT monotherapy, but a combination with continuous irrigation may be effective.

Attentions especially required when administering NPWT for the foot in Werner

syndrome include tissue being severely indurated and skin and soft tissue being thin and close to the bone, leading to the likelihood of developing skin and soft tissue disorders by pressure from a foam agent. A foam agent should be cut into an appropriate width and thickness for effective use.

E) Surgical procedure:

- a Attachment of artificial dermis: The skin and soft tissue in Werner syndrome becomes thin and indurated, which is likely to cause loss of all layers on the bone and tendon. Artificial dermis is essential to treat foot ulcers in Werner syndrome (Figure 3). In Werner syndrome, the bony cortex is often ruptured, leading to exposure of the bone marrow, but artificial dermis can be also attached on the exposed bone marrow. Dermis-like tissue is constructed on a surface of the exposed bone marrow, thereby preventing osteomyelitis and enabling epidermization.
 - b Skin grafting: Many skin ulcers in Werner syndrome previously had been accompanied with bone exposure at the levels of losing periosteum and aponeurosis and hard to be applied to skin grafting. However, the advent of artificial dermis, bFGF preparation, and NPWT has raised the number of cases capable of creating a base bed for skin grafting for ulcers in Werner syndrome, accompanied by which, patients undergoing skin grafting may be on the increase. Descriptions on skin grafting were found in one case from the Japanese report and two cases from the English reports. Figure 3 shows our cases where skin grafting was performed on lateral malleolus in the ankle, etc.
 - c Flap surgery: With or without Werner syndrome, the percentage of comparatively major surgeries such as flap surgery has decreased in treatment of intractable ulcers, and their roles have been relatively declining. This is because the progress of drugs including topical medication and bFGF preparation, the advent of artificial dermis which has made skin grafting possible even in situations previously thoroughly incapable of skin grafting, and a powerful granulating effect and an effect to reduce ulcers by NPWT. On the other hand, the advantages of flap grafting are that it can close ulcers that could not be closed by the other therapeutic procedures, ulcers can be closed using good thick skin and soft tissue, and the treatment period is shortened.
- (1) Elbow ulcers: The olecranon bone is curved eminence, highly flexible soft tissue is required because of elbow flexion-extension movements, and furthermore the articular cavity is often exposed in elbow ulcers of Werner syndrome patients. For these reasons, flap surgery may be appropriate in many cases rather than skin grafting. As to flap surgery for elbow ulcers, there have been reports on the use of

radial recurrent flap[5], flexor carpi ulnaris muscle flap [6], and radial forearm flap [7]. Other than those above, skin grafting [8] and partial osteotomy [9] have been reported.

- (2) Knee ulcers: Flap grafting is highly applicable to ulcers with a knee-joint cavity being exposed. There are reports on cases of anterior tibial artery flap, sartorius muscle flap, and free latissimus dorsi myocutaneous flap [10, 11].
 - (3) Heel ulcers: A free serratus anterior muscle flap has been reported for a heel ulcer associated with osteomyelitis [12].
 - (4) Ulcers in the Achilles tendon: Calcification with a flame-like shape in the Achilles tendon observed in radiographs is a characteristic finding of Werner syndrome. Infection of calcification often causes ulcers in the Achilles tendon. It has been reported to be treated with the lateral supramalleolar flap [13].
- d Amputation: Amputation of affected parts cannot be avoided in some refractory ulcers. Records on amputation were found in one case each of the foot and the toe from the Japanese reports and one case below the knee and another case of the toe from the English reports. A case of below-knee amputation caused by calcaneal osteosarcoma has also been reported [1].

F) Others

- a Hyperbaric oxygen therapy: The hyperbaric oxygen therapy for calcaneal ulcers accompanied with calcaneal osteomyelitis has been reported [14].
- b Lumbar sympathetic ganglion block: There are reports on the lumbar sympathetic ganglion block for foot ulcers and pain [15, 16].

G) Skin care

- a Moisture retention: In Werner syndrome, skin dryness is frequently observed, especially in the lower leg and foot. It may become factors predisposing to callosities and exacerbating skin ulcers. Desquamation or rash caused by cutaneous dryness is considered to induce contamination in surgical wounds and inhibit wound healing. Application of a moisturizer may be effective.

Q11. Is the management for a callosities necessary?

A11. Yes, it is necessary.

A callosity occurs in the foot in Werner syndrome at a high rate (Figure 1B) and may induce skin ulcers, rupture of the bony cortex in the calcaneal bone, and osteomyelitis (Figure 2). Once

an ulcer or osteomyelitis occurs in Werner syndrome, it may become quite intractable, and thus preventive measures against such symptoms are desirably taken at the stage of a callosity. As such, proactive intervention for callosities is thought to be significant.

- A) Prevention against callosities: A callosity occurs by applying excessive pressure for a long time. It is important to avoid excess pressure on the feet to prevent callosity formation.
 - a Use of an appropriate foot orthosis or shoe-shaped orthosis: A foot orthosis or shoe-shaped orthosis tailored to each patient's foot may prevent a callosity and an ulcer. An article have reported a foot orthosis and a shoe-shaped orthosis used for two Werner syndrome patients [17]. According to the report, it was challenging to make orthoses for both cases yet one patient was satisfied with it. In our cases, shoe-shaped orthoses have been proactively made (Figure 4). There are outdoor type shoes and indoor type shoes, which are made according to the lifestyle of each patient by a prosthetist. These shoes are more comfortable than commercial shoes made for healthy people and relieve pain. We are currently examining the effects of these orthoses in preventing callosities and ulcers. As a problem, a toe deformity may progress rapidly in Werner syndrome, which often renders a prepared orthosis unfit after a brief period.

- B) Treatment of a callosity: Proactive treatment of a callosity is desirable in Werner syndrome. With attention to the fact that a callosity recurs unless continuously excessive pressure on it, the cause, is eliminated, treatment should be continued. The specific methods include:
 - a Shaving of a callosity: capable of reducing the thickness of a callosity with a razor and smoothing a shape of a callosity. These make possible to prevent extremely heavy pressure from being applied to the narrow range of the skin.
 - b Attachment of salicylic acid preparation: capable of macerating keratin and manually exfoliating it.

References

1. Nakamura, Y., et al., *Triple primary sarcoma in Werner syndrome with a novel mutation*. *Rheumatology (Oxford)*, 2003. **42**(6): p. 798-800.
2. 一般社団法人日本褥瘡学会. *DESIGN-R*. [cited 2018 Jan, 11]; Available from: <http://www.jspu.org/jpn/info/design.html>.
3. Akiyama, K., 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**(2): p. 303-6.
4. Woo, K.Y. and R.G. Sibbald, *A cross-sectional validation study of using NERDS and STONEES to assess bacterial burden.* Ostomy Wound Manage, 2009. **55**(8): p. 40-8.
 5. 林, 俊. and 尚. 元村, *Werner 症候群患者の難治性潰瘍に対する radial recurrent flap の経験.* 日形会抄録, 2009.
 6. 安部, 幸., et al., *両側の難治性肘頭部潰瘍を合併した Werner 症候群の治療経験.* 山口医学, 2003. **52**(1~2): p. 36-37.
 7. 大嶋, 茂., et al., *Werner 症候群による肘の皮膚難治性潰瘍に対する橈側前腕皮弁の1例.* 北海道整形災害外科学会雑誌, 2001. **43**(1): p. 24-27.
 8. 田守, 義., et al., *WRN 遺伝子に複合型ヘテロ接合体変異を同定した Werner 症候群の1例.* 日本内科学会雑誌, 2011. **100**(6): p. 1642-1644.
 9. 秋元, 博. and 知. 佐々木, *先天性肘関節脱臼を伴った Werner 症候群の兄弟例.* 東北整形災害外科紀要, 1999. **43**(1): p. 175.
 10. 谷口, 泰., et al., *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**(4): p. 134-138.
 11. Taniguchi, Y. and T. Tamaki, *Reconstruction of intractable ulcer of the knee joint in Werner's syndrome with free latissimus dorsi myocutaneous flap.* J Reconstr Microsurg, 1998. **14**(8): p. 555-8.
 12. 鈴木, 沙., et al., *WS を疑った踵部潰瘍の1例.* Skin Surgery, 2015. **24**(1): p. 45.
 13. Okazaki, M., K. Ueda, and K. Kuriki, *Lateral supramalleolar flap for heel coverage in a patient with Werner's syndrome.* Ann Plast Surg, 1998. **41**(3): p. 307-10.
 14. Yamamoto, K., et al., *A report of two cases of Werner's syndrome and review of the literature.* J Orthop Surg (Hong Kong), 2003. **11**(2): p. 224-33.
 15. 篠川, 美., et al., *WS の難治性下腿潰瘍に腰部交感神経節ブロックが効果を認めた一例.* 日本ペインクリニック学会誌, 2014. **21**(2): p. 164-165.
 16. 佐藤, 紀., et al., *腰部交感神経節ブロックが著効した WS の1例.* 日本ペインクリニック学会誌, 2001. **8**(2): p. 96-98.
 17. 鈴木, 善. and 義. 大嶋, *歩行障害を主訴とした Werner 症候群2例について.* リハビリテーション医学, 2000. **37**(3): p. 180.

Table 1. Number of reported skin ulcers by body part in Werner syndrome

Body part	No. of cases in the Japanese reports (n = 63)	No. of cases in the English reports (n = 56)
Elbow	11 (17%)	1 (2%)
Knee	1 (2%)	2 (4%)
Lower leg	2 (3%)	4 (7%)
Achilles tendon	4 (6%)	5 (9%)
Medial and lateral malleoli in the ankle	2 (3%)	6 (11%)
Sole	4 (4%)	3 (5%)
Heel	6 (10%)	4 (7%)
Toe	4 (6%)	3 (5%)
Foot	1 (2%)	1 (2%)

Table 2. Underlying diseases that can cause a lower extremity ulcer

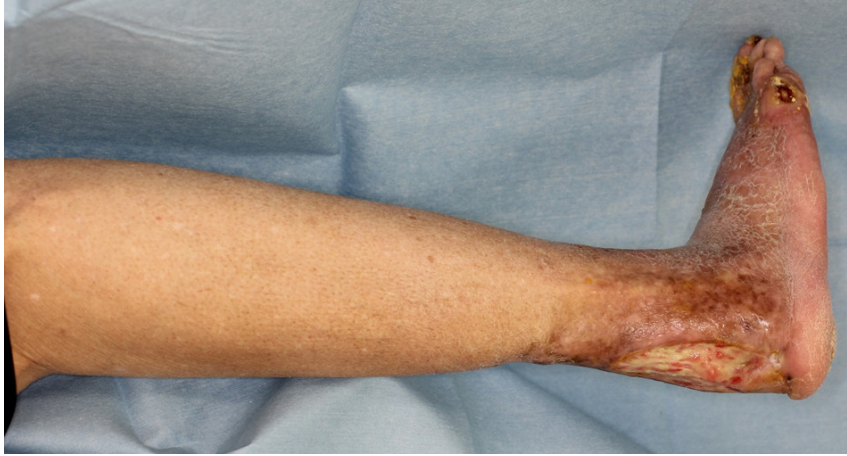
	Japanese reports (n = 63)	English reports (n = 56)
Carbohydrate metabolism disorders	27 (43%)	22 (39%)
Hypertension	3 (5%)	1 (2%)
Lower limb ischemia	1 (2%)	2 (4%)

Table 3. Signs suggestive of critical colonization*

English terms	Meaning
N: Non healing wounds	Treatment-resistant ulcers
E: Exudative wounds	Heavy effusion
R: Red and bleeding wound surface and granulation tissue	Red granulation tissue with bleeding
D: Debris	Existence of necrotic tissue, etc.
S: Smell or unpleasant odor	Odious smell

* Signs suggestive of critical colonization are termed NERDS, an acronym of the terms shown in the above list (quoted from Reference [4]).

A



B



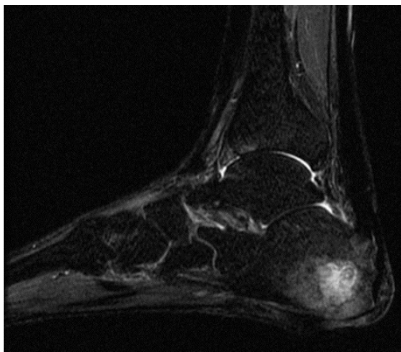
Figure 1. (A) Typical images of lower limbs in Werner syndrome. Significant hardening and atrophy of the skin and soft tissue are observed below the distal one-third of the lower extremities. (B) The foot is in relatively good condition without ulcers yet with a callosity on the heel region.



A



B



C

Figure 2. A case of a calcaneal callosity developing into possible calcaneal bone osteomyelitis (Top) The skin is generally in good condition from the distal one-third of the lower extremities to the foot region.

(Center) Pus from the ulcer on the heel region

(Bottom) Sagittal section of the foot MRI. The fat-suppressed T2-weighted image shows high signal intensity in the calcaneal bone marrow, which reflects osteomyelitis.



A



B



C



D



E

Figure 3. (A) Ulcers are observed on the lateral malleolus in the ankle and the lateral aspect of

the foot. (B) Post-debridement. Anesthesia is administered on a site with the soft skin slightly distal from the center of the lower limb for a sural nerve block. The ulcer on the lateral malleolus reaches into the bone marrow, and the ulcer on the lateral aspect of the foot to the fifth metatarsal bone. (C) After artificial dermis was attached on the ulcers, the negative pressure wound therapy (NPWT) started. (D) Post-NPWT. The granulated and reduced-size ulcers are observed. They were determined applicable to skin grafting, and split-thickness skin grafts for meshing was performed. (E) Post-skin grafting. Successful engraftment and ulcer closure are confirmed.



Figure 4. Samples of shoe-shaped orthoses: (A) Outdoor type shoes; (B) Indoor type shoes

7. Skin ulcer associated with Werner syndrome -Dermatological treatment-

Sei-ichiro Motegi

Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine

Introduction

Patients with Werner syndrome are likely to develop refractory skin ulcers. These ulcers most commonly occur in the plantar weight-bearing area. The potential causes include decreased adipose tissue due to thinness and decreased wound-healing potential due to scleroderma-like changes, impaired blood flow, and continuous compression. Treatment consists of both conservative and surgical approaches. This guideline was created with reference to the reports on skin ulcer treatment in patients with Werner syndrome published in PubMed from 1996 to 2016.

Q1.What are the factors contributing to the easy development of refractory skin ulcer in Werner syndrome?

A1. These factors include impaired blood flow, scleroderma-like changes, decreased adipose tissue, and continuous compression due to bone deformity. Calcifications and others likely lead to skin ulcer development and delayed wound healing.

A skin ulcer in Werner syndrome is caused by various factors. It has been recognized that impaired metabolism of the connective tissue component is involved¹⁾. Additionally, the following factors are considered to be concurrently associated with ulcer development: greater weight bearing on the distal extremities due to thin limbs for the body trunk, a deformed bone and joint such as hallux valgus and a flat foot, localized hyperkeratosis on the sole of the foot, physical pressure on dermal connective tissue due to subcutaneous calcification, thinning or sclerosing of the skin, decreased adipose tissue, delayed wound healing due to decreased fibroblast proliferation capacity, occurrence of diabetes, and hematogenous disorder accompanied by an arteriosclerotic lesion²⁾.

A skin ulcer occurs more commonly at sites on which pressure is exerted including the Achilles tendon, ankle, elbow, and plantar region³⁾. It sometimes presents with prodromal symptoms of a corn, callus, and trauma. Due to the atrophied skin and decreased subcutaneous adipose tissue at sites of predilection for skin ulcers, formation of an ulcer causes a tendon or bone to be projected easily²⁾. Werner syndrome patients often develop tumors, and thus, it is desirable to consult a dermatologist when in doubt in consideration of a possibility of a refractory skin ulcer attributed to squamous cell carcinoma or a malignant melanoma. Especially, it requires careful attention since Werner syndrome

patients have been known to develop an acral lentiginous malignant melanoma occurring commonly on the sole of the foot at a high rate ⁴⁾.

Q2. What is the treatment policy of skin ulcers in patients with Werner syndrome?

A2. While treatment of diabetes mellitus and others is continued, conservative treatment is administered by the use of following methods: topical medications that help eliminate factors interfering with healing, and topical medications or wound dressings that accelerate the wound-healing process.

A skin ulcer in Werner syndrome is attributed to the factors shown in Q1, which makes it intractable. It is conservatively treated with topical medications and wound dressings first, while systemic treatment including diabetic control is required to be concurrently performed. For hyperkeratosis around a skin ulcer, keratin softeners such as salicylic acid Vaseline and urea ointment are used topically. Treating a corn and callus with keratin softeners is important to prevent the occurrence of a skin ulcer as well. In cases which a skin ulcer is not improved with conservative medical treatment, surgical treatment should be considered.

A skin ulcer in Werner syndrome is a chronic cutaneous wound. Prolonged inflammation caused by various cytokines and increased activity of protease that plays a role in melting necrotic tissue protein cause an extracellular matrix acting as a scaffold of tissue to be melted, leading to failure to reconstruct tissues in the chronic cutaneous wound⁵⁾. Additionally, impaired molecular composition in the effusion inhibits the proliferation of the cells that are involved in tissue reconstruction⁵⁾. To facilitate the healing process of a chronic wound, helpful topical medications to eliminate causes that interfere with healing, topical medications or wound dressings that accelerate the repairing process are required to be appropriately selected before use⁶⁾.

Q3. What is the treatment of skin ulcers with infected or necrotic tissue?

A3. Removal of necrotic tissue by surgical debridement followed by the selection of topical medications with antibacterial effects and necrotic tissue removal effects are selected.

A skin ulcer is washed with saline or lukewarm water, followed by surgical debridement for necrotic tissue using a scalpel and a scissor as much as possible. If it is being infected or already infected, an ulcer is disinfected with povidone iodine, chlorhexidine gluconate, or benzalkonium chloride to control infection⁶⁾. In case of failure to perform debridement, chemical debridement is conducted using necrotic tissue removers including CADEX OINTMENT®, Isodine gel®, and Bromelain ointment®. GEBEN cream® containing more water facilitates softening and melting of necrotic tissue, which is effective for a wound site with small effusion. In cases with heavy exudate from a wound

site due to infection or intense inflammation, CADEX OINTMENT[®] and U-Pasta[®] KOWA that have an effect to absorb exudate are effective. As to an ulcer associated with infection or necrotic tissue, closure of an ulcer worsens infection, and thus it should be treated not with wound dressings (closed dressings) but mainly using topical preparations with an antibacterial effect⁶⁾.

Q4. What is the treatment of skin ulcers without infection nor necrotic tissue?

A4. Granulation-promoting agents, topical medication with epithelialization-promoting effects, and wound dressings that maintain a moist environment are used.

At an infection-free wound site with necrotic tissue being removed, a granulation is generally formed, whereas it is not easily formed in most skin ulcers occurring in Werner syndrome patients. Therefore, a wound site is washed with saline or lukewarm water, followed by application of granulation promoting drugs including Olcenon Ointment[®], Prostandin Ointment[®], and Re flap Ointment[®]. A basic fibroblast growth factor (Fibrast spray[®]) is also effective, but attention is required because a skin ulcer in WS is often associated with malignancy.

An ulcer site is filled with good granulation tissues, leading to epithelization. At this stage, epithelization promoters including Prostandin Ointment[®] and Actosin Ointment[®] are used. Wound dressings are also effective to maintain a moist environment at the wound site. Hydrocolloid is recommended for wounds with a small amount of exudate, while alginate (Sorbsan[®]), chitin (Beschitin[®]), hydrofiber (AQUACEL[®]), hydropolymer (TIELLE[®]), and polyurethane foam (HYDROSITE[®]) are for those with heavy exudate⁶⁾.

Recently, a case where endothelin receptor antagonist worked for a refractory ulcer has been reported⁷⁾.

Q5. What other treatment options are available?

A5. Surgical intervention, including application of artificial dermis and flap reconstruction, may be considered if conservative treatment is not successful.

Hyperbaric oxygen therapy and vacuum-assisted closure therapy, both of which are used for general wounds and pressure ulcers, may also promote wound healing of skin ulcers in Werner syndrome. With regard to surgical treatment, skin grafting has limited success in many cases, and application of artificial dermis⁸⁾ and flap reconstruction^{9, 10)} are often more effective. One should also bear in mind that debridement may enlarge an ulcer due to decreased fibroblast division capacity⁸⁾.

Summary

Skin ulcers associated with Werner syndrome are often caused by a corn, callus, or trauma occurring at sites on which pressure is exerted, including the Achilles tendon, ankle, elbow, and plantar region, and are more refractory than wounds in healthy individuals. This may be attributable to the thinning or hardening of the skin, a decrease in adipose tissue, inadequate blood flow, calcification, and excess pressure due to a deformed bone and joint. To treat skin ulcer, a keratin softener is topically used for hyperkeratosis around an ulcer. Treatment for an ulcer associated with Werner syndrome is the same as that for a common ulcer. If it is accompanied by infection or necrotic tissue, however, the ulcer is washed with saline or lukewarm water or disinfected with an antiseptic, followed by surgical debridement for necrotic tissue using a scalpel and a scissor as much as possible. Topical medications that promote softening and melting of necrotic tissue are concurrently used with careful attention being paid to moisture control at the surgical wound site. For infection-free wound sites with the necrotic tissue being removed, topical medications with a granulation promoting effect are used. Wound dressings are also effective to maintain a moist environment at the wound site. In cases where a skin ulcer is not ameliorated with conservative medical treatment, surgical treatment should be considered.

Reference

- 1) 籾持 淳. Werner 症候群と結合組織. 皮膚臨床. 1996; 38: 1529-1536.
- 2) 伴野朋裕. ウェルナー症候群. 皮膚臨床. 2000; 42(10)特: 40 ; 1512-1513.
- 3) 後藤 眞. ウェルナー症候群. 皮膚臨床. 1997; 39(7)特: 37 ; 1095-1102.
- 4) Lauper JM, Krause A, Vaughan TL, Monnat RJ Jr. Spectrum and risk of neoplasia in Werner syndrome: a systematic review. PLoS One. 2013; 8: e59709.
- 5) 大浦紀彦, 波利井清紀. 慢性創傷. 治療. 2009; 91: 237-242.
- 6) 井上雄二, 金子 栄, 加納宏行 他. 創傷・褥瘡・熱傷ガイドラインー1 : 創傷一般ガイドライン. 日皮会誌. 2017; 127(8): 1659-1687.
- 7) Noda S, Asano Y, Masuda S, et al. Bosentan: a novel therapy for leg ulcers in Werner syndrome. J Am Acad Dermatol. 2011; 65: e54-55.
- 8) 沼田 剛, 船坂陽子, 永井 宏 他. 人工真皮を用いて治療した Werner 症候群の 1 例. 皮膚臨床. 1998; 40(11): 1703-1705.
- 9) 寺師浩人, 石井義輝, 村上 勇 他. Werner 症候群のアキレス腱部難治性潰瘍の治療経験. 皮膚臨床. 1994; 36(6): 749-751.
- 10) 田井野 仁, 矢島弘嗣, 辰巳英章 他. Werner 症候群に生じたアキレス腱部皮膚潰瘍に対する治療経験. 中部整災誌. 2002; 45: 1005-1006.

8. Calcification in tendons associated with Werner syndrome

Akira Taniguchi, Yasuhito Tanaka

Department of Orthopaedic surgery, Nara Medical University

Introduction

While asymmetrical calcification in ligaments and tendons has been reported in Werner syndrome patients, the mechanism of which remains unclear¹⁾. Multiple calcifications of articular capsules and tendinous insertions may be observed in the hand, wrist, foot, knee, and elbow²⁾. The Achilles tendon may also be calcified³⁾, and characteristically shaped calcified substances may be widely observed in some cases⁴⁾. Ectopic calcification had previously been reported in one third of Werner syndrome patients⁵⁾, while it has recently been reported in 85.3% of patients⁶⁾. Na-Pi cotransporter (Pit-1), which plays a role in phosphoric acid uptake, has been observed to increase in the fibroblast cells of the skin tissue in Werner syndrome patients⁶⁾.

Q1. Does the Achilles tendon calcification in Werner syndrome patients differ from that in non-Werner syndrome patients?

A1. Calcification of the Achilles tendon in Werner syndrome patients is depicted as multiple and extensive lesions with strongly graded calcification pattern expressed as a flame-like shape. This calcification pattern clearly differs from that of non-Werner syndrome patients.

Results of a recent investigation revealed that a bone spur on the calcaneus at the Achilles tendon insertion, which may be confused with calcified Achilles tendon, is caused by apoptosis of fibrocartilaginous components on the surface of the Achilles tendon insertion and subsequent enchondral ossification, proving that it differs from calcified Achilles tendon⁷⁾.

Some studies reported calcification in the Achilles tendon to be found in patients with Achilles tendinitis and Achilles enthesitis⁸⁾⁹⁾, while another study reported it to be observed after the operative treatment of Achilles tendon rupture¹⁰⁾. Werner syndrome patients develop multiple blocky calcification in a wide area of the Achilles tendon with a calcification pattern that is also expressed as a flame-like shape, which clearly differs from Achilles tendon calcification in non-Werner syndrome patients.

Q2. Is the Achilles tendon calcification found in a plain radiograph useful for the diagnosis of Werner syndrome?

A2. The frequency of the Achilles tendon calcification in Werner syndrome patients far exceeds that of non-Werner syndrome patients. Thus, it is beneficial to incorporate calcification of the main body of the Achilles tendon into the diagnostic criteria of Werner syndrome.

There are clear differences between Achilles tendon calcification in Werner syndrome patients and that in non-Werner syndrome patients in the frequency, area and pattern of its occurrence. In 2010, a nationwide secondary survey was performed as part of the Nationwide Study for the Understanding of the Clinical Conditions, Creation of Practice Guidelines, and Development of a New Treatment for Werner Syndrome, showing that Achilles tendon calcification was observed in 70 (76.1%) out of 92 Werner syndrome patients who offered responses regarding calcification of Achilles tendon. The plain radiographs of 2,151 feet of 1,853 non-Werner syndrome patients, who underwent foot and ankle surgeries at the department of orthopedic surgery in Nara Medical University from 2004 to 2015, revealed that Achilles tendon calcification was observed only in 19 feet (0.88%), accompanied by 1 to 4 calcified masses with a maximum diameter ranging from 9.7 mm to 63.2 mm.

The frequency of Achilles tendon calcification in Werner syndrome patients is far higher than that of non-Werner syndrome patients, and thus it is beneficial to incorporate calcification in Achilles tendon into the diagnostic criteria for Werner syndrome.

Summary

Achilles tendon calcification includes:

- 1) A calcification with the length of at least 2 cm that is not contiguous with the calcaneus (a single large segmental calcification) in a plain radiograph (Figure 1)
- 2) At least two calcific masses with the length of not exceeding 2 cm which is not contiguous with the calcaneus (several small segmental calcific masses) (Figure 2)
- 3) Clearly abnormal flame-like calcification in a large area of the Achilles tendon (Figure 3).

In cases where any one of the above items applies, we should make a diagnosis, suspecting that a patient may develop Werner syndrome -specific Achilles tendon calcification.

References

- 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.

Figure 1



Calcification exceeding 2 cm is observed in the Achilles tendon (a single large segmental calcification)

Figure 2



Several calcifications not exceeding 2 cm in length are observed (several small segmental calcifications)

Figure 3



Flame-like calcifications are observed widely in Achilles tendon insertion (flame-like calcifications).

as exercise training, might be effective for recovering serum BDNF level with resultant improvement of cognitive dysfunction, dementia and long-term prognosis in CHF patients.

Acknowledgments

The authors thank Mari Ootsuki, Yuka Kotozaki and other colleagues for carrying out psychological tests, and Akemi Saito for assistance with BDNF assays.

Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

Hideaki Suzuki,¹ Yasuharu Matsumoto,¹ Hideki Ota,² Koichiro Sugimura,¹ Jun Takahashi,¹ Kenta Ito,¹ Satoshi Miyata,¹ Hiroyuki Arai,³ Yasuyuki Taki,⁴ Katsutoshi Furukawa,⁵ Yoshihiro Fukumoto,⁶ Hiroaki Shimokawa¹
Departments of ¹Cardiovascular Medicine, ²Diagnostic Radiology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Departments of ³Geriatrics and Gerontology, ⁴Nuclear Medicine and Radiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, ⁵Division of Regional Medical Studies, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Sendai and ⁶Department of Cardiovascular Medicine, Kurume University Graduate School of Medicine, Kurume, Japan

References

1 Ampadu J, Morley JE. Heart failure and cognitive dysfunction. *Int J Cardiol* 2015; **178**: 12–23.

- 2 Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *Neuroscientist* 2012; **18**: 82–97.
- 3 Fukushima A, Kinugawa S, Homma T *et al*. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels are correlated with exercise intolerance in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2013; **168**: e142–e144.
- 4 Takashio S, Sugiyama S, Yamamuro M *et al*. Significance of low plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2015; **116**: 243–249.
- 5 Weinstein G, Beiser AS, Choi SH *et al*. Serum brain-derived neurotrophic factor and the risk for dementia: the Framingham Heart Study. *JAMA Neurol* 2014; **71**: 55–61.
- 6 Fukushima A, Kinugawa S, Homma T *et al*. Serum brain-derived neurotrophic factor level predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *J Card Fail* 2015; **21**: 300–306.
- 7 Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H *et al*. Hippocampal Blood Flow Abnormality Associated With Depressive Symptoms and Cognitive Impairment in Patients With Chronic Heart Failure. *Circ J* (in press).
- 8 Hunt SA, Abraham WT, Chin MH *et al*. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; **112**: e154–e235.
- 9 Suzuki H, Sumiyoshi A, Matsumoto Y *et al*. Structural abnormality of the hippocampus associated with depressive symptoms in heart failure rats. *Neuroimage* 2015; **105**: 84–92.
- 10 Erickson KI, Voss MW, Prakash RS *et al*. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; **108**: 3017–3022.
- 11 Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C *et al*. Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. *JAMA* 2012; **308**: 465–474.

Femoral osteoporosis is more common than lumbar osteoporosis in patients with Werner syndrome

Dear Editor,

Werner syndrome (WS) is a rare autosomal recessive genetic disorder characterized by early onset of the normal aging processes and its associated complications, including osteoporosis. Mutations in the human *WRN* gene, encoding a member of the RecQ family of DNA helicases, result in this disorder.¹ We aimed to elucidate the clinical characteristics of osteoporosis in WS. A total of 10 patients (5 men and 5 women; mean age 50 years, range 40–60 years) were included. A diagnosis of WS was made based on the presence of the cardinal signs and symptoms of the disease, which include progeroid changes in hair, bilateral cataracts, intractable skin ulcers, soft-tissue calcification, bird-like face and abnormal

voice, and was subsequently confirmed by genetic testing (Table 1).² Bone mineral density (BMD) was measured by dual-energy X-ray absorptiometry using the same machine for all the patients, and osteoporosis was diagnosed based on the Japanese diagnostic criteria for primary osteoporosis (BMD \leq 70% of young adult mean or *t*-score \leq -2.5 SD).³ As judged by lumbar (L₂₋₄) BMD, only one of 10 patients (case 1) was diagnosed with osteoporosis (Table 1). In contrast, based on the femoral BMD, six of 10 patients (cases 1, 2, 3, 5, 7 and 10) were diagnosed with osteoporosis (Table 1). Examination of thoracolumbar (T₄-L₄) radiographs showed that none of the patients sustained morphological vertebral fracture, any deformity of lumbar spine and calcification of abdominal aorta. Our present observation indicates that

Table 1 Bone mineral density of 10 patients with Werner syndrome

Case	Sex	Age (years)	WRN mutation ^a	Lumbar spine BMD (L ₂₋₄)			Femoral neck BMD		
				g/cm ²	T-score (SD)	%YAM	g/cm ²	T-score (SD)	%YAM
1	M	57	6/6	0.730	-2.7 ^c	70 ^d	0.601	-2.1	70 ^d
2	F	60	6/6	0.804	-2.1	78	0.452	-3.1 ^c	57 ^d
3	F	57	4/6	0.790	-1.9	78	0.351	-4.0 ^c	45 ^d
4	M	40	4/11	1.116	0.6	107	–	–	–
5	F	60	4/4	0.803	-1.8	79	0.533	-2.3	68 ^d
6	F	40	11/11	0.983	-0.2	97	0.582	-1.9	74
7	M	51	4/7	0.971	-0.6	93	0.508	-2.8 ^c	59 ^d
8	F	42	4/4	0.892	-1.0	88	0.598	-1.7	76
9	M	43	4/4	0.890	-1.3	85	0.697	-1.3	81
10	M	53	4/– ^b	0.901	-1.1	85	0.606	-2.0	70 ^d

^aWRN mutation 4: IVS25-1 G > C, mutation 6: 1105 C > T (R369X), mutation 7: 3446delA (Q1148 fsX 1161), mutation 11: 2959 C > T (R987X). ^bCompound heterozygote with mutation 4 and another mutation that remains to be determined. ^cT-score ≤ -2.5 SD. ^dLess than 70% of young adult mean (YAM; age 20–44 years). BMD, bone mineral density; F, female; M, male.

femoral osteoporosis, but not lumbar osteoporosis, is common in patients with WS.

To our knowledge, this is the first study in which BMD was measured by dual-energy X-ray absorptiometry in patients with WS. It has been reported that patients with WS exhibit osteoporosis^{4,5} with possible impaired osteoblastic bone formation,⁶ but normal osteoclastic bone resorption.⁷ A target of the WRN protein is telomeric DNA, but long telomeres and abundant telomerase in mice minimize the need for WRN, and thus WRN knockout mice are relatively healthy.⁸ However, in a model of accelerated aging that combined a WRN mutation with the shortened telomeres of telomerase (*TERC*) knockout mice, the simultaneous loss of WRN and *TERC* genes produced a low bone mass phenotype, and age-related osteoporosis resulted from impaired osteoblast differentiation.⁹ Although there is no evidence to date for the expression and function of the WRN protein in human bone cells including osteoblasts, this, along with a subsequent report,¹⁰ suggests that defective osteoblast differentiation as a result of telomere dysfunction is an important cellular mechanism that could partly explain the early onset of osteoporosis in patients with WS. It is unclear why femoral bone is more susceptible to osteoporosis than lumbar vertebral bone is, in this patient population, but it might be the case that mechanical offloading of the femur as a result of muscle atrophy and intractable leg ulcers could contribute to skeletal atrophy of the lower extremities in patients with WS.

Acknowledgements

We wish to thank Mrs. Aki Watanabe, Department of Clinical Cell Biology and Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, for her valuable technical assistance. This work was supported by Health and Labor

Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan for the Research on Measures for Intractable Diseases, and the Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases from Japan Agency for Medical Research and Development (AMED). Mori contributed to the analysis and interpretation of data, and preparation of manuscript. Zhou contributed to the analysis and interpretation of data. Yamaga contributed to the acquisition of participants and data. Takemoto and Yokote contributed to discussion, review and editing of the manuscript.

Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

Seiji Mori,¹ Heying Zhou,¹ Masaya Yamaga,^{2,3} Minoru Takemoto,^{2,3} and Koutaro Yokote,^{2,3}

¹Center for the Promotion of Clinical Investigation, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo, ²Department of Clinical Cell Biology and Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, ³Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Department of Medicine, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

References

- 1 Yu CE, Oshima J, Fu YH et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 1996; **272**: 258–262.
- 2 Takemoto M, Mori S, Kuzuya M et al. Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. *Geriatr Gerontol Int* 2013; **13**: 475–481.
- 3 Soen S, Fukunaga M, Sugimoto T et al. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2012 revision. *J Bone Miner Metab* 2013; **31**: 247–257.
- 4 Murata K, Nakashima H. Werner's syndrome: 24 cases reviewed in the Japanese literature. *J Am Geriatr Soc* 1982; **30**: 303–308.

- 5 Walton NP, Brammar TJ, Coleman NP. The musculoskeletal manifestations of Werner's syndrome. *J Bone Joint Surg Br* 2000; **82**: 885–888.
- 6 Shiraki M, Aoki C, Goto M. Bone and calcium metabolism in Werner's syndrome. *Endocr J* 1988; **45**: 505–512.
- 7 Rubin CD, Zerwekh JE, Reed-Gitomer BY, Pak CY. Characterization of osteoporosis in a patient with Werner's syndrome. *J Am Geriatr Soc* 1992; **40**: 1161–1163.
- 8 Crabbe L, Jauch A, Naeger CM, Holtgreve-Grez H, Karlseder J. Telomere dysfunction as a cause of genomic instability in Werner syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; **104**: 2205–2210.
- 9 Pignolo RJ, Suda RK, McMillan EA *et al*. Defects in telomere maintenance molecules impair osteoblast differentiation and promote osteoporosis. *Aging Cell* 2008; **7**: 23–31.
- 10 Wang H, Chen Q, Lee SH, Choi Y, Johnson FB, Pignolo RJ. Impairment of osteoblast differentiation due to proliferation-independent telomere dysfunction in mouse models of accelerated aging. *Aging Cell* 2012; **11**: 704–713.

Effect of sex on the association of isokinetic quadriceps strength with hypertension among older Americans

Dear Editor,

Few studies have examined whether muscle strength is associated with hypertension (HTN).^{1–5} We tested this hypothesis in a cross-sectional analysis of data from a USA national sample National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2002.^{6–9} Participants were adults aged ≥50 years with no history of cardiovascular disease (*n* = 2335). HTN was either a reported HTN diagnosis or blood pressure measurement of ≥140/90 or the use of HTN medication. Isokinetic muscle strength was measured by dynamometer.

Our sample size of 2266 (37 % aged ≥65 years, 52% women, 82% white) represented 42 225 702 persons in the USA after the sampling rate; oversampling of certain groups and non-response were taken into account by weighting. Mean quadriceps strength (Newtons) was significantly higher in normal individuals: undiagnosed HTN (*n* = 355, mean 355, 95% CI 337–374), diagnosed HTN (*n* = 1007, mean 357, 95% CI 346–367) and no HTN (*n* = 904, mean 393, 95% CI 379–406).

There was a significant effect modification by sex; therefore, sex-specific analyses are presented. Table 1 shows multivariate analyses. Model 1 controlled for the variables of age, race, body mass index and HTN status. Model 2 included model 1 plus blood relatives with a history of heart attack (yes/no) and smoking status (never/former/current). In model 1, the results showed that

men aged ≥65 years had significantly lower quadriceps strength (*P* = 0.00) than men aged 50–64 years. In addition, men with a high body mass index also had lower quadriceps strength in comparison with persons with a healthy body mass index (*P* = 0.01). As with model 1, the results of model 2 also showed that quadriceps strength was significantly lower in diagnosed HTN (*P* = 0.02) than in those with no HTN. Quadriceps strength was lower in undiagnosed HTN than in normal individuals, but this difference was not significant. Women did not show such an association (Table 1).

In adults, limb muscle strength declines while HTN increases with aging.¹⁰ In the present study we found that among adults aged ≥50 years without a history of cardiovascular disease, isokinetic quadriceps strength was significantly lower in men with diagnosed and undiagnosed HTN than in men with no HTN. No such association was seen in women. Previous studies have not reported an effect modification by sex. This and other findings should be confirmed in follow-up studies. A greater understanding of the role of muscle strength and mass in hypertension pathogenesis might clarify the role of resistance versus dynamic physical activity in hypertension prevention.

Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

Table 1 Linear regression of hypertension status and quadriceps strength in persons aged 50 years and older: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002

Hypertension status	β coefficient		P-value		β coefficient		P-value	
	model 1		model 2		model 1		model 2	
	Men				Women			
Diagnosed hypertension	-21.79	0.02	-23.77	0.01	5.15	0.52	4.83	0.54
Undiagnosed hypertension	-0.34	0.98	0.25	0.98	6.25	0.45	5.67	0.48
No hypertension	1.00		1.00		1.00		1.00	

Recent Trends in WRN Gene Mutation Patterns in Individuals with Werner Syndrome

Masaya Yamaga, MD,*[†] Minoru Takemoto, MD, PhD,*[†] Aki Takada-Watanabe,*
Naoko Koizumi,* Takumi Kitamoto, MD,*[†] Kenichi Sakamoto, MD,*[†]
Takahiro Ishikawa, MD, PhD,*[†] Masaya Koshizaka, MD, PhD,*[†] Yoshiro Maezawa, MD, PhD,*[†]
and Koutaro Yokote, MD, PhD*[†]

OBJECTIVES: To determine recent trends in mutation patterns in the *WRN* gene, which cause Werner syndrome (WS), a rare, inheritable progeroid syndrome in Japan.

DESIGN: Retrospective cohort.

SETTING: Longitudinal survey of WS and literature search for case reports.

PARTICIPANTS: Individuals whose genetic testing their facilities had requested between 2009 and October 2016 (N = 67).

MEASUREMENTS: A nationwide epidemiological study was conducted from 2009 to 2011 to improve understanding of the pathology of WS and develop therapeutic guidelines. Since 2009, Chiba University Hospital consecutively evaluated the *WRN* gene in 67 individuals throughout Japan who had requested genetic testing. A literature search was also conducted for case reports on Japanese WS reported since 1997.

RESULTS: A definitive diagnosis of WS was confirmed genetically in 50 of 67 participants. Through the literature search, 16 individuals diagnosed genetically with WS were identified. Of these 66 individuals with WS, 42 were homozygous for a *WRN* mutation, and 21 were compound heterozygotes. One novel mutant allele was identified in an individual with the compound heterozygous genotype. The proportion of compound heterozygotes (31.8%) was significantly greater than reported previously (14.2%), indicating that the incidence of consanguineous marriage of parents has decreased.

CONCLUSION: The increased frequency of individuals with WS with the compound heterozygous genotype is a

recent trend in Japan. A long-term follow-up study on *WRN* homozygotes and compound heterozygotes will allow the relationship between *WRN* genotype and clinical severity of WS to be evaluated in the future. *J Am Geriatr Soc* 65:1853–1856, 2017.

Key words: Werner syndrome; Werner gene; gene mutation; RecQ DNA helicase

Werner syndrome (WS), also known as adult progeroid syndrome, is an autosomal-recessive disorder caused by a mutation in the gene encoding the RecQ DNA helicase¹, with a high incidence in Japan². In 2009, a nationwide study aimed at understanding the pathology and development of therapeutic guidelines for WS was launched as intractable disease research supported by Health, Labour and Welfare Sciences Research grants from the Ministry of Health. The study remains ongoing in a form of research on rare and intractable diseases. Since 2009, Chiba University Hospital has conducted genetic testing of WS as requested by facilities across Japan. A literature search was also conducted for cases of WS in Japanese individuals reported since 1997. A summary of the results of the genetic testing conducted and the literature search is reported.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Participants were 67 individuals whose genetic testing their facilities had requested between 2009 and October 2016. The present study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and was approved by our ethical committee before its inception. All participants understood the study aims and methods and provided written informed consent.

From the *Department of Clinical Cell Biology and Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan; and [†]Department of Medicine, Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan.

Address correspondence to: Minoru Takemoto, Department of Clinical Cell Biology and Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, Japan 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8670, Japan. E-mail: minoru.takemoto@faculty.chiba-u.jp

DOI: 10.1111/jgs.14906

Literature Search

A literature search was conducted using the medical online database (<http://mol.medicalonline.jp/library/>) for articles written in Japanese and the PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) archives with the following terms: “Werner syndrome” [All Fields] AND {Case Reports (ptyp) AND [“1996/01/01”(PDAT): “3000/12/31”(PDAT)]} from 1997. Multiple reports on the same individuals and those on individuals whose genetic testing the authors performed were excluded.

Genotyping

Genomic deoxyribonucleic acid (DNA) was extracted from anonymized blood samples collected using ethylenediaminetetraacetic acid 2Na (QIAamp DNA Blood Mini Kit, QIAGEN, Hilden, GERMANY). In the genetic testing, the exons were amplified individually, as described previously³. The amplified DNA fragments were subjected to direct sequencing for the analysis; 11 mutations common in Japanese subjects were examined. Additional genetic analysis was conducted in some participants.

Statistical Analysis

Comparisons between two groups were conducted using the chi-square test. $P < .05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using JMP Pr012 software (SAS Institute Japan, Tokyo, Japan).

RESULTS

Sixty-seven individuals were genotyped. Genotyping in these cases was requested from facilities in 26 of 46 prefectures in Japan. Internal medicine (32.8%) and dermatology (19.4%) departments frequently requested the genetic testing. WS was the genetically definitive diagnosis in 50 cases. The literature search identified 186 reports describing WS, and 49 of these were Japanese WS case reports from the medical online database. In these 49 reports, genotypes were reported in six individuals, three of which the authors had genetically diagnosed and excluded from the study. Of 151 reports of WS identified from PubMed, 51 were Japanese, and genotypes were reported in 15. Multiple reports of the same individuals and those of individuals in whom the authors had performed genetic testing were excluded, leaving 13 individuals for evaluation. In total, 16 individuals genetically diagnosed with WS were identified from the literature.

Table 1 shows the breakdown of the frequency of genotypes. There were 41 homozygotic, 21 compound heterozygotic, and four heterozygotic (only one allele has a mutation) participants. The frequency of compound heterozygosity was significantly higher (31.8%) than reported previously (14.2%) ($P = .02$) (Table 1). Sixteen individuals who underwent genotyping in Chiba University Hospital were free of the mutations. One novel allele mutation, such as the type 6 mutation (c.1105C>T)/c.2772delA (Table 1), was identified in 18 compound heterozygotes who also underwent genotyping in our facility.

Table 1. Breakdown of the Frequency of WRN Genotypes in This Report Compared to Previous Report

Mutation	Participants from This Report	Participants from Previous Reports	P-Value
	n (%)		
Homozygote	42 (63.6)	41 (73.2)	.19
Mut 1/1	0 (0)	1 (1.8)	.80
Mut 4/4	31 (47.0)	26 (46.4)	.95
Mut 5/5	0 (0)	1 (1.8)	.28
Mut 6/6	9 (15.1)	9 (16.1)	.71
Mut 7/7	1 (1.5)	1 (1.8)	.91
Mut 8/8	0 (0)	1 (1.8)	.28
Mut 9/9	0 (0)	1 (1.8)	.28
Mut 10/10	0 (0)	1 (1.8)	.28
Compound heterozygote	21 (31.8)	8 (14.2)	.02
Mut 4/6	6 (9.1)	3 (5.4)	.43
Mut 4/7	5 (7.6)	0 (0)	.04
Mut 1/4	2 (3.0)	5 (8.9)	.16
Mut 4/11	3 (4.5)	0 (0)	.11
Mut 4/ IVS 14+1 G>A	1 (1.5)	0 (0)	.36
Mut 1/11	1 (1.5)	0 (0)	.36
Mut 1/6	1 (1.5)	0 (0)	.36
Mut 1/ 3030–3033delAACG	1 (1.5)	0 (0)	.36
Mut 6/ 2772delA (novel mutation)	1 (1.5)	0 (0)	.36
Heterozygote	4 (6.1)	7 (12.5)	.22
1/?	2 (3.0)	2 (3.6)	.87
4/?	2 (3.0)	4 (7.1)	.30
6/?	0 (0)	1 (1.8)	.28
Total	66	56	

Frequency of each genotype in the study was compared with that in a previous report⁵.

Mut 1: c.3913C>T, Mut 4: c.3139–1G>C, Mut 5: c.3915dupA, Mut 6: c.1105C>T, Mut 7: c.3446delA, Mut 8: c.3460–7T>A, Mut 9: c.1389T>A, Mut 10: c.502_503delAA, Mut11: c.2959C>T.

The genotype–phenotype relationship between homozygotes and compound heterozygotes was also analyzed. In this analysis, the clinical signs and symptoms listed in the diagnostic criteria were compared. Twenty-six homozygotic and 14 compound heterozygotic individuals aged 40 and older were selected, because most clinical symptoms do not appear until the age of 40. Parental consanguinity was observed frequently in homozygotes but not in compound heterozygotes (Table 2). There were no differences in major clinical signs and symptoms between the two groups.

DISCUSSION

Previous studies in Japan in 1978 and 1981 revealed that WS is inherited as an autosomal-recessive trait⁴. Approximately 1,200 cases of WS have been reported worldwide. The genetic epidemiology of the Japanese population with WS was reported previously in 1997, and approximately 1,000 cases have been found in Japan⁵. According to a report of a genetic assessment of 1,000 general inhabitants in Kanagawa Prefecture, six residents had heterozygous mutations in the WRN gene, which would mean that,

Table 2. Genotype–Phenotype Relationship Between Homozygotes and Compound Heterozygotes

	Homozygote		Compound Heterozygote		P-Value
	Positive Signs	Negative Signs	Positive Signs	Negative Signs	
	n				
Cardinal signs and symptoms					
Progeroid changes of hair	22	1	12	1	.68
Cataract	26	0	14	0	N/A
Skin changes, intractable skin ulcers	25	1	14	0	.35
Soft-tissue calcification	18	0	11	0	N/A
Bird-like face	19	3	9	1	.77
Abnormal voice	16	5	9	1	.34
Other signs and symptoms					
Abnormal glucose or lipid metabolism	16	11	12	2	.07
Deformation and abnormality of the bone	13	3	9	0	.09
Malignant tumors	7	14	1	9	.14
Parental consanguinity	14	11	0	12	.001
Premature atherosclerosis	3	11	4	4	.17
Hypogonadism	1	8	1	4	.65
Short stature and low body weight	13	13	6	6	>.99

Clinical signs and symptoms, which were listed in the diagnostic criteria, of 26 homozygotes and 14 compound heterozygotes aged 40 and older were compared.

The number of patients is indicated. For instance, 22 of 26 homozygotic participants had progeroid changes of the hair, and one had no change. The clinical findings have not always been described well in published case reports. Therefore, the total number of participants with each clinical sign differed.

N/A=not available.

mathematically, approximately 23 homozygote individuals would be born every year².

There are 83 types of *WRN* gene mutations, including nonsense, splicing, and frameshift mutations, which have been reported recently^{1,6,7}. In Japan, the type 4 mutation (mut4), in which G, the base immediately preceding exon 26, is mutated to C (c. 3139–1G>C) is the most common (50.4%), followed by the type 6 mutation (mut6) (c.1105C>T) (17.5%)⁵. These mutation names (mut4, mut6) are used in Japan. The frequency of mut4 (48%) was also highest in the 50 cases in which the present genetic testing led to the definitive diagnosis—similar to the percentage in the previous report. Such a development due to homozygosity is seen frequently in consanguineous marriages. In nonconsanguineous marriage, WS develops because of compound heterozygosity, such as mut4 (c.3139–1G>C)/mut6 (c.1105C>T). According to a previous report, the rate of development of WS from consanguineous marriage was 70%, whereas that from compound heterozygosity was as rare as 14.2%⁵. According to a Japanese nationwide epidemiological survey of WS conducted in 2009, the incidence from consanguineous marriage was 43%, which was lower than in the previous report⁷. The increase in incidence from compound heterozygosity to 31.8% in the present examination reflects this, supporting that development of WS from nonconsanguineous marriage is increasing in Japan. Greater numbers of compound heterozygotes indicates that people with the *WRN* heterozygote mutation have spread widely throughout Japan, probably because of the development of transportation network. The current study also provided information on how rare diseases (in this case, WS) spread genetically on large islands such as Japan. Autozygosity, the genomic signature of consanguinity, has declined because of globalization and urbanization⁸. In addition to these influences of demographic factors on inherited rare diseases,

recent improvement in genomic sequencing technique might also have affected the results, because there were more heterozygotes in previous studies (7 of 56 cases) than in the current study (4 of 66 cases), although the difference was not statistically significant (Table 1).

Few reports have indicated relationships between WS genotype and its clinical severity⁹. The current study attempted to determine the difference in phenotypes between homozygotes and compound heterozygotes. Although it was not possible to detect any differences in phenotypes, further analyses should be performed before any conclusions are drawn. The clinical findings of these individuals have not always been well described in published case reports, and some characteristic phenotypes in each genotype may appear later in life. For that reason, whether there is a difference in phenotype between homozygotes and compound heterozygotes is a matter for future examination and will require long-term follow-up. Therefore, a registry for Japanese with WS has been started, which The Japan Agency for Medical Research and Development has supported (<http://www.m.riken.go.jp/class/clin-cellbiol/werner/index.html>).

This examination allowed one novel gene mutation to be identified. Relationships between these novel mutations and phenotypes are interesting. In addition, of the cases suspected clinically to be progeria, 16 had no mutation in the *WRN* gene. For these cases, additional genes, including the *LMNA* gene¹⁰, will be analyzed, which also may lead to identification of a novel type of progeria.

ACKNOWLEDGMENTS

Conflict of Interest: None of the authors have any conflicts of interest.

Financial Disclosure: This work was supported by Health, Labour and Welfare Sciences Research Grants

from the Ministry of Health, Labour and Welfare for research on rare and intractable diseases and the Practical Research Project for Rare and Intractable Diseases from the Japan Agency for Medical Research and Development.

Author Contributions: Yamaga, Takada-Watanabe, Koizumi: analysis and interpretation of data, acquisition of subjects and data. Takemoto: interpretation of data, preparation of manuscript. Kitamoto: analysis and interpretation of data. Sakamoto, Ishikawa, Koshizaka, Maezawa: interpretation of data. Yokote: discussion, review, editing of manuscript.

Sponsor's Role: The sponsor had no role in this study.

REFERENCES

1. Oshima J, Sidorova JM, Monnat RJ Jr. Werner syndrome: Clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions. *Ageing Res Rev* 2017;33:105–114.
2. Satoh M, Imai M, Sugimoto M, et al. Prevalence of Werner's syndrome heterozygotes in Japan. *Lancet* 1999;353:1766.
3. Yu CE, Oshima J, Wijsman EM, et al. Mutations in the consensus helicase domains of the Werner syndrome gene. *Werner's Syndrome Collaborative Group. Am J Hum Genet* 1997;60:330–341.
4. Goto M, Tanimoto K, Horiuchi Y, et al. Family analysis of Werner's syndrome: A survey of 42 Japanese families with a review of the literature. *Clin Genet* 1981;19:8–15.
5. Matsumoto T, Imamura O, Yamabe Y, et al. Mutation and haplotype analyses of the Werner's syndrome gene based on its genomic structure: Genetic epidemiology in the Japanese population. *Hum Genet* 1997;100:123–130.
6. Hisama FM, Kubisch C, Martin GM, et al. Clinical utility gene card for: Werner syndrome—update 2014. *Eur J Hum Genet* 2015;23.
7. Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, et al. Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13:475–481.
8. Nalls MA, Simon-Sanchez J, Gibbs JR, et al. Measures of autozygosity in decline: Globalization, urbanization, and its implications for medical genetics. *PLoS Genet* 2009;5:e1000415.
9. Ishikawa Y, Sugano H, Matsumoto T, et al. Unusual features of thyroid carcinomas in Japanese patients with Werner syndrome and possible genotype-phenotype relations to cell type and race. *Cancer* 1999;85:1345–1352.
10. Oshima J, Hisama FM. Search and insights into novel genetic alterations leading to classical and atypical Werner syndrome. *Gerontology* 2014;60:239–246.

改訂版 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、皮膚潰瘍^{注1)}または皮下の石灰化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。 ^{注3)}

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) 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。

International Meeting on **RECQ** Helicases and Related Diseases 2018

国際シンポジウム「早老症と関連疾患」

February 16(Fri.) - 18(Sun.)

Kazusa Akademia Hall かずさアカデミアホール

アジア初
開催

Chair of the Organizing Committee: **Koutaro Yokote (Chiba University)**

早老症およびその類縁疾患として知られるRECQヘリカーゼ病(ウェルナー、ブルーム、ロズムンド・トムソン症候群)やハッチンソン・ギルフォード症候群、コケイン症候群、色素性乾皮症の病態と治療について論じる日本で初めての国際シンポジウムです。早老症の克服に向けて、細胞老化やゲノム、ミトコンドリア、疾患iPS細胞など関連領域から第一線の基礎、臨床研究者をお招きし、新たな発見やトランスレーショナルリサーチを生み出す機会を目指します。

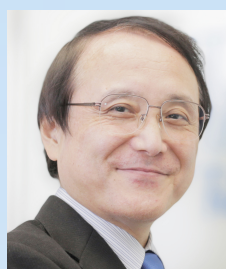
Plenary Speakers



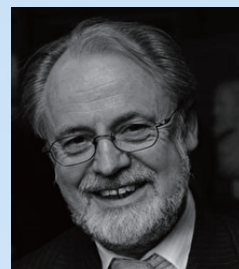
George Martin
University of Washington



Vilhelm Bohr
National Institute of Aging



Yoshihide Hayashizaki
Riken



Jan Hoeijmakers
Erasmus University

Speakers

Leslie B. Gordon Brown University
Ray Monnat University of Washington
Nathan Ellis University of Arizona
Lisa Wang Texas Children's Hospital
Deborah Croteau National Institute of Aging
Sagar Sengupta
National Institute of Immunology, India
Joanna Groden Ohio State University
Junko Oshima University of Washington
Makoto Goto Toin University of Yokohama
Guanghui Liu Chinese Academy of Science
Yasuhiro Furuichi GeneCare Research Institute
Tomoo Ogi Nagoya University

Eiji Hara Osaka University, Cancer Institute
Kohjiro Ueki Tokyo University,
National Center for Global Health and Medicine
Emi Nishimura Tokyo Medical and Dental University
Ichiro Manabe Chiba University
Wado Akamatsu Juntendo University
Kaoru Sugasawa Kobe University
Chikako Nishigori Kobe University
Shigeru Yanagi
Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences
Masato Fujioka Keio University
Kenji Ihara Ooita University
Koutaro Yokote Chiba University

国内外の患者さんやご家族と
研究者の交流機会も設ける
予定です。幅広い皆様
のご参加をお待ちしています。



かずさアカデミアパーク 2-3-9 Kazusakamataru Kisarazu Chiba 292-0818 Japan

ポスター演題を
募集しています。
ふるって
ご応募下さい！

お問い合わせ <http://www.jtbw-mice.com/recq2018/>
E-mail: recq2018@west.jtb.jp

主催 RecQ2018実行委員会
公益財団法人 難病医学研究財団

Tentative Program

Day1 Feb 16th (Fri)

- 12:30-12:40 **Opening Remarks**
Koutaro Yokote (Chiba University, Chiba, Japan)
- 12:40-13:30 **Plenary Lecture 1**
George Martin (University of Washington, Seattle, USA)
- Session 1 Clinical features and genetics of Werner Syndrome**
- 13:30-14:00 Makoto Goto (Toin University of Yokohama, Yokohama, Japan)
14:00-14:30 Ray Monnat (University of Washington, Seattle, USA)
14:30-15:00 Junko Oshima (University of Washington, Seattle, USA)
- Session 2 Bloom Syndrome and Stem cell aging in Skin**
- 15:10-15:40 Nathan Ellis (University of Arizona, Tucson, USA)
15:40-16:10 Joanna Groden (The Ohio State University, Columbus, USA)
16:10-16:40 Emi Nishimura (Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan)
- 16:40-17:40 **Patients and Families Session**
17:40-19:10: **Poster session**

Welcome Reception

Day2 Feb 17th (Sat)

- 08:30-09:20 **Plenary Lecture 2**
Vilhelm Bohr (National Institute of Aging, Bethesda, USA)
- 09:20-11:20 **Session 3 Young Investigators Travel Award Presentation**
10min x several good presentation and 1 minutes presentation for all poster presenters
- 11:30-12:20 **Luncheon Seminar**
Chair: Shigeki Kuzuhara (Suzuka University of Medical Science, Mie, Japan)
Koutaro Yokote (Chiba University, Chiba, Japan)
- Session 4 Rothmund Thomson Syndrome, Mitochondrial Dysfunction and Aging**
- 12:30-13:00 Lisa Wang (Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Houston, USA)
13:00-13:30 Deborah Croteau (National Institute on Aging, Bethesda, USA)
13:30-14:00 Sagar Sengupta (National Institute of Immunology, New Delhi, India)
14:00-14:30 Shigeru Yanagi (Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, Tokyo, Japan)
- 14:30-15:20 **Plenary Lecture 3**
Yoshihide Hayashizaki (Riken, Wako, Japan)
- Session 5 Aging related Diseases and Hutchinson Gilford Progeria Syndrome**
- 15:40-16:10 Yasuhiro Furuichi (GeneCare Research Institute, Kamakura, Japan)
16:10-16:40 Kohjiro Ueki (Tokyo University, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan)
16:40-17:10 Ichiro Manabe (Chiba University, Chiba, Japan)
17:10-17:40 Kenji Ihara (Ooita University, Ooita, Japan)
17:40-18:30 **Special Lecture:** Leslie Gordon (Brown University, Providence, USA)
Photo
- Dinner**

Day3 Feb 18th (Sun)

08:00-08:50 Morning Seminar

Chair: Yoichi Nabeshima (Foundation for Biomedical Research and Innovation, Kobe, Japan)
Eiji Hara (Osaka University, Cancer Institute, Osaka and Tokyo, Japan)

09:00-09:50 Plenary Lecture 3

Jan Hoeijmakers (Erasmus University, Rotterdam, Netherland)

Session 6 Xeroderma Pigmentosa and Cockayne syndrome

09:50-10:20 Kaoru Sugasawa (Kobe University, Kobe, Japan)

10:20-10:50 Chikako Nishigori (Kobe University, Kobe, Japan)

10:50-11:20 Tomoo Ogi (Nagoya University)

Session 7 Can iPS cells be a Future therapeutics?

11:30-12:00 Guanghui Liu (Institute of Biophysics, Chinese Academy of Science, Beijing, China)

12:00-12:30 Masato Fujioka (Keio University, Tokyo, Japan)

12:30-13:00 Wado Akamatsu (Juntendo University, Tokyo, Japan)

13:00-13:10 Closing Remarks

Koutaro Yokote (Chiba University, Chiba, Japan)

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

ハッチンソン・ギルフォード症候群：国内全国調査とアジア症例の検討

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

ハッチンソン・ギルフォード症候群(HGPS)は遺伝性早老症の中でも特に症状が重篤な疾患で、全世界でおよそ 350～400 症例が報告されている。HGPS の典型的症状として、生後半年～2 年より水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、皮膚の強皮症様変化を呈する。典型的症状を示す古典型 HGPS では、LMNA 遺伝子の G608G 変異を有し、脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧を早期に発症し、平均寿命は 14.6 歳と報告されている。平成 24～28 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)により国内の HGPS 症例について一次、二次調査、詳細な臨床データを得るための三次詳細調査を行い計 8 例に関する臨床所見を集計した。さらに、欧米からの論文報告を参照し、我が国の HGPS 診断基準策定を行い、日本小児遺伝学会理事会で診断基準の承認を受けた。平成 29 年度はアジアの国々から論文報告されている HGPS 症例を検索し、アジアにおける古典型 HGPS の臨床像について検討を行い、国内症例における臨床像とあわせ、論文報告を行った。また、本疾患の指定難病登録に向けた要望を継続して行った。

A. 研究目的

ハッチンソン・ギルフォード症候群(HGPS)は遺伝性早老症の中でも特に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 14.6 歳と報告されている。LMNA 遺伝子の G608G 変異を有し典型的症状を示す古典型 HGPS の他、LMNA 遺伝子上の異なった変異を有し、共通の臨床症状を示す HGPS 非典型例も数多く報告されている。

HGPSはGタンパク質のファルネシル化抑制剤治療の効果が期待されており、現在米国の Progeria

Research Foundation を中心に治験が進行中である。これまでは対症療法が中心であったが、早期診断と早期治療介入により、予後の改善が期待されている疾患である。

HGPS は全世界でおよそ 350～400 症例が報告されているが、これまで日本人患者の実情やその臨床的特徴は明らかでなかった。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 24～28 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を実施(参考資料①)。一次スクリーニング調査の結果、診断症例は男性 3 例女性 2 例(不明 1 例)、疑い症例は男性 3 例女性 5 例(不明 1 例)の計 15 例であった。

報告された患者情報を整理し他疾患の可能性のある症例を除外するため、二次調査を行った結果、計 10 例の国内症例を確認した。うち 1 例は調査に同意が得られなかったため、最終的に男性 4 例女性 5 例の計 9 例の HGPS 診断確定例を確認した。

さらに、9 例の HGPS 症例に対して三次詳細調査を実施し 8 例の詳細な臨床データを得た。その結果をもとに、欧米からの症例報告を参考にし、HGPS 診断基準を策定し、小児遺伝学会理事会において承認を得た(参考資料②)。

今回、さらに多くの症例を検討し、診断基準の妥当性を判断するため、アジアにおける HGPS 症例を追加し、遺伝学的検査により診断の確定した古典型 HGPS の臨床症状について検討を行った。また、本疾患の指定難病登録へ向けた要望を行った。

B. 研究方法

(1) アジアにおける古典型 HGPS 症例の検索

PubMed、Web of Science、EMBASE を用い、東アジア圏を中心に HGPS 症例の報告されている論文検索を行った。対象は、インド、インドネシア、カンボジア、シンガポール、スリランカ、タイ、韓国、中国、ネパール、パキスタン、バングラディッシュ、東ティモール、フィリピン、ブータン、ブルネイ、ベトナム、マレーシア、モルディブ、モンゴル、ラオスとし、遺伝学的検査により古典型 HGPS の原因となる LMNA 遺伝子 G608G 変異を有する症例を抽出した(参考資料①)。

(2) 日本国内、アジアの古典型 HGPS 症例の臨床像の検討

これまでの国内調査で把握している HGPS 症例のうち、遺伝学的検査により古典型 HGPS と診断確定している 4 例と、今回の調査により把握したアジアの古典型 HGPS 症例の臨床像を検討した。

(3) 指定難病登録に向け要望提出

国内症例で成人例を認めたことを受け、指定難病登録のため、要望提出を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に際してはヘルシンキ宣言を遵守し個人のプライバシーに配慮した情報収集を行った。患者および患者家族から調査に関する同意が得られなかった場合には調査対象から除外した。本研究は大分大学医学部臨床研究倫理委員会で審議され、2015 年 10 月 16 日付け承認(承認番号:919)を受けた後に調査を施行した。

C. 研究結果

(1) アジアにおける古典型 HGPS 症例の検索

2017 年 5 月時点で、アジアにおける 30 例の HGPS 症例に関する論文を確認した。しかし、遺伝学的検査により LMNA 遺伝子の G608G 変異の確認している症例は韓国 1 例、中国 2 例の計 3 例のみであった。

(2) 日本国内、アジアの古典型 HGPS 症例の臨床像の検討

国内 4 例(Case1-4)、韓国 1 例(Case5-6)、中国 2 例(Case7)の臨床像について検討を行った。国内症例については、三次詳細調査の結果を、中国・韓国の症例については、論文中の臨床症状についての記載をもとに検討した(参考資料③)

成長障害

成長障害は国内 4 症例すべてにおいて、出生直後から認められた。うち 3 例は生後 6 か月以内に体重が 3 パーセントイルを下回り、生後 1 年以内に身長も 3 パーセントイルを下回っていた。12 歳以上の Case3、4 において二次性徴期の急峻な体重増加は認められなかった。

身体的特徴

強皮症様皮膚は 7 症例全てで認められ、生後 2 か月以内と早期から認められていた。

骨・関節症状

小顎、関節拘縮を全例で認めた。

脳血管障害・心血管疾患

動脈硬化性疾患による重篤な脳血管障害や心血管疾患は、5 歳である Case1 を除き、10~15 歳のすべての国内症例で認められた。脂質異常症、高血圧、糖尿病は、一部の症例で認められるのみであった。

(3) 指定難病登録に向け要望提出

指定難病登録のため、要望提出を行った。(参考資料④)

D. 考察

HGPS (OMIM # 17667) は、1886 年に Jonathan Hutchinson と 1897 年 Hasting Gilford が報告したことから命名された疾患である。有病率は約 1800 万人に 1 人と言われている。遺伝形式は新生突然変異による常染色体優性遺伝である。原因遺伝子は Eriksson らによって核内中間フィラメントの一種である Lamin A をコードする LMNA における変異であることが明らかにされた。大多数の患者ではエクソン 11 内の点突然変異 (G608G, GGC>GGT) が生じ、スプライシング異常に伴い、N 末の 50 アミノ酸が欠損した変異 Lamin A タンパク (progerin) が生じる。変異タンパク progerin

は、翻訳後のプロセッシング異常に伴いタンパクのファルネシル化が持続し、核膜や核内マトリックスに異常を生じる。

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による早期治療介入が予後の改善に重要な疾患である。

前年度までの調査で得られた計 8 例 (男性 4 例女性 4 例) の詳細な臨床データのうち、本年度は遺伝学的検査により診断確定している古典型 HGPS の 4 例について、韓国や中国の 3 症例とともに検討を行った。

身体的な特徴は、これまでに欧州や米国から数多く報告されている古典型 HGPS の臨床像と同様であった。強皮症様皮膚は、生後 2 か月以内と早期から認められるため、早期診断のために、重要な所見であると考えられた。

脳血管障害は、国内 10 歳以上の症例 (Case2-4) の全例で認められ、心血管疾患に比し、高頻度であった。これまで、心血管疾患よりも脳血管障害の頻度が高いということは報告されておらず、国内症例の特徴の可能性もあるが、症例数が少ないため、今後の検討課題である。

国内全国調査において、1 例はマスメディアの過剰な取材等の影響で、調査への協力が得られなかった。HGPS 患者の臨床症状に加え、QOL 向上に向けた取り組みも今後必要である。

前年度までの調査で、HGPS 成人例が確認された。成人例は、調査時 27 歳で、甲状腺癌、骨肉腫の合併を認めた。腫瘍性病変に関してこれまで報告が少なかったが、遺伝子変異部位の異なる HGPS 非典型例では、平均寿命の生存が期待でき、早老症に伴う注意すべき合併症も多岐に渡る可能性が示唆される。現在 HGPS は小児慢性特定疾病対象疾患であるが、長期生存例においても、十分な社会的支援が受けられるよう、指定難病への登録に向けた働きかけをさらに継続していく。

E. 結論

平成 24～28 年度に実施した HGPS 全国疫学調査結果に、アジアの古典型 HGPS 症例を加え、その臨床像について検討を行った。欧米からの報告と同様の結果が得られたが、今後は HGPS 非典型例も含め幅広く症例を集積、検討する必要がある。また、長期生存例の医療支援、治療法研究のため指定難病登録に向けた働きかけを継続する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Sato-Kawano N, Takemoto M, Okabe E, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Hum Genet.* 2017 Dec; 62: 1031-1035.

2. 学会発表

- 1) 川野奈々江, 井原健二, 小崎里華, 松尾宗明, 竹本稔, 横手幸太郎: Hutchinson-Gilford Progeria 症候群の全国調査. 第 120 回日本小児科学会学術集会. 2017. 4. 14. 東京.
- 2) Kawano N, Takemoto M, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome. 第 62 回日本人類遺伝学会学術集会. 2017. 11. 16. 神戸
- 3) Kawano N, Takemoto M, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. Hutchinson-Gilford progeria syndrome; national Japanese survey and analysis of Asian patients. 第 40 回日本小児遺伝学会学術集会. 2018. 1. 13. 東京.
- 4) Kawano N, Takemoto M, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. Established of a care system aimed at improving QOL of Patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome in Japan. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018. 16-18 February, 2018, Chiba, Japan

5) Ihara K, Sato-Kawano N, Takemoto M, Okabe E, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R. The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018. 16-18 February, 2018, Chiba, Japan

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

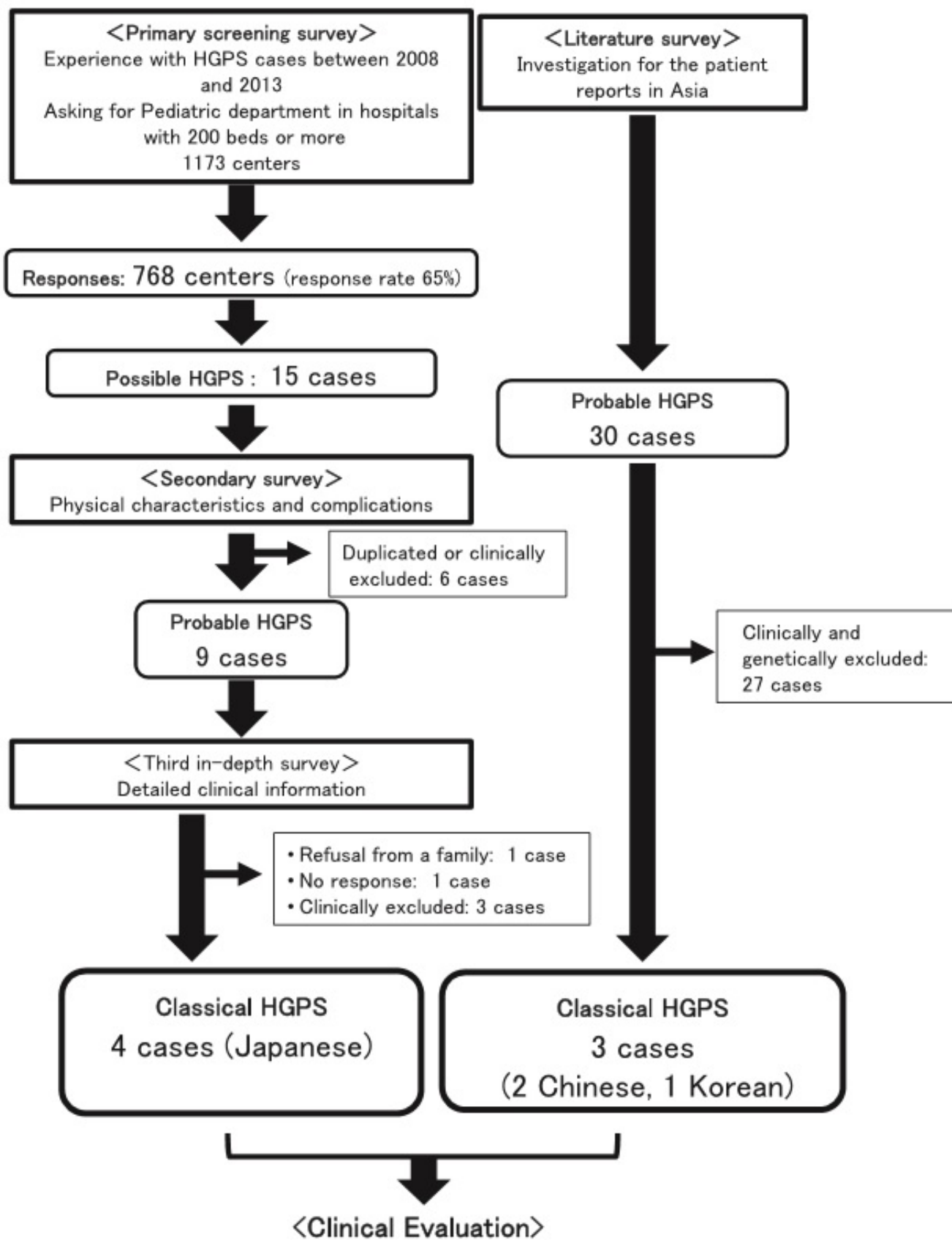
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考資料①



参考資料②

HGPS 診断基準（平成 28 年度最終案）

確実例（definite）

主症状の 1 つ以上を満たし、かつ原因遺伝子（LMNA 遺伝子）に G608G（コドン 608[GGC] > [GGT]）陽性変異を認める場合。

ほぼ確実例（probable）：

LMNA 遺伝子（検査）を含む遺伝学的検査を受けていないまたは検査を受けたが変異が見つからないが、主症状のすべてを満たす場合。

主症状

- ① 出生後の重度の成長障害（生後 6 か月以降の身長と体重が -3SD 以下）
- ② 白髪または脱毛、小顎、老化顔貌、突出した眼、の 4 症候中 3 症候以上
- ③ 頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化 の 3 症候中 2 症候以上
- ④ 四肢関節拘縮と可動域制限

参考所見

- a) 胎児期には成長障害を認めない
- b) 精神発達遅滞を認めない

参考資料①

Case	1	2	3	4	5	6	7	Prevalence of symptoms (%)	
Sex	Female	Male	Female	Male	Male	Male	Female		
Ethnicity	Japanese	Japanese	Japanese	Japanese	Korean	Chinese	Chinese		
Gestational age	37 w	38 w	38 w	37 w	Full term	Full term	ND		
Birth height	47 cm	ND	49 cm	45 cm	ND	ND	ND		
Birth weight	2576 g	2580 g	2838 g	2720 g	3350 g	3500 g	ND		
Age at evaluation	5 y	10 y	15 y	15 y	4 y	6 y	8 m		
Age at diagnosis (mean)	0y 5m	0y 8m	1y 0m	2y 7m	ND	ND	ND	(1 y 2m)	
Age at death (mean)	-	10y	—	15y	—	—	—	(12.5y)	
Growth									
Acquired short stature (<3rd percentile)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	ND	6/7	(86%)
Acquired low weight (<3rd percentile)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	ND	6/7	(86%)
Body fat									
Diminished subcutaneous fat	Yes (1 m)	Yes	Yes (10 m)	Yes	ND	Yes	ND	5/7	(71%)
Prominent scalp veins	Yes	Yes	Yes (10 m)	Yes	Yes	Yes	Yes	7/7	(100%)
Prominent eyes	Yes	Yes	Yes (10 m)	Yes	Yes	Yes	ND	6/7	(86%)
Circumoralcyanosis	Yes	ND	ND	Yes	ND	ND	ND	2/7	(29%)
Skin/hair/nails/eyes									
Pigmentation	No	ND	ND	Yes	ND	Yes	ND	2/7	(29%)
Sclerodermatous skin	Yes (1 m)	Yes (2 m)	Yes (2 m)	Yes (0 m)	Yes	Yes (1 m)	Yes (0 m)	7/7	(100%)
Loss of scalp hair	Yes (14 m)	Yes	Yes (10 m)	Yes (2 y)	Yes (1 y)	Yes (1 m)	ND	6/7	(86%)
Oral/dental									
Delayed eruption of primary teeth	ND	ND	ND	ND	ND	Yes	ND	1/7	(14%)
Skeletal system/joints									
Delayed closure of the anterior fontanelle	ND	Yes	ND	ND	Yes	Yes	ND	3/7	(43%)
Micrognathia	Yes	Yes	Yes (1 y)	Yes	ND	Yes	ND	5/7	(71%)
Osteoarthritis	Yes	Yes	Yes	Yes	ND	ND	ND	4/7	(57%)
Coxa valga	ND	ND	ND	Yes	ND	ND	ND	1/7	(14%)
Cardiovascular/neurovascular									
Diabetes	No	ND	Yes	Yes	ND	ND	ND	1/7	(14%)
Dyslipidemia	No	ND	ND	Yes	ND	ND	ND	2/7	(29%)
Hypertension	No		No	ND	ND	ND	ND	0/7	(0%)
Cerebral hemorrhage	No	Yes (10 y)	No	Yes (12y)	ND	ND	ND	2/7	(29%)
Cerebral infarction	No	Yes (7 y)	Yes (6 y)	Yes (9 y)	ND	ND	ND	3/7	(43%)
Ischemic heart disease	No	No	Yes (9 y)	No	ND	ND	ND	1/7	(14%)

Abbreviations: HGPS, Hutchinson-Gilford progeria syndrome; m, months; ND, not determined; y, years.

参考資料④

指定難病の検討資料

(病名) ハッチンソン・ギルフォード症候群

一、指定された疾病の病名等に関する資料

①当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である(注1)

はい

②別名がある場合は全て記載して下さい

プロジェリア症候群

③表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい(注2)

ハッチンソン・ギルフォード症候群

④主として関係する学会(注3)

日本小児科学会、日本先天異常学会、日本人類遺伝学会

⑤その他関係する学会(注4)

日本小児遺伝学会

(注1) 一定の客観的指標を伴う診断基準を満たす患者の集合を一つの疾病単位として、多くの傷病が入りうる病態を指し示すものは適切とは言えない(例: 気道狭窄など)。また、重症例や難治例のみの一つの疾病の一部を切り出した病名は適切とは言えない(例: 重症肺炎→肺炎とすべき)。

(注2) 科学的根拠に基づき最も適切な病名をできる限り日本語提示して下さい。必要に応じて根拠となる日本語の文献を求めます。

(注3) 学会として意見を聞く場合に最も適切と考えられる日本医学会の分科会である学会名(主に成人を対象とした学会)を記入して下さい。

(注4) その他関係する学会名を記載して下さい。

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

①悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(c)

a. 悪性腫瘍である b. 全く関係ない c. その他 d. 定まった見解がない

※c. を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例: 前癌病変、悪性腫瘍を含む概念、○割の患者が合併する、悪性腫瘍の側面がある、悪性腫瘍のリスクが高くなるなど) 答(稀に悪性腫瘍を合併する)

②精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

a. 精神疾患である b. 精神疾患ではない c. その他 d. 検討中、定まった見解がない

※c. を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例: 精神疾患という整理がされ

ることもある、一部に精神疾患を伴うなど)

答

③「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか 答 (e)

- a. 外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する
- b. ウイルス等の感染が原因 (□一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)
- c. 何らかの疾病 (原疾患) によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病
- d. 生活習慣が原因とされている
- e. 原因不明または病態が未解明
- f. 検討中、定まった見解がない

(混在している場合は重複回答可)

④関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答 (a)

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

- a. 遺伝子異常
- b. 薬剤
- c. 生活習慣
- d. その他
- e. 特になし

※それぞれの内容を具体的に記載して下さい (例: アルコール摂取によりオッズ比が○倍になる、遺伝的要因を示唆するデータもあるなど)

答 (染色体異常、遺伝子異常との関連を示唆するデータがある)

⑤「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか 答 (b)

(混在している場合は複数回答可)

- a. 治療方法が全くない。
- b. 対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
- c. 一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
- d. 治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する
- e. 定まった見解がない

注) 移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

⑥「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか 答 (d)

(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

- a. 急性疾患
- b. 妊娠時など限られた期間のみ罹患
- c. 治療等により治癒する
- d. 発症後生涯継続または潜在する
- e. 症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない

f. 定まった見解がない

⑦「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のいずれに該当するか 答 (a)

a. 疫学調査等により患者数が推計できる

本邦における患者数の推計： 約 10 人 このうち成人の患者数の推計： 約 1 人

根拠となった調査：難病班全国調査（厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」班）

※大半が 10 台で死亡するが海外では 20 歳を越えての生存例が報告されている

b. 本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人未満と予想される。また、成人の患者が確認できている。

根拠となった検索：(医中誌などで) ○年～○年の検索で合計○例の報告

成人の患者数の推計： 人

c. 本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人未満と予想される。成人の患者については確認できていない。

d. 疫学調査を行っておらず患者数が推計できない

e. 複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

※なお、この患者数について、難治性などの接頭語を用いて疾患概念の一部を切り分けて患者数を割り出すことは適切ではない。

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

①診断基準について以下のいずれに該当するか 答 (a, b, c)

a. 学会で承認された診断基準あり (学会名：日本先天異常学会、日本人類遺伝学会、日本小児遺伝学会)

b. 研究班で作成した診断基準あり (研究班名：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)「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」研究班、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」班)

c. 広く一般的に用いられている診断基準あり (出典及び活用事例：新先天奇形症候群アトラス)

d. 診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

※あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります (学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに

掲載されるなど)。

②重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答 (a, b)

- a. 学会で承認された重症度分類あり (同上)
- b. 研究班で作成した重症度分類あり (同上)
- c. 広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d. 重症度分類がない

※d. を選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料
別紙様式に従って記入をお願いいたします。

ハッチンソン・ギルフォード症候群

○ 概要

1. 概要

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する。

2. 原因

現在のところ LMNA 遺伝子の変異が同定されているが発症機序は不明である。

3. 症状

乳児期に全身の老化現象、成長障害、特徴的顔貌を呈する。老化に伴う脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害等多彩な臨床徴候を呈する。

4. 治療法

確立した治療法はない。老化に伴う症状に対する対症療法のみである。早老に対する根本的な治療法はない。脳血管障害・心血管障害・糖尿病等への対症療法等を行う。

5. 予後

10歳代でほぼ全例が死亡し、生命予後は極めて不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 10 人

2. 発病の機構

不明 (LMNA 遺伝子の関連が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立 (対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要 (発症後生涯継続し、進行性である)

5. 診断基準

あり (研究班が作成し、学会が承認した診断基準あり)

6. 重症度分類

研究班が作成し、学会が承認した重症度分類を用いて、いずれかに相当する場合を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本先天異常学会、日本小児遺伝学会

当該疾病担当者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター教授 小崎健次郎

平成 26 年度 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)「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」研究班

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

平成 27 年度 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業) 「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」班

研究代表者 大分大学医学部小児科学講座 教授 井原 健二

<診断基準>

Definite および Probable を対象とする

A 大症状

1. 出生後の重度の成長障害（生後6か月以降の身長と体重が-3SD以下）
2. 白髪または脱毛、小顎、老化顔貌、突出した眼、の4症候中3症候以上
3. 頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化 の3症候中2症候以上
4. 四肢関節拘縮と可動域制限

B 小症状

1. 胎児期には成長障害を認めない
2. 精神発達遅滞を認めない

C 遺伝学的検査

LMNA 遺伝子に G608G（コドン 608[GGC] > [GGT]）変異を認める

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1つ以上+Cを認めるもの。

Probable: Aの4項目+Bの2項目を認めるもの。

<重症度分類>

以下の1) または2) のいずれかを満たすものを対象とする。

- 1) 心症状があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakV _O ₂)
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上

II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

- 2) ①modified Rankin Scale (mRS)、日本脳卒中学会による②食事・栄養、③呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上を対象とする。

①日本版 modified Rankin Scale (mRS)

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale

参考にすべき点

- | | |
|--|---|
| 0_ まったく症候がない | 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である |
| 1_ 症候はあっても明らかな障害はない：
日常の勤めや活動は行える | 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である |
| 2_ 軽度の障害：
発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える | 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である |
| 3_ 中等度の障害：
何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える | 買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である |
| 4_ 中等度から重度の障害：
歩行や身体的要求には介助が必要である | 通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である |
| 5_ 重度の障害：
寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする | 常に誰かの介助を必要とする状態である。 |
| 6_ 死亡 | |

②日本脳卒中学会版 食事・栄養の評価スケール

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

③日本脳卒中学会版 呼吸の評価スケール

呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
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。

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

なし

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
Sato-Kawano N, Takemoto M, Okabe E, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, <u>Ihara K.</u>	The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome.	J Hum Genet	62	1031-1035	2017

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に関する研究
Hutchinson-Gilford 症候群の診断基準策定について－国際連携の検討

研究分担者 小崎 里華 所属機関 国立成育医療研究センター 医長

研究要旨

早老症は全身に老化徴候が早発・進展する疾患の総称である。その代表として知られる Hutchinson-Gilford Progeria 症候群（以下HGPS）と Werner 症候群（WS）はともに稀少であり、治療法はもとより患者の実態も不明だった。HGPS は1-2歳時に早老徴候が出現し、10歳代でほぼ全例が死亡する重篤な疾患であり、確立した診断基準や診療ガイドラインが存在しない。原因は、LMNA遺伝子の変異により産生された異常ファルネシル化ラミンAであるプロジェリン蛋白によるとされる。平成25年度の調査から、日本全国で10名の患者が新規に同定されたが、現在、本邦では、診断基準やガイドラインは未だ策定されていない。本分担研究において、我々は、Hutchinson-Gilford Progeria 症候群（以下HGPS）患者の実態把握と予後改善の実現を目的として、①HGPS患者の全国実態調査継続、②その成績に基づくHGPSの診断基準策定に取り組んでいる。診断基準の策定に伴い、病態解明や新しい治療法の確立基盤のため、唯一の国際患者団体の代表研究者と討議、検討を行った。今後、本邦における診療ガイドラインの策定に繋げたい。

A. 研究目的

Hutchinson-Gilford Progeria syndrome (HGPS) はLMNA遺伝子（座位 1q21.2）を原因とする常染色体優性遺伝性疾患である。発生頻度は、800万出生に1人の頻度で、超稀少疾患である。生後1-2年から早老症を発症し、平均寿命は13.4歳で、アテローム性動脈硬化による心筋梗塞や脳梗塞・脳血管障害などが主たる死因とされる。LMNA 遺伝子は、DNAの複製や転写、シグナル伝達にも関与しており、HGPSの原因は、LMNAの変異により産生された異常ファルネシル化ラミンAであるプロジェリン蛋白による。死因の原因として10歳前後から発症する心臓病（動脈硬化）が多い。稀少疾患であるHGPS児における臨床的マネジメント等ガイドラインは存在せず、症例ごとに検討する必要がある。超稀少疾患であるため、国内での実態はほとんど不明である。研究班分担研究においては、①HGPS患者の全国実態調査継続、②その成績に基づくHGPSの診断基準策定に取り組んでいる。原因遺伝子の同定から、病態解明や治療研究が進み、海外では、薬剤臨床試験が実施されている。世界で唯一の患者・家族団体 Progeria Research Foundation (PRF) が設立され、患者登録、データ収集、治療研究などにおいて、NIHなどの研究者と協力・連携されている。しかし、

国内ではこのような情報を含め、入手できる情報がほとんど無い状態である。

今回の診断基準の策定や診療ガイドライン作成にあたり、病態解明や自然歴、治療、治験など、海外の医師、研究者等と最新の知見、研究について討論、情報収集を行った。

B. 研究方法

本年度、本研究班で主催されて Inter-national Meeting on RECQ Helicases and related disease 2018において Dr.L.B.Gordon(Brown University, USA)からの情報収集・協議を主とした。

C. 研究結果

①海外での治験(Clinical trial)

2003年にCollins博士らが原因遺伝子 LMNAの同定 (Nature) 後、2005年ファルネシル阻害剤 (FTI: Farnesyletransferase inhibitor) が治療薬としての効果が期待された。FTIは抗がん剤として開発された薬剤であり、ドラッグ・リポジショニングが試みられた。

2007年から、米国 ボストン小児病院において、HGPS 小児28名 (17カ国から参加) を対象に、FTIのlonafarnib[®]の治験(Clinical trial: Phase2) が開始された。その登録患者数は世界でプロジ

エリア症例数の75%を占める。2年半の投与後、その結果、一部の患者において動脈硬化の進展抑制を認められた。1/5の患者では、体重増加を、認めたが、1/3の患者は、原疾患による体重減少を認めた。聴覚、骨強度、動脈壁硬化の項目において改善を認めた。但し、一部の患者では、変化を認めず、lonafarnib[®]単剤での有用性は明らかではなかった。

2012年には臨床試験が実施され、2014年時点には1.6年の延命効果が報告されている。

2009年から、HGPS 小児45名（24カ国）から参加を対象にlonafarnib[®]、Pravastatin[®]（高脂血症治療薬）、Zoledronic acid[®]（骨粗鬆症薬）の3剤投与治験(Clinical trial: Phase2)が開始された。5年間の予定である。高脂血症治療薬 Pravastatin[®]は血中コレステロール生成に関する酵素阻害剤である。骨粗鬆症薬 Zoledronic acid[®]は、骨痛の軽減、骨折予防に用いられているビスフォスフォネート剤である。FTIの lonafarnib[®] 単独に比較し、骨密度の増加を認めたが、心・血管系の効果の増強はなかった (Gordon LB et al, *Circulation*, 2016)。

さらに、2016年、FTIのlonafarnib[®]に、Everolimus(mTOR阻害薬)を加えた治験も開始され、HGPS 小児80名（33カ国）が参加した。Everolimusは、蓄積されたprogerin蛋白を除去する効果が期待されている。2016年は、Phase1：投与量の検討、2017年は、Phase2：2剤組み合わせの有効性について、2018年に41名が登録されている。

②診療ガイドライン

患者・家族団体 Progeria Research Foundation (PRF)では、本疾患のPatient Care and Handbookを作成している。英語版以外にも他の言語へも翻訳されている。日本語への翻訳についても内諾をDr.L.B.Gordonからいただいた。但し、現在、改訂中であり、改訂後の翻訳を勧められている。

③国際レジストリー

超稀少疾患であるため、PRFが主体となり、世界中から患者登録を実施している。

D. 考察

当初は、抗がん剤として開発された治療薬が治験(Clinical trial)プロジェリア（早老症）の治療に有望性を示した治験の結果として、体重増加、動脈硬化、骨強度、聴力等の改善がみられ治療薬として有望性を示した。現在、幾つかのClinical trial が進行中であり、結果が待たれる。

診療ガイドラインにおいては、医学的面においては、PRFの診療ガイドラインの翻訳は実用的であると考えられる。但し、医療制度や食事・栄養指導などの実用面において、本邦用にアレンジし作成する案も考慮する。平均寿命12年において、有意義なQOLを過ごせるよう、医療体制の整備は重要である。

本疾患のように超稀少疾患においても、基礎医学の研究の発展により、新規治療が急速に進展している。治療法開発と円滑な治験を進めるためには、国際的に患者情報登録は重要である。本邦から約数名登録されている。今後、国内でも積極的な普及・啓蒙活動が必要である。

E. 結論

診断基準の策定に伴い、病態解明や新しい治療法の確立基盤のため、唯一の国際患者団体の代表研究者と討議、検討を行った。今後、本邦における診療ガイドラインの策定に繋げたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sato-Kawano N, Takemoto M, Okabe E, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Hum Genet*. 2017 Dec;62(12):1031-1035.

2. 学会発表

K Ihara, Sato-Kawano N, Takemoto M, Okabe E, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R. The clinical characteristics of Asian patients with coassecao-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases. 2018.2.17

Kwano N, Takemoto M, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. Establishment of a care system aimed at improving QOL of Patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome in Japan. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases. 2018.2.17

Matsuo M, Kawano N, Takemoto M, Yokote K, Kosaki R, Ihara K. Aclerotic skin lesion as an initial manifestation of Hutchinson-Gilford Progeria syndrome. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases. 2018.2.17

川野奈々江、竹本稔、横手幸太郎、松尾宗明、
小崎里華、井原建二:ハッチンソン・ギルフォード症
候群:国内全国調査とアジア症例の検討 第40回日
本小児遺伝学会学術集会 2018.01.13

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

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

早老症のバイオマーカー検索に関する研究

研究分担者 松尾 宗明 佐賀大学医学部小児科教授
研究協力者 ハツ賀 秀一 久留米大学医学部小児科講師
古賀 靖敏 久留米大学医学部小児科教授

研究要旨

ハッチンソン・ギルフォード症候群（HGPS）の3例における血清中 FGF-21（線維芽細胞増殖因子 21）、GDF-15（マクロファージ抑制サイトカイン 1）濃度を測定した。FGF-21 は 657.0, 4.3, 21.6pg/mL（正常<281）、GDF-15 は 817.7, 523.2, 960.3pg/mL（正常<707.4）であった。GDF-15 は典型的な遺伝子変異を有する2例で高値であり、もう一例の非典型例でもやや高かった。GDF-15 は HGPS でみられる早期の老化と関連している可能性が高く、バイオマーカーとして利用できる可能性がある。

A. 研究目的

早老症（ハッチンソン・ギルフォード症候群：HGPS）は、400 万人から 800 万人に1人の頻度で発症する極めて稀な疾患で、成長障害、早期の老化などを特徴とする。Lamin A 遺伝子の変異により異常な蛋白が生成され、細胞傷害を来すことがあきらかにされており、なかでも、動脈硬化の早期の進行は、心血管障害、脳卒中の原因となり、本疾患の予後に大きな影響を与えている。最近、原因遺伝子の機能解析が進み、世界レベルでの薬剤治験が実施されているが、治療効果の客観的な指標に乏しく、評価判定が難しいのが現状である。

FGF-21（線維芽細胞増殖因子 21）は、糖や脂質の代謝に重要な役割を持つことで最近注目されている物質で、肝臓や脂肪組織、筋肉組織などで産生され、加齢とともに血清中濃度が上昇することが知られている。一方、GDF-15（マクロファージ抑制

サイトカイン 1）は、TGF- β ファミリーに属し、悪性腫瘍や加齢により上昇することが知られている。

今回、私たちは、FGF-21 と GDF-15 が HGPS の診断や治療効果の指標になりうるかどうかを明らかにすべく、検討を行うこととした。

B. 研究方法

（1）FGF-21 と GDF15 の濃度測定
遺伝子レベルで診断の確定している HGPS 患者 2 例（症例 1, 5 歳女性；症例 2, 15 歳女性）と臨床的に診断されている非典型例 1 例（症例 3, 27 歳女性）血清中の FGF-21 と GDF-15 の濃度を ELISA 法で測定し、同年齢の正常値と比較する。

（倫理面への配慮）

本研究は佐賀大学医学部臨床研究倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

(1) FGF-21 と GDF-15 の血清中濃度

	症例1	症例2	症例3	正常値
FGF-21 (pg/mL)	657	21.6	4.3	FGF-
GDF-15 (pg/mL)	817.7	960.3	523.2	

21, <281pg/mL、GDF-15, <707.4pg/mL。

D. 考察

FGF-21 は、ミトコンドリアストレス、飢餓や肥満などの代謝ストレス、運動、寒冷刺激などで分泌が刺激されるといわれており、加齢とともに上昇する。GDF-15 も細胞への酸化ストレスや加齢などによって血清中濃度が上昇することが知られている。

今回は、3 症例のみでの検討であるが、FGF-21 は、症例 1 で高かったものの、残りの 2 例では上昇はなく、疾患との関連性は乏しいと考えられる。一方、GDF15 は、HGPS に典型的な遺伝子変異 (c. 1824C>T) を有する 2 例でいずれも基準値に比較して高値を示した。症例 3 は臨床的には発症時期が遅く症状がややマイルドな非典型例であるが、HGPS でみられる早期の老化と関連している可能性が高く、バイオマーカーとして利用できる可能性がある。

FGF21, GDF15 の年齢別の正常値はまだ明らかでないため、今後各年代別の正常値についてのデータを蓄積する必要がある。また、HSPG 患者における継時的な変化、治療介入前後での変化についても検討を行っていく予定である。

E. 結論

HGPS 患者 3 例で血清中 GDF-15 濃度を測定し、典型例 2 例で高値であった。HGPS でみ

られる早期の老化と関連している可能性が高く、バイオマーカーとして利用できる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sato-Kawano, N., Takemoto, M., Okabe, E., Yokote, K., Matsuo, M., Kosaki, R., Ihara, K. The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *J Hum Genet* 1-5, 2017
doi:10.1038/jhg.2017.90

2. 学会発表

1. Matsuo, M, Kawano, N, Takemoto, M, Yokote, K, Kosaki, R, Ihara, K. Sclerotic skin lesion as an initial manifestation of Hutchinson-Gilford Progeria syndrome. The International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018, Chiba, Feb 17, 2018

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

ウェルナー症候群のサルコペニアに関する研究

研究分担者 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・老年科学教授

研究要旨

分担研究者の外来に通院するウェルナー症候群患者7名の四肢骨格筋量を測定し、身長で補正した四肢骨格筋指数との関連因子を検索した。四肢骨格筋指数は体脂肪率や内臓脂肪面積との間に負の関連を認めた。一方、インスリン抵抗性指標としてのHOMA-Rとの関連は認めなかった。7症例のうち、1症例のみ、継続してレジスタンス運動を実施している対象者には骨格筋量の減少を認めず、ウェルナー症候群においてもレジスタンス運動の継続はサルコペニア予防につながる可能性が示唆された。

A. 研究目的

サルコペニアとは加齢により著しく骨格筋量が減少しかつ筋力または身体機能が低下した状態を指す。一般的に70歳までに20歳台に比較すると骨格筋面積は25~30%、筋力は30-40%減少し、50歳以降毎年1~32%程度筋肉量は減少すると一般に言われている。加齢とともに起こる骨格筋量の低下は骨格筋線維の減少ならびに個々の筋線維の萎縮による。さらに骨格筋線維の減少は主に速筋であるタイプIIa（速筋、白筋）の減少であることが知られる。サルコペニアは加齢以外特別な要因がない一次性（加齢性）サルコペニアと不活発（廃用）や疾病（進行した悪性腫瘍や臓器不全）や低栄養に伴う骨格筋量ならびに筋力、身体機能が低下した二次性サルコペニアに分類される。

サルコペニアの存在は高齢者に転倒や身体機能障害、要介護状態、フレイルのリス

クになることが知られ、日本においては介護予防の点からも近年重要視されている。

以前、我々の外来に通院しているウェルナー症候群の患者4名の骨格筋量に関する報告を行ったが、症例数が少ないこともあり、このウェルナー症候群の病態とサルコペニアとの関連を明確にすることができなかった。その後、新たに3名の症例が外来に通院することになり、その3症例のデータをまとめて、この病態とサルコペニアとの関連を新たに報告する。

なお、本来、サルコペニアの診断は四肢骨格筋量の低下を必須として、歩行速度、握力の低下のいずれかが存在する場合である。しかし、ウェルナー症候群の患者の中には足底潰瘍や足底の胼胝などの存在により、通常の歩行能力が把握できないケースがあること。さらには手指の関節変形により握力辞退を測定できないケースが存在することもあり、主に四肢骨格筋量の評価を

サルコペニア診断に使用した。

B. 研究方法

(1) 対象者

当科に通院中のウェルナー症候群7名を対象とした。7名の背景は表1に記載した。

表1. 7名の背景

case	gender	age (yrs)	height (m)	body weight (kg)	BMI (kg/m ²)	walking ability
A	male	70	1.52	44.0	19.0	wheelchair
B	male	52	1.57	51.0	20.7	independent
C	male	45	1.51	48.0	21.1	independent
D	male	43	1.63	51.5	19.4	independent
E	female	49	1.53	40.5	17.3	need cane
F	female	48	1.47	47.5	18.0	independent
G	female	39	1.48	39	17.8	independent

なお、長年通院している患者もおり、基本的には、年齢を含め初めて四肢骨格筋量を定量した時点のデータを提示した。この中で患者Aは足底潰瘍などが原因で自立歩行困難であるが、他の6名は少なくとも計測時には歩行可能で、通院可能であった。

(2) 身体計測 (バイオインピーダンス法)

InBody S10 (バイオスペース社) を使用して一人の測定者が計測を実施した。

四肢骨格筋量は上記の InBodyS10 を使用して四肢骨格筋指数 (appendicular skeletal mass index (ASMI): 四肢骨格筋量(kg)÷身長(m)²) として評価した。ASMI のカットオフ値は Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) の提言したバイオインピーダンス法による骨格筋指数のカットオフ値、<7.0 kg/m² (男性)、<5.7 kg/m² (女性) を用いた。

脂肪の量は脂肪量(kg)を身長で補正した全脂肪指数 (全脂肪量 (kg) ÷身長(m)²)、

さらには体脂肪率 (全脂肪量 (kg) ÷体重 ×100 (%)) で評価した。

(3) 採血は9時間以上の絶食後に実施した。

(4) インスリン抵抗性

HOMA-R を以下のように計算した。早朝空腹時血中インスリン濃度)×FBS (早朝空腹時血糖) × 1/405。

(倫理面への配慮)

十分検査の目的、また匿名でデータの使用がされることにつき主治医より説明し、インフォームドコンセントを取得したうえで検査を実施した。また本研究は名古屋大学医学部の倫理審査を受け、承認されている。

C. 研究結果

(1) 対象者の背景

当大学病院、老年内科の分担研究者の外来に現在通院している、ウェルナー症候群患者7名である。表1に患者背景を表すが、今回は横断的な解析を用いるため、年齢、ならびに各データは調査が行われた時点のものである。男性4名、女性3名、計7名である。年齢は30歳代から70歳代までで、総じて低身長でしかも BMI は最高でも 21.1kg/m²で、やせ型がほとんどである。

(2) 四肢骨格筋量ならびに体脂肪率

男女別 ASMI と年齢との関係を図1に示した。男性の一症例 (ケース C) 以外、他の6症例は全て70歳の一例を除き 30歳代~50歳代にもかかわらず AWGS のカットオフ値未満であり、骨格筋量の低下を認めた (図1)。

図1. 男女別年齢と骨格筋指数の分布(破線はAWGSのカットオフ値)

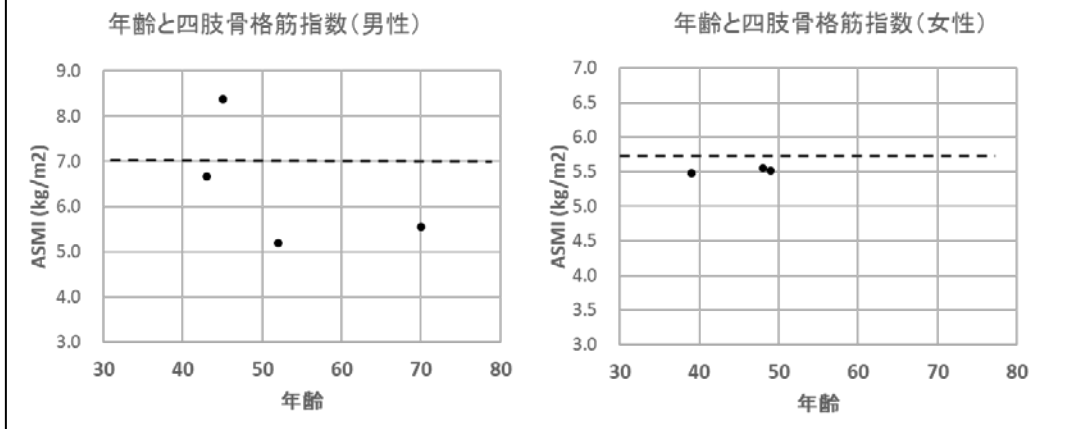
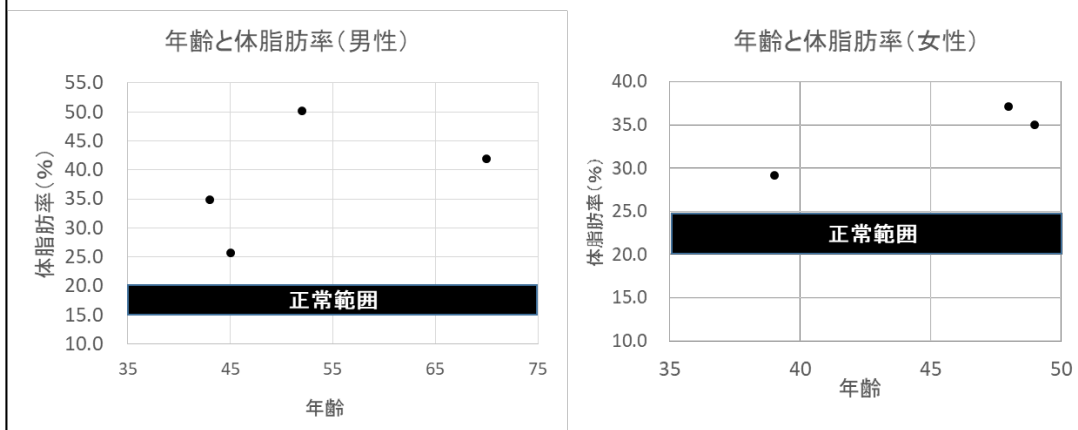


図2. 男女別年齢と体脂肪率の分布(黒い部分は体脂肪正常範囲)



さらに体脂肪率は高値であり、男性女性とも通常の体脂肪率（男性：15～20%、女性 20～25%）を上回っていた（図2）

ASMI と体脂肪率の関係は男女で異なり、男性では有意な負の関係、すなわち体脂肪率が増加すると ASMI は減少し ($R=-0.970$, $R^2 = 0.9341$, $p=0.034$)、一方女性では逆に体脂肪率が増加するにつれ、骨格筋指数が増加した ($R=0.941$, $R^2 = 0.8847$, $p=0.221$)。男性は有意差を認めるも女性では有意な関係ではなかった（図3）。

(3) 採血データ

採血データからは多くが軽度の糖尿病、

または耐糖能異常が存在し、FBS: 115.4 ± 21.0 mg/dl、HbA1c: $6.53 \pm 0.67\%$ 、Insulin: 15.7 ± 5.6 μU/ml)、HOMA-R: 4.42 ± 1.6 （それぞれ平均±標準偏差）であった。

(4) 骨格筋指数との関連する因子

骨格筋量は当然、年齢や性と強い関連があることが想定されるため、今回年齢と性で補正した偏相関を求めた（表2）。ASMI との関連で見ると、体脂肪率ならびに内臓脂肪面積との間に有意な関係、または傾向を認めた（体脂肪率： $r=-0.879$, $p=0.05$ ；内臓脂肪面積： $r=-0.870$, $p=0.055$ ）。

ASMI とインスリン抵抗性との関連を疑

図3. 男女別骨格筋指数と体脂肪率の関係

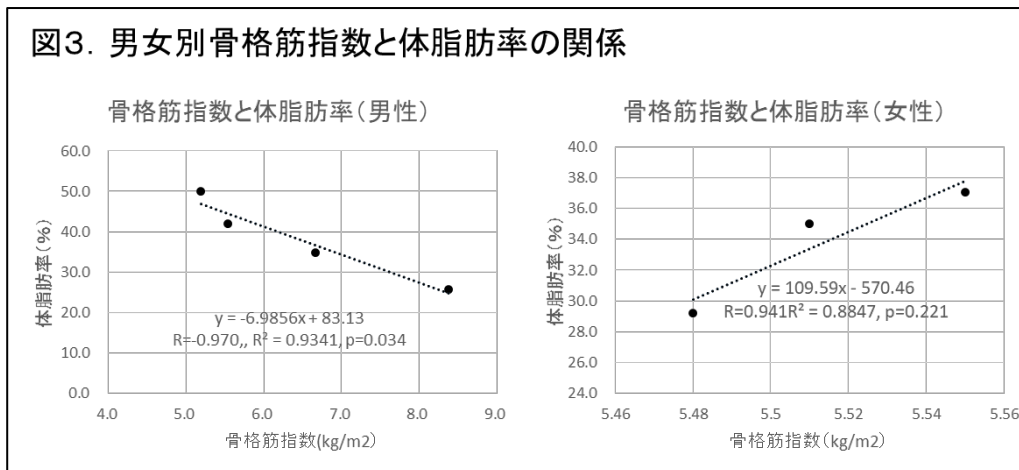


表2. 偏相関係数(性、年齢で調整)

制御変数			ASM index (kg/m ²)	Total fat mass index (kg/m ²)	Body fat (%)	Visceral fat area (cm ²)	Insulin	HOMA-R
age & sex	ASM index (kg/m ²)	相関	1.000	-.772	-.879	-.870	.152	-.097
		有意確率(両側)		.126	.050	.055	.808	.877
	Total fat mass index	相関	-.772	1.000	.981	.975	-.572	-.361
		有意確率(両側)	.126		.003	.005	.314	.550
	Body fat (%)	相関	-.879	.981	1.000	.993	-.489	-.254
		有意確率(両側)	.050	.003		.001	.403	.680
	Visceral fat area (cm ²)	相関	-.870	.975	.993	1.000	-.421	-.179
		有意確率(両側)	.055	.005	.001		.480	.773
	Insulin	相関	.152	-.572	-.489	-.421	1.000	.964
		有意確率(両側)	.808	.314	.403	.480		.008
	HOMA-R	相関	-.097	-.361	-.254	-.179	.964	1.000
		有意確率(両側)	.877	.550	.680	.773	.008	

い、HOMA-R との関係も検討したが、表 2のごとく、関連を認めなかった。

D. 考察

我々の 7 名のウェルナー患者では 70 代の一人を除き非高齢者であったが、40 代の男性一人を除き、全員 ASMI はサルコペニア診断のカットオフ値未満であり、年齢から考えても四肢骨格筋量の低下は明らかであった。サルコペニアの診断には通常四肢骨格筋指数を必須として筋力(握力など)、または身体機能(歩行速度など)の低下を伴う場合とされる。しかし、ウェルナー症

候群患者では足底の難治性潰瘍の存在ならびに手指関節の変形を伴うケースがあり、全例に実施することができず、今回は歩行速度、握力などの測定値は使用せず、四肢骨格筋量のみを指標とした。

一方、体脂肪量の指標として体脂肪率を使用した。全例適正と思われる割合よりも高値を示した。ただ、骨格筋指数と体脂肪率との関係は性差があり、男性では 4 例の検討では有意な負の関係を認めたが、女性では正の関係を認めた(有意差なし)。ただ、女性の ASMI は 3 例とも大変近接しており、さらに症例数が少なく、この解析の

正確性に関しては疑問が残る。

年齢、性で調整した偏相関係数では ASMI は確かに体脂肪率と負の関係にあり、また有意差はないものの内臓脂肪面積とも負の傾向を認めた。以上より、ウェルナー症候群では四肢骨格筋量と脂肪量とは負の関係にありそうである。

加齢性サルコペニアの一つの要因としてインスリン抵抗性が知られる。インスリンの骨格筋におけるシグナルは筋肉における筋タンパク同化を誘導し、筋肉における筋タンパク質の合成に重要な役割を果たしていることが想定されている。加齢とともにインスリン抵抗性が起こり、それが加齢性サルコペニアのいくつか考えられている要因の一つである。また糖尿病自体がサルコペニアのリスクであることが報告されているが、その機構としてもインスリン抵抗性が上がっている。

しかし、今回インスリン抵抗性の指標として HOMA-R を用いたが、確かに全例 3 以上であり、インスリン抵抗性は存在したが、ASMI との有意な関係は認めなかった。この結果より、ウェルナー症候群における骨格筋量減少とインスリン抵抗性との直接的な関連は否定的であるように思われる。

今回ケース C の 45 歳の男性だけは、ASMI の低値を認めなかった。ケース C は学生時代からレジスタンス運動を継続している対象者であった。このことはウェルナー症候群の骨格筋量の減少が根本的には老化そのものによるとしても、継続的な筋肉への刺激、負荷により予防できる可能性を示唆している。

ウェルナー症候群による骨格筋量の減少は、移動能力の減退、活動の低下に直結し、

また転倒リスクを上げることも想定され、ウェルナー症候群のサルコペニアの予防対策は大変重要であると思われる。上記の継続したレジスタンス運動を実施している症例は、今後のサルコペニアの予防対策の参考になる可能性がある。

E. 結論

ほとんどのウェルナー症候群では四肢骨格筋量が減少していた。筋肉量と体脂肪率とは負の関係にあった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 井上 愛子, 成 憲武, 朴 麗梅, 五藤 大貴, 小笠原 真雄, 葛谷 雅文. 老化促進マウス(SAMP10)における若齢骨髄移植による加齢性筋萎縮の予防効果. 第 4 回日本サルコペニア・フレイル学会 10 月 15 日 京都五藤 大貴, 成 憲武, 井上 愛子, 小笠原 真雄, 葛谷 雅文. Cardiotoxin による骨格筋障害後の修復・再生における GFX の役割に関して第 4 回日本サルコペニア・フレイル学会 10 月 14 日 京都
- 2) 小笠原 真雄(名古屋大学 大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学), 成 憲武, 井上 愛子, 五藤 大貴, 葛谷 雅文. 骨格筋障害後のカテプシン K の役割及びその機序に関して. 第 4 回日本サルコペニア・フレイル学会 10 月 14 日 京都

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

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

本年度はガイドライン策定のため、2015 年度と 2016 年度での解析結果を見直して整理し、かつそれらを統合して結果をまとめた。結果として Werner 症候群では、①脂質異常症合併率は 85%と高率である、②脂質異常症合併例では高率（90%以上）に糖尿病を合併する、③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、④脂質管理目標値達成率は LDL-C 91%、HDL-C 91%、TG 82%と高い、⑤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、⑥脂肪肝合併ウェルナー症候群の 83%の症例が標準体重以下である、⑦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、⑧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、ことが明らかとなった。

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。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、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。これらを明らかにするため、今年度の本研究では、以下の方法を用いて新たなガイドライン策定を目指してのデータの取りまとめを行った。

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しないと考える。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、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

1. 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。

2. 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～やせの状態でも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チ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³⁾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 症候群では、①脂質異常症合併率が高く、脂質異常症合併例での糖尿病合併は高率であること、②脂質異常症も脂肪肝も、一般人と異なり、やせ形であっても発症すること、が、大規模な文献検索および症例検討より明らかにすることができた。

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1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エルナー症候群の 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

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骨粗鬆症に関する最新知見

研究分担者 森 聖二郎 東京都健康長寿医療センター臨床研究推進センター部長

研究要旨

ウェルナー症候群ではしばしば骨粗鬆症を合併する。通常、加齢性骨粗鬆症では好発部位が椎骨ならびに大腿骨近位部などの体幹骨であるが、本症候群では四肢末梢、特に下肢において重症となる。本症候群では下肢の皮膚硬化に伴う関節拘縮、あるいは足部の潰瘍性病変などが生じるため、下肢骨は廃用性ならびに炎症性変化の影響を受けやすい。そのことが本症候群において、骨粗鬆症が下肢において重症となる理由の一つであると考えられる。一方、*WRN* 遺伝子多型と骨粗鬆症との関連を示す研究結果も報告されており、本症候群では遺伝的にも骨粗鬆症の発症が促進している可能性が示唆される。

本症候群に合併する骨粗鬆症の治療法に関しては、現時点では明らかなエビデンスは見当たらないため、通常骨粗鬆症の治療に準じて行うことが妥当と判断される。また骨粗鬆症の発生機序に廃用が関与している可能性を考慮すれば、積極的なリハビリテーションによる廃用防止も重要である。

A. 研究目的

ウェルナー症候群は代表的な遺伝性早老症候群の一つであり、ヒト加齢に伴う様々な変化と類似した病態を若年期より呈する。その中で骨粗鬆症は、本症候群に見られる特徴的な早期老化兆候の一つとされている。本研究は「ウェルナー症候群の診断・診療ガイドライン 2012 年版」を、その後の研究で得られた最新知見にもとづいて改訂し、2018 年版の診療ガイドラインを作成することを目的としている。

B. 研究方法

自験例ならびに報告例をもとに、本症候群における骨粗鬆症の臨床像を詳細に検討した。

（倫理面への配慮）本研究は匿名化されたデータに基づいて行った。データ解析は診療録に記載されている通常診療にて得られたデータのみを用いて行い、本研究のために特別に行った検査はない。対象者からは、診療情報ならびに生体サンプル（DNA を含む）を将来の遺伝子解析を含む医学的研究に用いる旨、文書による説明と同意を得ている。本研究は千葉大学医学部附属病院ならびに東京都健康長寿医療センター倫理委員会にて倫理的に問題ないことが確認され承認されている。

C. 研究結果

頻度・好発部位

本症候群 24 例の臨床的特徴をまとめた

村田らの報告¹⁾によれば、24例中9例にレントゲン所見として骨粗鬆症が認められたとしている。若年患者では比較的まれだが、40歳以上の症例ではほぼ全例に骨粗鬆症が認められ、また骨粗鬆症の程度は下肢において重症であったとしている。さらに村田らは同論文の中で、わが国で報告されている本症候群153例においては、そのうちの41%に骨粗鬆症の記載が認められたとしている。

村田らの報告は、DXA (dual energy x-ray absorptiometry) 法による骨密度測定が一般化する以前の報告であるため、現在の骨粗鬆症の診断基準²⁾を用いた場合、骨粗鬆症の合併頻度が以前に報告されているほど高いか否かは不明であった。そこで今回、千葉大学医学部附属病院に通院する本症候群患者10例を対象に、より詳細な骨粗鬆症の評価を行った³⁾。表1に示すとおり、女性5例、男性5例であった。本症候群の診断は特徴的な臨床症状に加え、末梢血白血球より抽出したDNAを用いた遺伝子診断によって確定した(表1)。骨密度はDXA法によって測定し、若年成人平均値(YAM)の70%以下またはTスコア -2.5 SD以下を骨粗鬆症と判定した。腰椎骨密度で評価すると、骨粗鬆症レベルの骨密度を示したのは症例1のみであった。椎骨レントゲン所見は6例で得られたが、明らかな骨粗鬆症性の脆弱性骨折は認めなかった。一方、大腿骨頸部骨密度で評価すると、骨粗鬆症レベルの骨密度を示したのは6例(症例1、2、3、5、7、10)であった。以上の結果から、本症候群に合併する骨粗鬆症は、腰椎に比較して大腿骨において重症となることが確認された。

発生機序

骨粗鬆症の発症には、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスの乱れが原因として考えられている。例えば、典型的な閉経後骨粗鬆症においては、その発症には主としてエストロゲンの減少による破骨細胞の機能亢進が関与していることが知られている。このような観点からRubinら⁴⁾は、本症候群における骨粗鬆症の発生機序を検討した成績を報告している。彼らが経験した症例は43歳の白人女性であった。脊椎骨レントゲン検査では、ほぼ全ての胸腰椎に脆弱性圧迫骨折が認められた。骨密度は腰椎 0.776 g/cm²、大腿骨頸部 0.441 g/cm²であり、これは同年齢女性の平均値に比較すると、それぞれ -2.38 SD、 -3.93 SDに相当する。血液学的所見には特記すべき異常は認められなかったが、血中インスリン様増殖因子1 (insulin-like growth factor-1; IGF-1) が 86 ng/mL (この年齢での正常範囲: 142 - 389) と低値を示した。しかしながら、血中成長ホルモンの基礎値は正常範囲内であり、アルギニン・L-ドーパ負荷による成長ホルモンの分泌反応パターンも正常であった。本症例では腸骨生検も施行され、皮質骨の骨量減少ならびに皮質骨の菲薄化が認められた。さらに重要な所見として、類骨の量が著明に減少しており、採取された組織には骨芽細胞の存在を確認できなかった。これらの所見を総合すると、本症候群では骨吸収は正常に行われているが、骨形成が抑制されているものと考えられた。彼らはさらに、本症例をIGF-1で治療した時の成績を報告している⁵⁾。リコンビナ

ントヒト IGF-1 を 6 ヶ月間、毎日皮下注射した前後で骨密度と骨代謝マーカーの変化を測定した。治療中は、骨形成マーカーである血清タイプ 1 プロコラーゲン C-ペプチドならびに血清オステオカルシンは増加し、また骨吸収マーカーである尿中ピリジノリン架橋産物ならびに尿中ヒドロキシプロリンも増加した。治療後は腰椎骨密度が 3% 増加し、これは本検査の変動係数を超える増加量であった。以上の結果から、彼らは IGF-1 が低値を示す本症例においては、IGF-1 補充により抑制された骨形成を回復できる可能性が示唆された、としている。

一般的に加齢性の骨粗鬆症は椎骨や大腿骨近位部などの体幹骨に好発するが、本症候群に見られる骨粗鬆症は、四肢末端、特に下肢において重症となる傾向が認められる。本症候群では、しばしば下肢の皮膚硬化に伴う関節拘縮、あるいは足部の潰瘍性病変などが生じるため、下肢骨は廃用性ならびに炎症性変化の影響を受けやすい。そのことが本症候群において、骨粗鬆症が下肢において重症となる理由の一つであると考えられる。

WRN 遺伝子多型との関わり

本症候群の早期老化兆候の一つに骨粗鬆症があるからと言って、そのことが直ちに本症候群の遺伝子異常と骨代謝との直接的な関係を意味するものではない。本症候群の責任遺伝子産物である Werner helicase は、主として DNA の修復過程に関与すると考えられており、また本遺伝子はヒト皮膚線維芽細胞での発現は確認されているものの⁶⁾、骨芽細胞ないし破骨細胞において発現しているか否かについては未確認であ

るため、機能的にも骨代謝との関連性を類推するのは困難である。最近、この点に関して新たな洞察を与える研究が報告された。

WRN 遺伝子には 8 箇所の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) が知られており、そのうち 4 箇所はアミノ酸置換を伴うもの、もう 4 箇所はアミノ酸置換を伴わないものである⁷⁾。その中で rs1346044 (T>C, Cys1367Arg)、すなわち 1367 番目のシステイン残基をアルギニン残基に置換する多型と骨粗鬆症との関わりを検討した成績が既に報告されていた⁸⁾。対象は 377 名の健康な閉経後女性であり、平均年齢は 65.6 歳であった。ゲノタイプ頻度は T/T 87.5%、T/C 12.2%、C/C 0.3% であった。これらの対象を大きく C 非保有者 (T/T) ならびに C 保有者 (T/C と C/C) の 2 群に分けて比較すると、C 保有者において有意 ($p = 0.037$) に腰椎骨密度が低値を示したとしている。

我々も、東京都健康長寿医療センター連続剖検 1632 例 (平均年齢 81 歳、男 924 例、女 708 例) から得られた DNA を用いて、WRN 遺伝子上の rs2230009 (340G>A, V114I) のタイピングを行い、大腿骨骨折罹患率との関連性を検討した⁹⁾。さらに当センター閉経後骨粗鬆症患者 251 例 (平均年齢 71 歳) から得られた DNA を用いて骨密度との関連解析を行った⁹⁾。表 2 に、性別と年齢を調整した多重ロジスティック回帰分析の結果を示す。rs2230009 の AA 型ないし AG 型を有する場合、GG 型と比較して、大腿骨骨折のオッズ比は 2.528 倍と有意に高値であった。ちなみに、女性は男性の 2.983 倍、年齢は 10 歳ごとに 1.746 倍骨折リスクが増加することも明らかとなっ

た。大腿骨骨折との有意な関連性を見いだした rs2230009 に関して、さらに二次コホートを用いたバリデーションを行った。閉経後骨粗鬆症患者を対象に、rs2230009 の遺伝子型と各種臨床指標との関連性を検討した成績を表 3 に示す。有意差検定は年齢、体重、身長は Student's t-test、その他は線形回帰分析（年齢補正）で行った。その結果、大腿骨頸部骨密度は GG 型に比較して AG 型では有意に低値を示すことが明らかとなった。

これら一連の WRN 遺伝子多型と骨粗鬆症との関連を示す研究結果は、本症候群に合併する骨粗鬆症の発症に遺伝的因子も関与している可能性を示唆している。

治療

本症候群に合併する骨粗鬆症の治療法に関しては、現時点では明らかなエビデンスは見当たらないため、通常骨粗鬆症の治療ガイドライン¹⁰に従って行うことが妥当と判断される。骨粗鬆症性骨折のリスクを減少させる代表的な薬物としてビスフォスホネート製剤が汎用されているが、本製剤の一つである etidronate が本症候群の有痛性軟部組織石灰化を改善したとする報告¹¹もあり、薬剤選択において参考となる。一方、本症候群では骨粗鬆症の成因に骨形成の抑制が主として関与しているとする報告があり、この点からは副甲状腺ホルモン

(PTH) 製剤 (teriparatide) が効果的であると推察されるが、本症候群では肉腫の発生頻度が高いことを考慮すると、PTH 製剤を使用する場合は骨肉腫の発生に特段の注意を要する。

D. 考察と結論

本症候群に合併する骨粗鬆症について検討を加えた。本症候群では高率に骨粗鬆症を合併することは事実であるが、それは以下の点において通常加齢に伴う骨粗鬆症とは異なる。①加齢性骨粗鬆症では好発部位が椎骨ならびに大腿骨頸部などの海綿骨であるが、本症候群では四肢末梢、特に下肢において重症となる傾向がある。②閉経後骨粗鬆症では骨吸収の亢進が主たる成因と考えられているが、本症候群では骨形成の抑制が成因となって骨粗鬆症を発症する。

本症候群における骨粗鬆症の発生機序は現時点では不明であるが、血中 IGF-1 の低下、WRN 遺伝子多型の関与を示唆する報告が見られる。また、本症候群では骨粗鬆症が下肢において重症となることから、下肢骨の廃用性ならびに炎症性変化の影響も考えられる。今後、さらなる研究により、本症候群の骨粗鬆症の発生機序を明らかにし、成因に即した治療法を開発して行かねばならない。

E. 引用文献

1. Murata K, Nakashima H: Werner's syndrome: twenty-four cases with a review of the Japanese medical literature. J Am Geriatr Soc 1982; 30: 303-308.
2. Soen S, Fukunaga M, Sugimoto T, et al: Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2012 revision. J Bone Miner Metab 2013; 31: 247-257.
3. Mori S, Zhou H, Yamaga M, et al: Femoral osteoporosis is more

- common than lumbar osteoporosis in patients with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17: 854-856.
4. Rubin CD, Zerwekh JE, Reed-Gitomer BY, et al: Characterization of osteoporosis in a patient with Werner's syndrome. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1161-1163.
 5. Rubin CD, Reed B, Sakhaee K, et al: Treating a patient with the Werner syndrome and osteoporosis using recombinant human insulin-like growth factor. *Ann Intern Med* 1994; 121: 665-668.
 6. Hatamochi A, Arakawa M, Takeda K, et al: Activation of fibroblast proliferation by Werner's syndrome fibroblast-conditioned medium. *J Dermatol Sci* 1994; 7: 210-216.
 7. Castro E, Ogburn CE, Hunt KE, et al: Polymorphisms at the Werner locus: I. Newly identified polymorphisms, ethnic variability of 1367Cys/Arg, and its stability in a population of Finnish centenarians. *Am J Med Genet* 1999; 82: 399-403.
 8. Ogata N, Shiraki M, Hosoi T, et al: A polymorphic variant at the Werner helicase (WRN) gene is associated with bone density, but not spondylosis, in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 296-301.
 9. Zhou H, Mori S, Tanaka M, et al: A missense single nucleotide polymorphism, V114I of the Werner syndrome gene, is associated with risk of osteoporosis and femoral fracture in the Japanese population. *J Bone Miner Metab* 2015; 33: 694-700.
 10. 第5章 骨粗鬆症の治療. In: 折茂肇(代表), 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会(編). 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版. ライフサイエンス出版; 2015. p. 53-123.
 11. Honjo S, Yokote K, Takada A, et al: Etidronate ameliorates painful soft-tissue calcification in Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 2038-2039.

表 1 ウェルナー症候群 10 例の骨密度

症例	性別	年齢 (歳)	WRN 変異	腰椎骨密度 (L ₂₋₄)			大腿骨頸部骨密度		
				g/cm ²	T ^{score} SD	%YAM	g/cm ²	T ^{score} SD	%YAM
1	男	57	6/6	0.730	-2.7*	70 [†]	0.601	-2.1	70 [†]
2	女	60	6/6	0.804	-2.1	78	0.452	-3.1*	57 [†]
3	女	57	4/6	0.790	-1.9	78	0.351	-4.0*	45 [†]
4	男	40	4/11	1.116	0.6	107	-	-	-
5	女	60	4/4	0.803	-1.8	79	0.533	-2.3	68 [†]
6	女	40	11/11	0.983	-0.2	97	0.582	-1.9	74
7	男	51	4/7	0.971	-0.6	93	0.508	-2.8*	59 [†]
8	女	42	4/4	0.892	-1.0	88	0.598	-1.7	76
9	男	43	4/4	0.890	-1.3	85	0.697	-1.3	81
10	男	53	4/-	0.901	-1.1	85	0.606	-2.0	70 [†]

*T^{score} ≤ -2.5、[†]YAM ≤ 70%

表 2 WRN 遺伝子多型 (rs2230009, 340G>A) と大腿骨骨折との関係

因子	オッズ比(95%信頼区間)	P
遺伝子型, AA/AG vs GG	2.528 (1.194-5.350)	0.0154
性別, 女性 vs 男性	2.983 (1.988-4.776)	<0.0001
剖検時年齢, 10 歳毎	1.746 (1.396-2.185)	<0.0001

表 3 WRN 遺伝子多型 (rs2230009, 340G>A) と各種臨床指標との関係

	GG (n=236)		AG (n=15)		Difference (95% CI)	P
	mean	SD	mean	SD		
年齢 (歳)	70.9	8.09	71.7	6.83	0.76 (-3.43 - 4.94)	0.724
体重 (kg)	48.0	6.81	44.7	5.00	-3.33 (-6.97 - 0.32)	0.074
身長 (m)	150	11.4	140	38.5	-11.2 (-32.6 - 10.1)	0.279
BMI (kg/m ²)	21.0	2.88	20.1	2.51	-0.92 (-2.46 - 0.61)	0.240
四肢筋肉量 (kg)	12.7	1.52	12.4	1.48	-0.24 (-1.18 - 0.71)	0.620
SMI (kg/m ²)	5.51	0.54	5.55	0.52	0.03 (-0.31 - 0.37)	0.850
腰椎骨密度 (g/cm ²)	0.79	0.14	0.73	0.17	-0.07 (-0.14 - 0.00)	0.068
大腿骨頸部骨密度 (g/m ²)	0.63	0.08	0.59	0.08	-0.04 (-0.08 - -0.00)	0.041*
血清カルシウム (mg/dL)	9.65	0.41	9.53	0.31	-0.12 (-0.33 - 0.09)	0.270
血清 25 水酸化ビタミン D (ng/mL)	21.5	6.45	19.4	5.15	-2.02 (-5.35 - 1.30)	0.230

*P < 0.05

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Mori, S., Zhou, H., Yamaga, M., Takemoto, M., Yokote, K.: Femoral osteoporosis is more common than lumbar osteoporosis in patients with Werner syndrome. *Geriatr. Gerontol. Int.*, **17**: 854-856, 2017
2. Honma, N., Saji, S., Mikami, T., Yoshimura, N., Mori, S., Saito, Y., Murayama, S., Harada, N.: Estrogen-related factors in the frontal lobe of Alzheimer's disease patients and importance of body mass index. *Sci. Rep.*, **7(1)**: 726, 2017
3. Tanisawa, K., Arai, Y., Hirose, N., Shimokata, H., Yamada, Y., Kawai, H., Kojima, M., Obuchi, S., Hirano, H., Yoshida, H., Suzuki, H., Fujiwara, Y., Ihara, K., Sugaya, M., Arai, T., Mori, S., Sawabe, M., Sato, N., Muramatsu, M., Higuchi, M., Liu, Y.W., Kong, Q.P., Tanaka, M.: Exome-wide association study identifies CLEC3B missense variant p.S106G as being associated with extreme longevity in east Asian populations. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, **72**: 309-318, 2017
4. Yamada, Y., Sakuma, J., Takeuchi, I., Yasukochi, Y., Kato, K., Oguri, M., Fujimaki, T., Horibe, H., Muramatsu, M., Sawabe, M., Fujiwara, Y., Taniguchi, Y., Obuchi, S., Kawai, H., Shinkai, S., Mori, S., Arai, T., Tanaka, M.: Identification of five genetic variants as novel determinants of type 2 diabetes mellitus in Japanese by exome-wide association studies. *Oncotarget*, **8**: 80492-80505, 2017
5. Yamada, Y., Sakuma, J., Takeuchi, I., Yasukochi, Y., Kato, K., Oguri, M., Fujimaki, T., Horibe, H., Muramatsu, M., Sawabe, M., Fujiwara, Y., Taniguchi, Y., Obuchi, S., Kawai, H., Shinkai, S., Mori, S., Arai, T., Tanaka, M.: Identification of TNFSF13, SPATC1L, SLC22A25, and SALL4 as novel susceptibility loci for atrial fibrillation by an exome-wide association study. *Mol. Med. Rep.*, **16**: 5823-5832, 2017
6. Tamura, Y., Kimbara, Y., Yamaoka, T., Sato, K., Tsuboi, Y., Kodera, R., Chiba, Y., Mori, S., Fujiwara, Y., Tokumaru, A. M., Ito, H., Sakurai, T., Araki, A.: White matter hyperintensity in elderly patients with diabetes mellitus is associated with cognitive impairment, functional disability, and a high glycoalbumin/glycohemoglobin ratio. *Front Aging Neurosci.*, **9**: 220, 2017
7. Nishi, K., Luo, H., Nakabayashi, K., Doi, K., Ishikura, S., Iwahara, Y., Yoshida, Y., Tanisawa, K., Arai, T., Mori, S., Sawabe, M., Muramatsu, M., Tanaka, M., Sakata, T., Shirasawa, S., Tsunoda, T.: An alpha-kinase 2 gene variant disrupts F-actin localisation in the surface of

- colorectal cancer spheroids.
Anticancer Res., **37**: 3855-3862, 2017
8. Zaw, K.T.T., Sato, N., Ikeda, S., Thu, K.S., Mieno, M.N., Arai, T., Mori, S., Furukawa, T., Sasano, T., Sawabe, M., Tanaka, M., Muramatsu, M.: Association of ZFH3 gene variation with atrial fibrillation, cerebral infarction, and lung thromboembolism: an autopsy study. *J. Cardiol.*, **70**: 180-184, 2017
 9. Yamada, Y., Sakuma, J., Takeuchi, I., Yasukochi, Y., Kato, K., Oguri, M., Fujimaki, T., Horibe, H., Muramatsu, M., Sawabe, M., Fujiwara, Y., Taniguchi, Y., Obuchi, S., Kawai, H., Shinkai, S., Mori, S., Arai, T., Tanaka, M. : Identification of C21orf59 and ATG2A as novel determinants of renal function-related traits in Japanese individuals by exome-wide association studies. *Oncotarget*, **8**: 45259-45273, 2017
 10. Yamada, Y., Sakuma, J., Takeuchi, I., Yasukochi, Y., Kato, K., Oguri, M., Fujimaki, T., Horibe, H., Muramatsu, M., Sawabe, M., Fujiwara, Y., Taniguchi, Y., Obuchi, S., Kawai, H., Shinkai, S., Mori, S., Arai, T., Tanaka, M.: Identification of 12q24.1, ACAD10, and BRAP as novel genetic determinants of blood pressure in Japanese individuals by exome-wide association studies. *Oncotarget*, **8**: 43068-43079, 2017
 11. Yamada, Y., Sakuma, J., Takeuchi, I., Yasukochi, Y., Kato, K., Oguri, M., Fujimaki, T., Horibe, H., Muramatsu, M., Sawabe, M., Fujiwara, Y., Taniguchi, Y., Obuchi, S., Kawai, H., Shinkai, S., Mori, S., Arai, T., Tanaka, M.: Identification of eight genetic variants as novel determinants of dyslipidemia in Japanese by exome-wide association studies. *Oncotarget*, **8**: 38950-38961, 2017
 12. Yamada, Y., Sakuma, J., Takeuchi, I., Yasukochi, Y., Kato, K., Oguri, M., Fujimaki, T., Horibe, H., Muramatsu, M., Sawabe, M., Fujiwara, Y., Taniguchi, Y., Obuchi, S., Kawai, H., Shinkai, S., Mori, S., Arai, T., Tanaka, M.: Identification of rs7350481 at chromosome 11q23.3 as a novel susceptibility locus for metabolic syndrome in Japanese individuals by an exome-wide association study. *Oncotarget*, **8**: 39296-39308, 2017
 13. Dechamethakun, S., Sato, N., Ikeda, S., Sawabe, M., Mori, S., Yamada, Y., Tanaka, M., Muramatsu, M., Arai, T.: Association of macrophage capping protein (CAPG) Arg335His polymorphism and cancer susceptibility in the elderly Japanese. *J. Gerontol. Geriatr. Res.*, **6(2)**: 417, 2017
 14. Yamada, Y., Sakuma, J., Takeuchi, I.,

- Yasukochi, Y., Kato, K., Oguri, M., Fujimaki, T., Horibe, H., Muramatsu, M., Sawabe, M., Fujiwara, Y., Taniguchi, Y., Obuchi, S., Kawai, H., Shinkai, S., Mori, S., Arai, T., Tanaka, M.: Identification of six polymorphisms as novel susceptibility loci for ischemic or hemorrhagic stroke by exome-wide association studies. *Int. J. Mol. Med.*, **39**: 1477-1491, 2017
15. Yamada, Y., Sakuma J., Takeuchi, I., Yasukochi, Y., Kato, K., Oguri, M., Horibe, H., Muramatsu, M., Sawabe, M., Yoshida, H., Fujiwara, Y., Taniguchi, Y., Obuchi, S., Kawai, H., Shinkai, S., Mori, S., Arai, T., Tanaka, M.: Identification of EGFLAM, SPATC1L, and RNASE13 as novel susceptibility loci for aortic aneurysm in Japanese individuals by exome-wide association studies. *Int. J. Mol. Med.*, **39**: 1091-1100, 2017
16. Yamada, Y., Sakuma, J., Takeuchi, I., Yasukochi, Y., Kato, K., Oguri, M., Fujimaki, T., Horibe, H., Muramatsu, M., Sawabe, M., Fujiwara, Y., Taniguchi, Y., Obuchi, S., Kawai, H., Shinkai, S., Mori, S., Arai, T., Tanaka, M.: Identification of STXBP2 as a novel susceptibility locus for myocardial infarction in Japanese individuals by an exome-wide association study. *Oncotarget*, **8**: 33527-33535, 2017
17. Matsuda, Y., Tanaka, M., Sawabe, M., Mori, S., Muramatsu, M., Naka-Mieno, M., Furukawa, T., Arai, T.: Relationship between pancreatic intraepithelial neoplasias, pancreatic ductal adenocarcinomas, and single nucleotide polymorphisms in autopsied elderly patients. *Genes Chromosomes Cancer*, **57**: 12-18, 2018
18. Tanisawa, K., Hirose, N., Arai, Y., Shimokata, H., Yamada, Y., kawai, H., Kojima, M., Obuchi, S., Hirano, H., Suzuki, H., Fujiwara, Y., Ihara, K., Taniguchi, Y., Shinkai, S., Sugaya, M., Highuchi, M., Arai, T., Mori, S., Sawabe, M., Sato, N., Muramatsu, M., Tanaka, M.: Inverse association between height-increasing alleles and extreme longevity in Japanese women. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, in press.
19. 森聖二郎：血中 IGFBP-1 は骨粗鬆症性骨折の新規バイオマーカーか？ 最新研究情報. *Aging&Health*, **25** (80), 4, 2017
20. 森聖二郎：総合診療医に求める骨粗鬆症の診療, 内分泌専門医の立場から. *Gノート*, **4** (1), 101-107, 2017
21. 森聖二郎：低アルブミン血症では骨粗鬆症のリスクが高い. 最新研究情報. *Aging&Health*, **26** (81), 27, 2017
22. 森聖二郎：サルコペニアは脆弱性骨折のリスクファクターか？ 最新研究情報. *Aging&Health*, **26** (81), 27, 2017

23. 森聖二郎：骨の老化. 老化と生体恒常性 . CLINICAL CALCIUM, 27, 917-923, 2017
24. 森聖二郎：老化細胞を死滅させると寿命が延長する？ 最新研究情報. Aging&Health, 26 (82), 31, 2017
25. 森聖二郎：高齢男性では動物性蛋白摂取が大腿骨近位部骨折の予防に有効. 最新研究情報. Aging&Health, 26 (83), 31, 2017
26. 森聖二郎：骨粗鬆症と dipeptidyl-peptidase 4 (DPP4) の密接な関係 . 最新研究情報 . Aging&Health, 26 (83), 31, 2017
27. 森聖二郎：転倒. すぐに使える高齢者総合診療ノート改訂第2版（日本医事新報社）（大庭建三編集），190-194, 2018
28. 森聖二郎：巻頭言－和文原著論文の存在意義－. 日本臨床栄養学会雑誌, 39 (4), 223, 2018
29. 森聖二郎：高齢男性の転倒には低テストステロン血症も関係している？ 最新研究情報. Aging&Health, 26 (84), 27, 2018
30. 森聖二郎：ウェルナー症候群. 産科と婦人科, 印刷中
2. 学会発表
1. 周赫英, 森聖二郎, 山賀政弥, 竹本稔, 小寺玲美, 田村嘉章, 千葉優子, 荒木厚, 井藤英喜, 横手幸太郎: ウェルナー症候群に合併する骨粗鬆症の臨床的特徴に関する研究, 第59回日本老年医学会学術集会・総会, 名古屋, 2017.6.16
- 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。

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Mori, S., Zhou, H., Yamaga, M., Takemoto, M., Yokote, K.	Femoral osteoporosis is more common than lumbar osteoporosis in patients with Werner syndrome	Geriatr. Gerontol. Int.	17	854-856	2017

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

ウェルナー症候群の足潰瘍治療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 千葉大学大学院医学研究院形成外科学 講師 窪田吉孝

研究要旨

ウェルナー症候群では足潰瘍が高率に発生し難治であるため QOL を低下させる重大な問題となる。足潰瘍に関して、適切な診断、治療、予防を行うことは重要であるが病態が特殊な稀少疾患であるため実地臨床において判断に迷う場面が少なくないと推定される。本研究の目的は、実地診療において一定の指針を示すガイドラインを作成することである。文献を及び自験例に基づき、潰瘍の概要、診断、予防を含む治療についてガイドラインの基礎となる解析結果を示した。

A. 研究目的

ウェルナー症候群における皮膚潰瘍は難治で QOL を低下させる。ウェルナー症候群における足潰瘍の病態は、近年増加してきた虚血肢潰瘍、糖尿病性潰瘍の病態と共通する部分もあるが同一ではないため特別な配慮が必要である。ウェルナー症候群は極めて稀な疾患であることから、実地臨床において各施設が十分な治療経験を得ることが難しい。また、多数の症例が参加した臨床研究のエビデンスに基づく指針を作成することは困難である。しかし、一方で、個々のウェルナー症候群患者に対して皮膚潰瘍の診断と治療を適切に行うことの必要性は言うまでもない。よって、実地臨床において治療判断の参考となる共有された情報が必要である。

本研究の目的はウェルナー症候群の足潰瘍の実地臨床において、これまでの文献検索及び自験例に基づいて、一定の治療指針となるガイドラインの基礎となるデータを

示すことである。

B. 研究方法

(1) 文献データの検索

ウェルナー症候群に関する報告の殆どは症例報告か数例のケースシリーズである。本項目では遺伝子診断されている確実例を多く抽出するため、ウェルナー症候群の原因遺伝子として *WRN* が同定された 1996 年以降の文献を元に作成した。

1996 年 1 月から 2017 年 12 月の期間に報告された和文報告のウェルナー症候群患者メをディカルオンラインで検索した。同期間に日本人著者により英文報告されたウェルナー症候群を PubMed で検索した。

(2) 文献データに基づく検討項目

1. 皮膚潰瘍概要

ウェルナー症候群でみられる皮膚潰瘍概要に関して実地臨床において重要となる、皮膚潰瘍発生率、皮膚潰瘍出現部位、合併

基礎疾患を推計した。また、治療対象として胼胝は潰瘍前段階と考えられ潰瘍予防のために重要であるので特に重点的に検討を行った。

2. 診断

足潰瘍に限定して肉眼的評価、画像評価、血行評価に関する文献データを調査した。

3. 治療

保存治療、外科治療、およびその組み合わせについて検索を行った。

C. 研究結果

(1) 文献検索

設定した期間においてメディカルオンラインで検索された文献は63例だった。また、同期間においてPubMedで検索された56例だった。なお、これらの報告においては、和文報告では学会抄録も含んでいるため症例の重複がありうる。また、和文報告と英文報告の間においても症例の重複がありうる。

(2) 文献データ解析

1. 皮膚潰瘍概要

a. 皮膚潰瘍合併率

正確な推計は困難であるが、文献上、和文報告63例中27例(43%)、英文報告56例中22例(40%)で皮膚潰瘍の記載がみられた(表1)。部位別では膝、下腿、足が多かった。下肢以外では肘頭に多かった。

b. 合併基礎疾患

糖代謝異常が存在する割合が和文報告43%、英文報告39%と高かった(表2)。一方、高血圧は多数とは言えなかった。また、下

肢虚血に関してもウェルナー症候群で多いとは言えなかった。

表1. ウェルナー症候群における部位別皮膚潰瘍報告数

部位	和文報告 例数 (n = 63)	英文報告 例数 (n = 56)
肘	11 (17%)	1 (2%)
膝	1 (2%)	2 (4%)
下腿	2 (3%)	4 (7%)
アキレス腱	4 (6%)	5 (9%)
部		
足関節内	2 (3%)	6 (11%)
果・外果		
足底	4 (4%)	3 (5%)
踵	6 (10%)	4 (7%)
足趾	4 (6%)	3 (5%)
足	1 (2%)	1 (2%)

皮膚潰瘍報告数

表2 下肢潰瘍の原因となりうる基礎疾患

	和文報告 (n = 63)	英文報告 (n = 56)
糖代謝異常	27 (43%)	22 (39%)
高血圧	3 (5%)	1 (2%)
下肢虚血	1 (2%)	2 (4%)

c. 胼胝

ウェルナー症候群の足では胼胝が高率にみられる。文献では、和文報告63例中8例(13%)、英文報告56例9例(16%)で胼胝の存在が記載されていた。自験例ではほぼ全例で胼胝がみられた。胼胝は皮膚潰瘍の発生母地になることがあるためウェルナー症候

群で皮膚潰瘍がなく胼胝のみ存在する段階の症例は、今後の潰瘍発生のリスクをふまえ特に重点的に適切な予防措置を講ずる必要があると考えている。潰瘍がなく胼胝のみ存在する段階の症例は和文 2 例、英文 5 例が報告されていた。

2. 診断

a. 肉眼所見

肉眼所見として潰瘍の部位、性状などの記録は重要である。記録に際しては、DESIGN-R®(一般社団法人日本褥瘡学会 <http://www.jspu.org/jpn/info/design.html>)に含まれている項目を念頭に置いて記録すると記載漏れが少なく有用であると考えられる。DESIGN-R®は褥瘡の評価基準であるが、褥瘡以外の潰瘍評価にも用いることができる。

b. 画像診断

ウェルナー症候群足潰瘍について、X線、CT、MRIの報告は少なく、X線が和文報告で1例、英文報告で1例みられたのみだった。

c. 血行評価

和文報告1例、英文報告2例で下肢虚血が疑われる記載があった。うち1例で伏在静脈により大腿膝窩動脈バイパスによる血行再建が行われたと報告されている³⁾

3. 治療

植皮術の報告は和文1例、英文2例がある。

皮弁術の報告は部位別に、

- 肘潰瘍： radial recurrent flap、

尺側手根屈筋皮弁、橈側前腕皮弁などの報告がある。

- 膝潰瘍： 前脛骨動脈皮弁、縫工筋弁、遊離広背筋皮弁の報告がある。踵潰瘍： 骨髄炎を伴った踵潰瘍に対して遊離前鋸筋弁の報告がある。
- アキレス腱部潰瘍： Lateral supramalleolar flapによる治療の報告がある

切断術の報告は、和文報告で足部切断1例、足趾切断1例、英文報告で膝下切断1例、足趾切断1例がある。また、踵骨骨肉腫による膝下切断1例の報告がある。

高気圧酸素療法： 踵骨骨髄炎を伴う踵部潰瘍に対して高気圧酸素療法を行った報告がある。

腰部交感神経ブロック： 足潰瘍および疼痛に対して腰部交感神経ブロックを行った報告がある。

D. 考察

ウェルナー症候群の皮膚潰瘍について外科的治療の観点から文献検索とガイドライン作成を行った。

1. 皮膚潰瘍概要

文献データにおいてウェルナー症候群における皮膚潰瘍合併率は4割に達しており、皮膚潰瘍がQOLを下げる深刻な問題であるという臨床的な実感と一致していた。基礎疾患は糖代謝異常が多く、高血圧は少なかった。

2. 診断

治療に先立って足病変の正確な評価を行うことの重要性は論を待たない。しかし、ウェルナー症候群の足潰瘍を正確に評価することは実はかなり難しい。なぜならば、

ウェルナー症候群の足潰瘍の病態は糖尿病性潰瘍や虚血肢潰瘍などの一般的な潰瘍とは必ずしも一致せず、それらの一般的な潰瘍で蓄積した知見がそのまま通用はしないからである。また、稀少疾患であることも合いまって、実地臨床で足潰瘍を的確に記録・評価することは必ずしも容易ではない。DESIGN-R はやや煩雑であるという欠点があるが、記録と評価を助けるツールとしては優れている。

足に関する X 線、CT、MRI の文献報告はきわめて少なかった。これはウェルナー症候群足潰瘍における画像診断の重要性を否定するものではなく、報告バイアスと考えられる。ウェルナー症候群の足潰瘍においては、急速に進行する骨変形、骨皮質穿破、骨髓炎がしばしばみられ、診断上、画像検査は明らかに重要である。

3. 治療及び予防

糖尿病性潰瘍、虚血肢の増加を背景として、下肢潰瘍の保存療法は近年急速に進歩している。様々な手法による wound bed preparation と手術治療のコンビネーションにより低侵襲治療で多くの潰瘍を治癒できるようになった。それら知見はウェルナー症候群の下肢潰瘍にも応用できる可能性がある。Wound bed preparation と種々治療の組み合わせにより、これまで皮弁手術などの比較的侵襲の大きな手術でしか治癒させられなかった潰瘍が植皮術などの低侵襲の手術で治癒が可能になった。我々も現在では自験例において、wound bed preparation と植皮術の組み合わせを中心に治療を行っており、その効果を実感している。文献において皮弁術の数が多いのは報告バイアスであり、かならずしも現在発

展しつつある足潰瘍治療の実際を反映したものではないことに留意する必要がある。

胼胝はこれまで足潰瘍治療において必ずしも重要な治療対象とされてはこなかった。しかし、潰瘍予防の観点からは潰瘍前段階と考えられ、近い将来に足潰瘍が発生することと強く関連づけられる。胼胝に対して、胼胝削り、サリチル酸を用いて足にかかる圧力を減らすことは重要である。また、靴形装具を早期から作成して胼胝予防を図ることは潰瘍予防として有効である可能性がある。ウェルナー症候群足潰瘍は一度発生すればきわめて難治であり予防の重要性が高い。

E. 結論

ウェルナー症候群患者の足潰瘍は難治で QOL を低下させる重大な問題である。文献検索および自験例から、潰瘍の概要、診断、治療、予防について、実地臨床における一定の指針を示すことを目的にガイドライン作成を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Yoshitaka Kubota, Hideyuki Oagata, Yoshihisa Yamaji, Yoshitaro Sasahara, Shinsuke Akita, Nobuyuki Mitsukawa : Quantification of Skin Stiffness in Werner Syndrome to Establish Prevention Management of Foot Ulcers. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018. Chiba, Feb. 16-18, 2018.

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

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

早老症の皮膚潰瘍治療薬臨床試験に向けた調査 に関する研究

研究分担者 中神 啓徳 大阪大学大学院医学系研究科
健康発達医学寄附講座教授

研究要旨

ウェルナー症候群などの早老症においては難知性皮膚潰瘍が生活の QOL を著しく低下させることが知られている。皮膚潰瘍の成因は血流不全、骨格異常による物理的な圧迫、繊維芽細胞の増殖能低下など多因子であるが、特にアキレス腱部、足底部など圧のかかる部位に好発、しかも難治性で創部閉鎖まで長期間を要するために創傷被覆材が用いられることが多い。この増悪要因の1つは創部密封環境での細菌増殖・感染で生じる創傷治癒の遅延であり局所感染のコントロールは重要である。しかし、既存の消毒・抗菌作用をもつ薬剤は創傷治癒を遅らせる作用があり、創傷に対して治癒の促進と感染の防御との間で最適環境を整えることは難しい課題である。そこで、創傷治癒も感染防御も妨げることのない薬剤として、我々は SR-0379 液の創修復作用と抗菌活性の両方の特性を活かしながら、難治性潰瘍に対する外用薬として開発を進めている。昨年度までに実施していた初期評価試験において、SR-0379 液による皮膚潰瘍改善効果が期待されたため、今年度はウェルナー症候群の皮膚潰瘍に対しての医師主導治験を実施している。

A. 研究目的

ウェルナー症候群などの早老症においては難知性皮膚潰瘍が生活のQOLを著しく低下させることが知られている。皮膚潰瘍の成因は血流不全、骨格異常による物理的な圧迫、繊維芽細胞の増殖能低下など多因子であるが、アキレス腱部、足底部など圧のかかる部位に好発するため創傷被覆材が用いられる。この難治性潰瘍の増悪要因の一つは細菌感染による創傷治癒の遅延であるが、既存の消毒・抗菌作用をもつ薬剤は創傷治癒を遅らせる作用があり、創傷に対して治癒の促進と感染の防御との間で最適環境を整えることは難しい課題である。その

ため、創傷治癒も感染防御も妨げることのない薬剤の開発は、未だに誰も着手していない領域である。我々はSR-0379液の創修復作用と抗菌活性の両方の特性を活かしながら、難治性潰瘍に対する外用薬として開発を進めている。

創に対する治療法として、創傷治癒を促進するための湿潤環境を作る湿潤療法が提唱されている。他方、創部では皮膚のバリア機構が破綻しているために種々の細菌が繁殖することが多く、創の治りに関与しない汚染あるいは繁殖（コロニゼーション）の状態か、又は創の治癒を遅延させる感染の状態かを正確に見極めて、

適切な治療を行うことが重要とされる。

難治性皮膚潰瘍では局所感染兆候（発熱・発赤・腫脹・疼痛）の判定が困難なことが多く、その感染に至る前段階（クリティカルコロニゼーション）での見極めが難しい。

我々が同定した新規抗菌性ペプチド AG30 を用いた難治性皮膚潰瘍治療薬の開発は、早期探索型臨床試験拠点のシーズとし選定されたことを契機に、医師主導型治験あるいは将来的な企業への導出を念頭におき改変体を作成し、AG30/5C ペプチドが血清によって分解される代謝産物の機能解析から、20 残基のアミノ酸で一部 D 体にアミノ酸を置換した低コストで活性のあるペプチドの作成に成功した(SR ペプチド)。このペプチドを用いたフェーズ 1/2a 試験として糖尿病性潰瘍・下腿潰瘍を標的とした初期評価試験を行い、さらにウェルナー症候群の皮膚潰瘍に対する試験を実施する予定である。

B. 研究方法

(1) 医師主導治験に向けた GLP・GMP・GCP 関連書類の整理

治験に向けて遂行してきた各種書類を申請書類用に整理し、ファイル化を行う。

非臨床試験：ラット全層欠損モデルでの創傷治癒促進作用、各種細菌に対する抗菌活性、薬物動態試験(LC/MS)、毒性試験（ラット 4 週間反復毒性試験）、安全性薬理試験（中枢神経・呼吸・心血管）、刺激性・感作性試験（ウサギ単回および反復皮膚累積刺激性試験、モルモット皮膚感作性試験）、安全性薬理試験

治験薬管理：原薬の分析試験・安定性試験、

出荷試験

臨床試験：治験薬概要書、健常人での皮膚刺激性試験（パッチテスト）およびフェーズ 1/2a 試験として糖尿病性潰瘍・下腿潰瘍を対象に行った治験の実施計画書、患者同意説明文書、IRB 申請資料、治験届関連資料、治験関連書類、総括報告書

(2) 臨床試験の立案・準備

ウェルナー症候群を対象とした臨床試験実施に向けて、PMDA との薬事戦略相談を行い IRB に向けた準備を行った。患者登録は本学会議と連動し、全国調査の結果を活用しながら行った。

（倫理面への配慮）

本研究のすべての動物実験は下記の国のガイドライン・法律などを遵守し、実施する。

- ・ 「動物の愛護および管理に関する法律」（昭和 48 年法律第 105 号）
- ・ 「研究機関などにおける動物実験等の実施に関する基本指針」（平成 18 年度厚生労働省告示第 71 号）

非臨床試験は、非臨床試験は薬事法の「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」に則り GLP 基準で遂行する。

医師主導治験は、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（Good Clinical Practice: GCP）」に準拠し、適切な説明に基づく被験者の同意の確保、及び被験者の人権保護に配慮することにより実施される。また、実施医療機関の治験審査委員会の審査、承認を経て、自ら治験を実施しようとする者から厚生労働大臣宛てに治験計画届書が提出される。

C. 研究結果

(1) 医師主導治験に向けた GLP・GMP・GCP 関連書類の整理

将来的に薬事申請に必要な各種書類に関して、その充足性を確認しながらファイルの整理を行った。非臨床試験においては薬理薬効試験で信頼性保障付実験が必要な箇所があることから、臨床試験と並行して薬理薬効試験も適宜追加している。その他の試験に関しては、早期探索的な初期評価試験を行う上での充足性は PMDA に確認済であるが、将来的に追加実施する必要性のある非臨床試験も並行して行っている。CMC に関しては、治験薬 GMP の実施体制の確認、原薬製造・製剤化に関する書類を確認しながら整理を行った。

臨床試験に関しては、フェーズ 1/2a 試験として糖尿病性潰瘍・下腿潰瘍を標的とした初期評価試験を終了したため、GCP に則った各種書類の作成・管理を行い、治験調整事務局としての書類の整理・管理を行った。試験の概要および結果を以下に記載する。

治験の標題：

SR-0379 液の皮膚潰瘍を対象とした安全性、有効性及び薬物動態の初期評価試験（フェーズ I/IIa）

目的：

皮膚潰瘍を有する患者を対象として、二重盲検法により、SR-0379 液の 0.02%、0.1% 及び 0.5% 含有する溶液又はプラセボを 4 週間投与したときの臨床的安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的とする。

治験方法：

プラセボ対照、無作為割付、並行群間二重

盲検比較試験、多施設共同試験

被験者数：

治験薬投与群として各投与量 3 例（プラセボを含む 4 用量）とし、合計 12 例とする

診断及び組み入れ基準：

対象被験者：糖尿病性潰瘍、下腿潰瘍（虚血性・静脈性）

選択基準：

- (1) 20 歳以上（同意取得時）
- (2) 糖尿病性潰瘍あるいは下腿潰瘍（虚血性・静脈性）を有する者
- (3) 潰瘍の最大径が 6cm 以下の者

除外基準：

- (1) 創部局所に感染を伴い抗生剤治療を必要とする者
- (2) 骨組織まで達する深い潰瘍を有する者
- (3) 悪性腫瘍に起因する潰瘍を有する者
- (4) 創部周囲に高度な浮腫を伴う者
- (5) 悪性腫瘍を合併している者
- (6) 重篤な心不全を有する者
- (7) 重篤な肝疾患、腎疾患、血液疾患等を有する者
- (8) 栄養状態が極度に低下している者（血清アルブミン値が 2g/dL 以下）
- (9) 重篤な細菌感染により全身状態が極度に悪化している者
- (10) コントロール不良の糖尿病を有する者（HbA1c9.0%以上[NGSP 値]）
- (11) 妊娠している女性、授乳中の女性又は同意取得日から治療期終了日まで避妊することに同意が得られない妊娠可能な女性、また、妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊治療を受けていない男性の場合、治験薬投与開始から治療期終了日まで適

切な避妊の実施に同意が得られない者

(12) 治験薬投与開始前 2 週間以内に皮膚潰瘍治療を目的とした薬効評価に影響を及ぼす薬剤（末梢血管拡張剤）の新たな投与を受けた者

(13) 治験薬投与開始前 2 週間以内に皮膚潰瘍治療を目的とした外科手術を受けた者

(14) 治験薬投与開始前 12 週間以内に他の治験に参加した者、あるいは同意取得日から治療期終了日までに参加の予定がある者

(15) その他、治験責任医師又は治験分担医師が、本治験の対象として不適当と判断した者

被験薬：SR-0379 液（SR-0379 を 0.02%、0.1%、0.5%含有する溶液）

対照薬：プラセボ（生理食塩水）

剤形：スプレー剤

用量及び投与方法：

1 日 1 回、潰瘍面を石鹼（医薬品を除く）を用いて洗浄後、治験薬（SR-0379 液を 0.02%、0.1%、0.5%含有する溶液）を創部に 5 噴霧する。

評価基準：

有効性評価項目

- 1) 皮膚潰瘍の大きさ（潰瘍部位の写真撮影による面積の推移）
- 2) 潰瘍面積 50%以上縮小した「改善」度
- 3) DESIGN-R スコア
- 4) 創閉鎖までの日数
- 5) 創部培養細菌学的検査での定性的評価
- 6) 最終評価時の全般改善度

安全性評価項目

- 1) 有害事象（重篤度、程度、処置、治験

薬との因果関係）

2) 生理学的検査（血圧、脈拍数、体温）

3) 臨床検査（血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値）

4) 12 誘導心電図

結果：

有効性評価：

1) 潰瘍面積の縮小率（%：主要評価項目）
潰瘍面積の縮小率の平均値±標準偏差はプラセボ群が 9.947 ± 65.494 、0.02%群が 44.727 ± 41.260 、0.1%群が 68.247 ± 28.978 、0.5%群が 71.613 ± 49.167 であり、ばらつきは大きいものの、プラセボ群に比べ SR-0379 投与群では縮小率が高い傾向であった。

2) 潰瘍面積が 50%以上縮小した「改善」度（副次的評価項目）
潰瘍面積の縮小度が 50%以上の場合を「改善」とし、改善率を集計した結果、最終投与時のプラセボ群の改善率は 33.3%（1/3 例）であったのに対して SR-0379 投与群では各群 66.7%（2/3 例）であった。

3) 創閉鎖の有無（副次的評価項目）
創閉鎖の有無では、プラセボ群、0.02%群、0.1%群では全例が創閉鎖に至らなかったのに対して、0.5%群では 66.7%（2/3 例）が創閉鎖に至った（症例番号 SR006、SR009）。また創閉鎖に至るまでの投与日数については SR006 が 27 日、SR009 が 15 日であった。

4) DESIGN-R スコア（副次的評価項目）
投与開始時の DESIGN-R のスコア（深さスコアを加算しない）の平均はプラセボ群及び0.5%群で12点台であったのに対して 0.02%群及び 0.1%群は 9 点台で

あった。最終評価時のスコアはプラセボ群が 9 点台に対して他の用量群は 4~5 点台とスコアが低かった。各項目の最終評価時スコアは投与開始時に比べ低かった。最終評価時の DESIGN-R スコア合計では、いずれの症例も 20 未満であり、10 以上 20 未満がプラセボ群で 2/3 例に対し 0.02%群で 0/3 例、0.1%群で 1/3 例、0.5%群で 1/3 例であった。

5) 創部培養細菌学的検査による評価(副次的評価項目)

プラセボ群及び 0.02%群でそれぞれ 33.3% (1/3 例) に菌の増加が認められた。0.1%群、0.5%群では創閉鎖に至ったため検査未実施だった 1 例を除き、菌は不変又は減少した。

6) 最終評価時の全般改善度(副次的評価項目)

治験責任医師又は治験分担医師の判定による「改善」以上の全般改善度はプラセボ群、0.02%群及び 0.1%群で 66.7% (各群 2/3 例)、0.5%群で 100% (3/3 例) であった。プラセボ群の 1 例 (SR010) の潰瘍面積は 52.8%拡大し (潰瘍面積縮小率: -52.8%)、悪化と判定された。悪化と判定されたのは本症例のみであった。

安全性評価:

本試験ではプラセボ及び SR-0379 液 (0.02%、0.1%、0.5%) の計 4 濃度を糖尿病性潰瘍又は下腿潰瘍 (虚血性・静脈性) の創部に塗布した。その結果、6 件の有害事象が 4 例に認められた。内訳は肺炎 (1 件)、皮膚剥脱 (2 件)、皮膚潰瘍 (3 件) であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、副作用の発現はなかった。皮膚

剥脱、皮膚潰瘍は全て直接の治験薬投与部位以外への発現であった。その他臨床検査値、バイタルサイン、心電図等への影響も認められなかった。これらのことから SR-0379 の 0.02~0.5%の塗布において、安全性の懸念は低いと考えられた。

(2) 臨床試験の立案・準備

上記の糖尿病性潰瘍及び下腿潰瘍に対する試験に引き続き、ウェルナー症候群の皮膚潰瘍を対象とした臨床試験を立案し、PMDA 薬事戦略相談を以下の項目に対して実施した。

本相談に至るまでの経緯と本相談の目的

SR-0379 は、創傷治癒効果と抗菌作用を併せ持つ合成ペプチドである。SR-0379 液 (以下、本薬) は、SR-0379 を有効成分とする外用剤 (スプレー剤) であり、大阪大学を中心に難治性の皮膚潰瘍治療薬として開発が進められており、「糖尿病性潰瘍及び下腿潰瘍患者を対象とした第 I/IIa 相多施設共同医師主導治験 (以下、第 I/IIa 相試験)」にて、一定の治療効果が認められた。第 I/IIa 相試験に関する対面助言 (戦 P163 平成 27 年 3 月 5 日実施) での PMDA の見解に基づき、第 I/IIa 相試験の結果を踏まえて「皮膚潰瘍を有する患者を対象とした SR-0379 液の探索的臨床試験 (以下、「本治験」という。))」を計画し、平成 29 年 1 月 20 日の事前面談で得られた独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「PMDA」という。) の指摘に基づき、本治験のデザイン等を変更し、変更後の計画の適切性について、2017 年 5 月 15 日の対面助言にて下記のような試験デザインを決定した。

Werner 症候群の皮膚潰瘍を対象とした試験

概要

1. 治験課題名

Werner 症候群の皮膚潰瘍患者を対象とした SR-0379 液の臨床試験

2. 治験の目的

皮膚潰瘍を有するウェルナー症候群患者 (Werner syndrome: 以下、WS)、並びに糖尿病性潰瘍及び下腿潰瘍 (虚血性・静脈性) 患者を対象として、非盲検法により、SR-0379 液を 0.1%含有する溶液を 4 週間投与したときの有効性及び安全性の検討を目的とする。

3. 対象疾患

同意取得時に WS の診断が確定している患者のうち皮膚潰瘍を有する患者、及び糖尿病性潰瘍あるいは下腿潰瘍 (虚血性・静脈性) 患者のうち、登録時の最大径が 1cm 以上かつ 6cm 以下の皮膚潰瘍を有する患者。

4. 目標症例数

WS 群 3 例以上、及び糖尿病性潰瘍あるいは下腿潰瘍 (虚血性・静脈性) 群 3 例以上、合計 6 例以上とし、各群 3 例集積以降も可能な限り症例数を集積する。

5. 被験者の選択、除外基準

治験薬投与開始時に以下の選択基準をすべて満たし、除外基準に抵触しない者

5.1 選択基準

- 1) 20 歳以上 (同意取得時)
- 2) 同意取得時に WS の診断確定患者のうち皮膚潰瘍を有する者、及び糖尿病性潰瘍あるいは下腿潰瘍 (虚血性・静脈性) を有する者

- 3) 登録時の最大径が 1cm 以上かつ 6cm 以下の皮膚潰瘍を有する者

5.2 除外基準

- 1) 対象創部局所に感染を伴い抗生剤治療を必要とする者
- 2) 骨組織まで達する深い皮膚潰瘍を有する者
- 3) 悪性腫瘍に起因する皮膚潰瘍を有する者
- 4) 対象創部周囲に高度な浮腫を伴う者
- 5) 悪性腫瘍を合併している者
- 6) 重篤な心不全を有する者
- 7) 重篤な肝疾患、腎疾患、血液疾患を有する者 (安定期慢性維持透析患者は除く)
- 8) 栄養状態が極度に低下している者 (血清アルブミン値が 2g/dL 以下)
- 9) 重篤な細菌感染により全身状態が極度に悪化している者
- 10) コントロール不良の糖尿病を有する者 (HbA1c9.0%以上 [NGSP 値])
- 11) 妊娠している女性、授乳中の女性又は同意取得日から治療期終了日まで避妊することに同意が得られない妊娠可能な女性、また、妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊治療を受けていない男性の場合、治験薬投与開始から治療期終了日まで適切な避妊の実施に同意が得られない者
- 12) 治験薬投与開始前 2 週間以内に皮膚潰瘍治療を目的とした薬効評価に影響を及ぼす薬剤 (末梢血管拡張剤) の新たな投与を受けた者
- 13) 治験薬投与開始前 2 週間以内に皮膚潰瘍治療を目的とした外科手術を受けた者

- 14) 治験薬投与開始前 12 週間以内に他の治験に参加した者、あるいは同意取得日から治療期終了日までに参加の予定がある者
- 15) その他、治験責任医師又は治験分担医師が、本治験の対象として不適当と判断した者
6. 治験デザイン
- 2 群 (WS 群、糖尿病性潰瘍及び下腿潰瘍 (虚血性・静脈性) 群)、非対照、非盲検、多施設共同試験
7. 治験薬
- 1 本のスプレーボトル (噴霧器：内容量 10mL) 中に、SR-0379 を 0.1%含有するスプレー剤
8. 治験薬投与期間
- 治験薬投与期間：原則として 28 日とする。
9. 投与量及び投与方法
- 1 日 1 回、石鹼 (医薬品を除く) を用いて潰瘍面 (登録時の最大径が 1 cm 以上かつ 6 cm 以下) を洗浄後、潰瘍面から約 5 cm 離して治験薬 (本薬を 0.1%含有する溶液) を創部に 5 回噴霧する (1 回につき 0.05mL 投与)。
10. 併用薬、併用療法
- 10.1 併用禁止薬
- 治験薬投与期間中は、対象創部への併用投与を禁止する。
- 1) 創部への局所創傷治療剤
 - 2) 創部への局所抗生物質
 - 3) 創部への抗菌作用入り創傷被覆材
- 同意取得から治験薬投与終了時まで以下薬剤の投与を禁止する。
- 1) 創部へのトラフェルミン製剤 (フィブラストスプレー等)
- 10.2 新規併用禁止薬
- 治験薬投与期間中は、下記薬剤の新規の併用投与を禁止する。
- ただし、治験薬投与開始 2 週間前から投与されている場合は、2 週間前から治験薬投与終了時まで併用薬剤の投与条件 (種類、投与量) を変更しない。
- 1) 末梢血管拡張剤 (PGE1 製剤、PGI2 製剤など)
- 10.3 併用禁止療法
- 治験薬投与開始 2 週間前から治験薬投与終了時まで、下記の外科的手術及び理学療法を行わない。
- 1) Debridement
広範囲の壊死物質に対しての麻酔下での外科的な Debridement や酵素製剤含有軟膏などを用いた化学的な Debridement
治療中に施行した場合は、その時点で判定を行い中止例とする。
 - 2) 理学療法
陰圧閉鎖療法などの理学療法
 - 3) 外科的療法
血管新生治療及び対象創部の皮弁術や縫合手術等
- 10.4 新規併用禁止療法
- 治療期中、以下の新規の併用療法を禁止する。
- ただし、治験薬投与開始 2 週間前から併用されている場合は、治験薬投与開始 2 週間前から治験薬投与終了時まで条件を変更しない。
- 1) 圧迫療法
弾性包帯や弾性ストッキングなどの
- 11.1 診察、観察、検査及び調査項目
- 1) 診察
 - 2) 潰瘍所見：潰瘍の写真撮影および潰瘍

部位の撮影データの印刷物に基づく潰瘍形状を透写する。なお、写真撮影にあたっては、被験者の個人情報が含まれる部位（顔面、指紋等）は撮影しない。

- 3) 細菌学的検査
- 4) バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）
- 5) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査
- 6) 理学的検査：12誘導心電図
- 7) 身長・体重（開始時のみ）
- 8) 治験薬及び併用薬の投与状況
- 9) DESIGN-R スコア
- 10) 有害事象
11. 評価項目
- 12.1 有効性評価項目
- 12.1.1. 主要評価項目
 - 1) 潰瘍所見：治験薬投与前と投与後での潰瘍面積の縮小率
- 12.1.2. 副次的評価項目
 - 1) 潰瘍面積が50%以上縮小した「改善」度
 - 2) DESIGN-R スコア
 - 3) 創閉鎖までの日数
 - 4) 創部培養検査による定性的評価
- 12.1.3. 安全性評価項目
 - 1) 有害事象及び副作用の発現状況
 - 2) バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）
 - 3) 臨床検査値（血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値）
 - 4) 12誘導心電図

D. 考察

WS の皮膚潰瘍の治療

WS の皮膚潰瘍治療は、一般的に、まず創傷被覆・保護材などによる保存的治療を行う。併せて、動脈硬化性疾患や糖尿病などの併存疾患のコントロールのための全身的治疗も並行して行う必要がある。当該保存的治療で改善が見られない場合は、外科的治療が選択される。

現行の WS の皮膚潰瘍の治療方針や治療方法は、糖尿病性潰瘍や下腿潰瘍（虚血性・静脈性）と同様であるが、WS の場合は治療期間が長期化することから、創部の感染のコントロールがより重要視されている。

ウェルナー症候群の被験者数の推定

WS 全国疫学調査により、約 400 名の国内 WS 患者が把握されたことから、本治験の実行可能性を重視して設定する目標症例数を検討する上での国内 WS 患者母数を 400 名と仮定する。

一方、「2.3 WS の疫学」で述べた横手教授の WS レジストリ調査により、現在までに遺伝子検査で WS が確定している患者数は 50 名である（未公表）。当該 50 名のうち、本治験の対象となる最大径 6 cm 以下の潰瘍を有する患者は、相談者の調査では 1/3 未満（十数例）であり、本治験の実施医療機関として考えている大阪大学医学部附属病院及び千葉大学医学部附属病院（以下、主実施医療機関）では、数例を数える程度である。

主実施医療機関以外の実施医療機関については、本治験の対象となる潰瘍を有する WS 患者を同定し、当該患者が通院する医療機関を本治験の実施医療機関として追加することが、最も効率的な症例獲得手段と

考えられる。

上述の本治験の実施期間や実施環境から、本治験の目標症例数の設定は、本治験の実行可能性を重視せざるを得ない状況である。現時点では、本治験の実行可能性を重視して設定する目標症例数を最低 3 例と考えた。

E. 結論

早老症に合併する難治性皮膚潰瘍の新規治療薬開発を目指して、非臨床試験・CMC・臨床試験の書類整備、次相の臨床試験の立案・遂行を行なった。PMDA との対面助言を経て、実施可能性を考慮した小規模での Werner 症候群の皮膚潰瘍への治験を実施し、同じ試験内で糖尿病性潰瘍患者への効果も検討することで本薬剤の効果が Werner 症候群でも同等であるか否かを検証する試験を実施した。

E. 結論

早老症に合併する難治性皮膚潰瘍の新規治療薬開発を目指して、非臨床試験・CMC・臨床試験の書類整備、次相の臨床試験の立

案・遂行を行なった。

F. 研究発表

学会発表

- 1) Hironori Nakagami, Ken Sugimoto, Takahiro Ishikawa, Yoichi Takami, Minoru Takemoto, Masaya Koshizaka, Hideki Hanaoka, Xing Jing Yao, Koutaro Yokote, Hiromi Rakugi. Physician-initiated clinical study of limb ulcers for diabetes patients and Werner syndrome treated with a novel peptide, SR-0379. RECQ2018 International Meeting on RECQ Helicases and Related Disease. 2月17日 2018年

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし

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

RECQL4 異常症の臨床的特徴と病態に関する研究

研究分担者 金子 英雄 国立病院機構長良医療センター臨床研究部長

研究要旨

Rothmund-Thomson 症候群は多形皮膚萎縮症、骨格の異常、若年での白内障を特徴とする常染色体劣性の遺伝性疾患である。病因遺伝子は RecQ ヘリカーゼファミリーに属する RECQL4 遺伝子である。Rothmund-Thomson 症候群の類縁疾患として、狭頭症、橈骨欠損を特徴とする Baller-Gerold 症候群が知られている。今回、本邦で初めて小柄な体型、骨格の異常、狭頭症を示す Baller-Gerold 症候群の RECQL4 遺伝子の解析を行った。その結果、RECQL4 遺伝子の大きな欠失が homozygous に存在することをみいだした。

A. 研究目的

ヒトには RECQL1, BLM, WRN, RECQL4, RECQ5 の5つの RecQ ヘリカーゼファミリータンパクが存在する。それぞれヘリカーゼ活性を有するが、その相同性は高くない。このうち3種類は、Bloom 症候群 (BLM), Werner 症候群 (WRN), Rothmund-Thomson 症候群 (RECQL4) の病因遺伝子である。これらの症候群は DNA の修復障害、高発癌の特徴を有するが、臨床症状は大きく異なる。

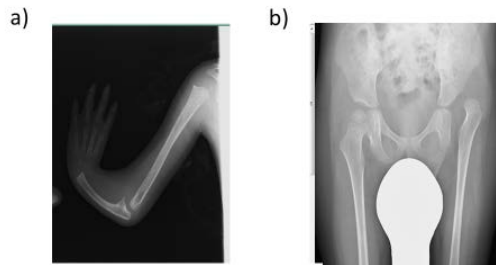
Rothmund-Thomson 症候群は、多形皮膚萎縮症、骨格の異常、白内障、骨腫瘍を特徴とする。一方、Rothmund-Thomson 症候群の類縁疾患として Baller-Gerold 症候群と RAPADILINO 症候群が知られている。ともに、RECQL4 が病因遺伝子である。Baller-Gerold 症候群は、狭頭症、橈骨欠損を特徴とするが、本邦で遺伝子異常を伴う Baller-Gerold 症候群の報告はなかった。今回、われわれは、比較的典型的な臨床症状を有する Baller-Gerold 症候群を経験し、RECQL4 遺伝子の大きな欠失を見出したので報告する。

B. C. 研究方法・結果

(1) 臨床的特徴

4歳6か月の男児。在胎41週3日、体重2092gにて出生。出生時身長42.8cm、頭囲31.3cm。出生後、呼吸障害と四肢の奇形があり、NICUに入院となった。酸素投与のみで呼吸状態は安定し、19日に退院。左股関節脱臼、左膝関節脱臼、両肘関節屈曲、両手関節過度外転、両拇指欠損、両橈骨欠損、両外反足、頭蓋骨離解を認めた(図1)。

図1 骨格の異常



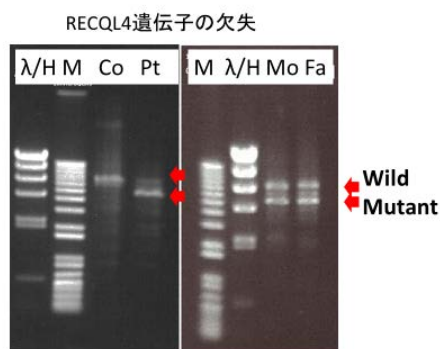
レントゲン写真にて橈骨の欠損と、股関節脱臼を認める。

4歳時の身長 84cm、体重 7.75kg と小柄な体型を認めた。骨格外症状として、全身の皮膚にカフェオレ斑多発。直径 1cm 以上の大きいものは 7 個程あり。V型外斜視あり。視力は良好、眼位のコントロールも良好であった。外陰部は小陰茎を認めた。顔貌は前額突出、鼻根部平坦、頭部の前後径短い、厚くて外向きの耳介、茶色で粗な毛髪を認めた。知的な発達 は正常範囲内であった。

橈骨欠損、頭蓋狭小、皮膚症状から Baller-Gerold 症候群が疑われたため、書面にて同意を取ったのち、RECQL4 遺伝子の解析を行った。

患児の RECQL4 遺伝子に 1614 塩基の欠失を homozygous に認めた(図 2)。両親はその欠失を heterozygous に有していた。

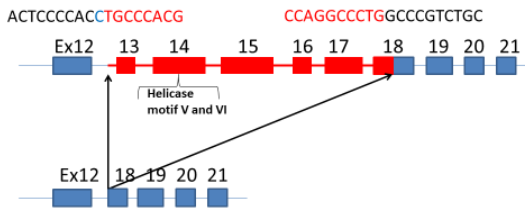
図 2



アガロース電気泳動による RECQL4 の欠失を示す。λ /H:Marker, M:Marker, Co:Control, Pt:Patient, Mo:Mother, Fa: Father

図 3

RECQL4遺伝子の欠失



この欠失はヘリカーゼモチーフの V, VI を含んでおり、RECQL4 のヘリカーゼ活性は、消失すると考えられた (図 3)。

D. 考察

今までの全国調査では、Baller-Gerold 症候群は 2 例報告されていた。橈骨欠損、狭頭症を示した兄弟例であったが RECQL4 遺伝子の解析は、同意得られず施行されていなかった。今回、典型的な臨床症状を呈した Baller-Gerold 症候群の RECQL4 遺伝子に大きな欠失を認めた。両親は heterozygous に同じ欠失を有していたが、血族結婚ではなかった。

世界で十数例の Baller-Gerold 症候群の遺伝子変異の報告があるが、本症例のような大きな欠失は報告されていない。Rothmund-Thomson 症候群、Baller-Gerold 症候群、RAPADILINO 症候群は、ともに RECQL4 が病因遺伝子であり、遺伝子変異と臨床症状の関連も報告されている。今後、さらに症例を蓄積することで、RECQL4 遺伝子異常症の病態が明らかになることが期待される。

E. 結論

本邦で初めて橈骨欠損、狭頭症を有する Baller-Gerold 症候群に RECQL4 遺伝子の大きな欠失を認めた

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Takagi M, Yoshida M, Nemoto Y, Tamaichi H, Tsuchida R, Seki M, Uryu K, Nishii R, Miyamoto S, Saito M, Hanada R, Kaneko H, Miyano S, Kataoka K, Yoshida K, Ohira M, Hayashi Y, Nakagawara A, Ogawa S, Mizutani S, Takita J. :

Loss of DNA Damage Response in Neuroblastoma and Utility of a PARP Inhibitor.

J Natl Cancer Inst. 109(11), 2017

2) Ando S, Funato M, Ohuchi K, Kameyama T, Inagaki S, Seki J, Kawase C, Tsuruma K, Shimazawa M, Kaneko H, Hara H. :

Edaravone is a candidate agent for spinal muscular atrophy: In vitro analysis using a human induced

pluripotent stem cells-derived disease model.

Eur J Pharmacol. 814:161-168. 2017

3) Kaneko H, Izumi R, Oda H, Ohara O, Sameshima K, Ohnishi H, Fukao T, Funato M.:

Nationwide survey of Baller-Gerold syndrome in Japanese population.

Mol Med Rep. 15(5):3222-3224. 2017

2. 学会発表

1) Ohuchi K, Kawase C, Funato M, Seki J, Ikawa Y, Yachie A, Hara H, Kaneko H: Establishment of in vitro Bloom syndrome model using BS-iPSC. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018. Chiba. 17, Feb. 2018

2) Kaneko H, Funato M.: Rothmund-Thomson syndrome and Baller-Gerold syndrome in Japan. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018. Chiba. 17, Feb. 2018

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

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
Takagi M, Yoshida M, Nemoto Y, Tamaichi H, Tsuchida R, Seki M, Uryu K, Nishii R, Miyamoto S, Saito M, Hanada R, Kaneko H, Miyano S, Kataoka K, Yoshida K, Ohira M, Hayashi Y, Nakagawara A, Ogawa S, Mizutani S, Takita J	Loss of DNA Damage Response in Neuroblastoma and Utility of a PARP Inhibitor.	J Natl Cancer Inst.	109(11),		2017
Ando S, Funato M, Ohuchi K, Kameyama T, Inagaki S, Seki J, Kawase C, Tsuruma K, Shimazawa M, Kaneko H, Hara H.	Edaravone is a candidate agent for spinal muscular atrophy: In vitro analysis using a human induced pluripotent stem cells-derived disease model.	Eur J Pharmacol.	814	161-168	2017
Kaneko H, Izumi R, Oda H, Ohara O, Sameshima K, Ohnishi H, Fukukao T, Funato M.	Nationwide survey of Baller-Gerold syndrome in Japanese population.	Mol Med Rep	15(5)	3222-3224	2017

研究要旨

ウェルナー症候群は結合組織の代謝異常があり難治性皮膚潰瘍が出現しやすい。ウェルナー症候群の難治性皮膚潰瘍における感染症治療の目標を定め、感染徴候の早期発見と治療により皮膚潰瘍病変の増悪を最小限に留めることについてガイドラインを通じて啓蒙する。

A. 研究目的

ウェルナー症候群は結合組織の代謝異常があり、皮下組織の萎縮、血流の低下、線維芽細胞の活性低下などを認めるため難治性皮膚潰瘍が出現しやすい。さらに2型糖尿病の合併もみられるため、潰瘍部における皮膚・軟部組織感染症および骨髄炎を起こしやすい。一般的には糖尿病患者に見られるものより重篤な場合が多く、保存的な治療ができずに外科的に感染部位を切除するリスクが高い。ウェルナー症候群の難治性皮膚潰瘍における感染症治療の目標は、感染徴候の早期発見と治療により皮膚潰瘍病変の増悪を最小限に留めることだと考えられる。本研究の目的は既存の文献と当院における症例を参考にして皮膚潰瘍における感染症の予防と治療を行うガイドラインの作成および症例をまとめて皮膚潰瘍感染症の実態を報告することにある。

B. 研究方法

既報の文献をあたり、ウェルナー症候群の皮膚潰瘍感染症における微生物学的な特徴と治療に関する知見をまとめる。さらに千葉大学病院においてはウェルナー症候群の患者が全国より集まっていることもあり、皮膚潰瘍部の感染症にて入院される患者もいることから後ろ向き観察研究により微生物学的特徴や予後を報告、また予後に関するリスク因子などを推測する。

C. 研究結果

ウェルナー症候群の患者の症例報告や皮膚潰瘍治療の文献は少ないことがわかった。ウェルナー症候群の皮膚潰瘍は糖尿病足病変における感染症とほぼ同一の治療方針にて治療を進められているが、糖尿病足病

変と比較して皮膚組織の代謝異常などのため潰瘍そのものの改善が遅く、抗菌薬による治療が長引いてしまう傾向にある。また皮膚潰瘍部における骨露出も多く見られ、糖尿病足病変における骨髄炎と同じ診断過程及び治療方針を取ることが推奨されることがわかったため、これらをガイドラインに記載した。予後は糖尿病性足病変の感染よりも不良であり、しばしば肢切断にまで至る。千葉大学病院におけるウェルナー症候群の患者における皮膚潰瘍病変の微生物学的特徴は現在投稿準備中である。

D. 考察

ウェルナー症候群における皮膚潰瘍病変が感染した場合の治療方針は糖尿病性足病変の感染に準じた形で診断、治療方針を決定するのが推奨されるが、皮膚の代謝異常などのため、予後は不良であり、肢切断のリスクが高い。早期および適切な治療による感染コントロールが望まれるが、予後の改善につながるかは今後のコホートで研究すべきである。

E. 結論

ウェルナー症候群における皮膚潰瘍の感染症は糖尿病性足病変の感染症に準じた診断、治療を行う。しかしながら予後は不良であり、肢切断のリスクが高いため、早期および適切な治療による感染コントロールが望まれる。

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

研究分担者 竹本 稔 千葉大学大学院医学研究院
細胞治療内科学 特任教授

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して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を明らかにした。

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3つのクリニカルクエスション(CQ)を挙げ、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ことを本研究の目的とした。

B. 研究方法

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

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。

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も膵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⁾、DPP4V 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の効果も期待される。さらに効果的な食事・運動療法の確立が必要である。

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. 論文発表
- 1: 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. doi: 10.1038/s41514-018-0021-7. eCollection 2018. PubMed PMID: 29449960; PubMed Central PMCID: PMC5809414.
- 2 Sato-Kawano N, Takemoto M, Okabe E, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. The clinical

characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Hum Genet.* 2017;62:1031-1035. doi:10.1038/jhg.2017.90. Epub 2017 Sep 7. PubMed PMID: 28878338.

3: Yamaga M, Takemoto M, Shoji M, Sakamoto K, Yamamoto M, Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, Kobayashi K, Yokote K. Werner syndrome: a model for sarcopenia due to accelerated aging. *Aging (Albany NY).* 2017;9:1738-1744. doi:10.18632/aging.101265. PubMed PMID: 28738022; PubMed Central PMCID: PMC5559172.

4: Mori S, Zhou H, Yamaga M, Takemoto M, Yokote K. Femoral osteoporosis is more common than lumbar osteoporosis in patients with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17:854-856. doi: 10.1111/ggi.12960. PubMed PMID: 28508498.

5: Yamaga M, Takemoto M, Takada-Watanabe A, Koizumi N, Kitamoto T, Sakamoto K, Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, Yokote K. Recent Trends in WRN Gene Mutation Patterns in Individuals with Werner Syndrome. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65:1853-1856. doi: 10.1111/jgs.14906. Epub 2017 Apr 10. PubMed PMID: 28394436.

2. 学会発表

- 1) 川野奈々江, 井原健二, 小崎里華, 松尾宗明, 竹本稔, 横手幸太郎 : Hutchinson-Gilford Progeria 症候群の全国調査. 第 120 回日本小児科学会学術集会. 2017. 4. 14. 東京.
- 2) Kawano N, Takemoto M, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome. 第 62 回日本人類遺伝学会学術集会. 2017. 11. 16. 神戸
- 3) Kawano N, Takemoto M, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. Hutchinson-Gilford progeria syndrome; national Japanese

survey and analysis of Asian patients. 第 40 回日本小児遺伝学会学術集会. 2018. 1. 13. 東京.

- 4) Kawano N, Takemoto M, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. Established of a care system aimed at improving QOL of Patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome in Japan. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018. 16-18 February, 2018, Chiba, Japan
- 5) Takemoto M, Kubota Y, Mori S, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K. Revision of the management guideline for Werner syndrome International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018. 16-18 February, 2018, Chiba, Japan
- 6)

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

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

ウェルナー症候群の皮膚科的治療に関する研究

研究分担者 茂木 精一郎 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 准教授

研究要旨 ウェルナー症候群の皮膚潰瘍はアキレス腱部、足関節、肘関節、足底部など圧のかかりやすい部位に生じた鶏眼や胼胝腫、外傷から発生することが多く、健常人の創傷治癒と比べて難治である。ウェルナー症候群の皮膚潰瘍が難治である原因としては、皮膚の菲薄化、硬化、脂肪組織の減少、血流不全、石灰化、骨関節変形による過剰圧迫など多因子が関与する。治療としては、潰瘍周囲の角質増生に対しては角質軟化剤の外用を行う。潰瘍の治療は通常の潰瘍の治療と同様であるが、感染・壊死組織を伴う場合は、生理食塩水や微温湯で洗浄ないし消毒薬で消毒後、壊死組織に対し、できるだけメスやハサミを用いて外科的デブリードマンを行う。また、創部の水分コントロールに注意しながら壊死組織の軟化・融解を促進する外用薬を併用する。感染もなく壊死組織が除去された創部には、肉芽形成促進外用薬を使用する。また、創部の湿潤環境を保持するためのドレッシング材も有効である。保存的治療で改善が見られない場合、外科的療法を考慮する。

A. 研究目的

ウェルナー症候群の患者は皮膚潰瘍が生じやすく、治癒しにくいという特徴がある。特に足底の荷重部位に生じることが多い。原因として、やせによる脂肪組織の減少、皮膚硬化、血流障害、持続圧迫などによる創傷治癒能力の低下など様々な要因が考えられる。治療としては保存的治療と外科的治療が行われるが、今回はウェルナー症候群の皮膚潰瘍の特徴と皮膚科的（保存的）治療法に関するガイドラインを作成した。

B. 研究方法

(1) 作成方法

1996年から2016年にPubMedに報告されたウェルナー症候群の皮膚潰瘍の治療例に関する論文、文献（reviewや症例報告）を検索し、本疾患の疫学、臨床症状、組織所見などを参考にして本邦におけるウェルナー症候群の皮膚潰瘍の皮膚科的保存治療のガイドライン作成を行った。本研究は過去の報告、文献を参考にして行ったため、患者情報は匿名化されており、倫理上の問題は生じない。

C. 研究結果

Q1. ウェルナー症候群の皮膚潰瘍が生じやすく、難治である原因は？

A1. 血流障害、皮膚硬化、脂肪組織の減少、骨変形による持続圧迫。石灰沈着などによって皮膚潰瘍が発生しやすく、創傷治癒が遅延する。

ウェルナー症候群の皮膚潰瘍の成因は多因子であるが、結合組織成分の代謝異常が関連しているといわれている¹⁾。その他、体幹の割に四肢が細くやせているため四肢末端への荷重負荷が大きいこと、外反母趾や扁平足などの骨関節変形、足底の限局性角化病変や皮下石灰化による皮膚結合組織への物理的圧迫、皮膚の菲薄化、皮膚硬化、脂肪組織の減少、線維芽細胞分裂能低下による創傷治癒の遅延、糖尿病の合併や動脈硬化性病変に伴う血行障害が重なるためと考えられている²⁾。

好発部位はアキレス腱部、足関節、肘関節、足底部など圧のかかりやすい部位に多くみられる³⁾。また鶏眼や胼胝腫、外傷が前駆症状となることがある。潰瘍好発部位の皮膚は萎縮し皮下脂肪織が減少しているため、潰瘍を形成すると容易に腱や骨が突出する²⁾。WS の患者には腫瘍の発生が多く、有棘細胞癌や悪性黒色腫による難治性皮膚潰瘍の可能性も念頭において、疑わしい場合は皮膚科専門医へ相談することが望ましい。特にウェルナー症候群患者では足底に好発する末端黒子型悪性黒色腫の発生頻度が高いことが知られており注意を要する⁴⁾。

Q2. ウェルナー症候群における皮膚潰瘍の治療方針は？

A2. 糖尿病などの治療も並行しながら、治癒を妨げている原因除去に役立つ外用薬や、治癒過程を促進する外用薬やドレッシング材を選択して保存的治療を行う。

WS の潰瘍は Q1 で示した様々な成因が関与していることもあり難治である。外用薬やドレッシング材などでの保存的治療をまず行うが、糖尿病のコントロールなど全身的治療も並行して行う必要がある。また、潰瘍周囲の角質増生に対してはサリチル酸ワセリンや尿素軟膏などの角質軟化剤の外用を行う。角質軟化剤による鶏眼や胼胝腫の治療を行うことは皮膚潰瘍の発生予防にもつながるため重要である。保存的治療で改善が見られない場合、外科的療法を考慮する。

本症の潰瘍は慢性皮膚創傷である。慢性皮膚創傷では、各種サイトカインによる炎症の遷延化と、壊死組織タンパクを融解させる役割をもつプロテアーゼの活性が上昇することにより、組織の足場になる細胞外基質も融解し、組織の再構築ができない状態にある⁵⁾。また、滲出液中の分子の組成バランスが崩れることにより、組織再構築を担う細胞の分裂能が低下している⁵⁾。慢性創傷の創傷治癒過程を促進するためには、治癒を妨げている原因除去に役立つ外用薬や、治癒過程を促進する外用薬やドレッシング材を選択して使用する必要がある⁶⁾。

Q3. 感染・壊死組織を伴う皮膚潰瘍の治療法は？

A3. 外科的デブリドマンによる壊死物質の除去と壊死物質除去作用・抗菌作用を持つ外用剤を選択する。

生理食塩水や微温湯で洗浄後、壊死組織に対し、できるだけメスやハサミを用いて外科的デブリードマ

ンを行う。感染に移行しつつある状態や感染が成立した状態では、ポビドンヨード、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンザルコニウムによる消毒を行い感染を抑える⁶⁾。デブリードマンが困難な場合はカデックス軟膏[®]、イソジンゲル[®]、ブロメライン軟膏[®]などの壊死組織除去剤による化学的デブリードマンをおこなう。また水分を多く含むゲーベンクリーム[®]は壊死組織の軟化・融解を促進するとされており、滲出液の少ない創部で有効である。感染や強い炎症により創部の滲出液が多い場合は、滲出液吸収効果を持つカデックス軟膏[®]やユーパスタ[®]コーワが有効である。また、感染や壊死組織を伴う潰瘍は、閉塞することにより感染が悪化するため、ドレッシング材（閉鎖性ドレッシング）は行わない方がよく、抗菌作用を有した外用剤を中心に治療すべきである⁶⁾。

Q4. 感染・壊死組織を伴わない皮膚潰瘍の治療法は？

A4. 肉芽形成促進薬や上皮化形成促進作用をもつ外用剤や湿潤環境を保持するためのドレッシング材を用いる。

感染もなく壊死組織が除去された創部は、通常肉芽が形成されるが、本症の潰瘍はなかなか肉芽が形成されないことが多い。そのため、生理食塩水や微温湯で洗浄後、オルセノン軟膏[®]やプロスタグランディン軟膏[®]、リフラップ軟膏[®]などの肉芽形成促進薬を使用する。塩基性線維芽細胞増殖因子（フィブラスプレー[®]）も有効ではあるが、WSの皮膚潰瘍は悪性腫瘍を合併することも多いため、注意が必要である。

潰瘍部が良好な肉芽で充填されると、上皮化が生じてくる。プロスタグランディン軟膏[®]やアクトシン軟膏[®]などの上皮形成促進作用を持つ薬剤を使用する。この時期は創部の湿潤環境を保持するためのドレッシング材も有効である。滲出液の少ない場合はハイドロコロイドを、滲出液の多い場合はアルギン酸塩（ソープサン[®]）、キチン（ベスキチン[®]）、ハイドロファイバー（アクアセル[®]）、ハイドロポリマー（ティエール[®]）、ポリウレタンフォーム（ハイドロサイト[®]）などを使用することが薦められる⁶⁾。近年、エンドセリン受容体拮抗薬が難治性潰瘍に有効した一例が報告されている⁷⁾。

Q5. その他の治療法は？

A5. 保存的治療で改善が見られない場合は、人工真皮貼付や皮弁形成などの外科的治療を考慮する。

一般的な創傷・褥瘡治療で用いられる高圧酸素療法や陰圧閉鎖療法も創傷治癒を促進させる可能性をもつ。外科的治療については、植皮術では治癒させることが困難な場合が多く、人工真皮貼付⁸⁾や皮弁形成^{9,10)}などの方が有用であることが多い。また線維芽細胞の分裂能の低下などから、デブリードマンにより潰瘍が拡大する可能性のあることも念頭に置く必要がある⁸⁾。

D. 考察

ウェルナー症候群の皮膚潰瘍はアキレス腱部、足関節、肘関節、足底部など圧のかかりやすい部位に生じた鶏眼や胼胝腫、外傷から発生することが多く、健常人の創傷治癒と比べて難治である。ウェルナー

症候群の皮膚潰瘍が難治である原因としては、皮膚の菲薄化、硬化、脂肪組織の減少、血流不全、石灰化、骨関節変形による過剰圧迫など多因子が関与する。治療としては、潰瘍周囲の角質増生に対しては角質軟化剤の外用を行う。潰瘍の治療は通常の潰瘍の治療と同様であるが、感染・壊死組織を伴う場合は、生理食塩水や微温湯で洗浄ないし消毒薬で消毒後、壊死組織に対し、できるだけメスやハサミを用いて外科的デブリードマンを行う。また、創部の水分コントロールに注意しながら壊死組織の軟化・融解を促進する外用薬を併用する。感染もなく壊死組織が除去された創部には、肉芽形成促進外用薬を使用する。また、創部の湿潤環境を保持するためのドレッシング材も有効である。保存的治療で改善が見られない場合、外科的療法を考慮する。

参考文献

- 1) 簗持 淳. Werner 症候群と結合組織. 皮膚臨床. 1996; 38: 1529-1536.
- 2) 伴野朋裕. ウェルナー症候群. 皮膚臨床. 2000; 42(10)特: 40 ; 1512-1513.
- 3) 後藤 眞. ウェルナー症候群. 皮膚臨床. 1997; 39(7)特: 37 ; 1095-1102.
- 4) Lauper JM, Krause A, Vaughan TL, Monnat RJ Jr. Spectrum and risk of neoplasia in Werner syndrome: a systematic review. PLoS One. 2013; 8: e59709.
- 5) 大浦紀彦, 波利井清紀. 慢性創傷. 治療. 2009; 91: 237-242.
- 6) 井上雄二, 金子 栄, 加納宏行 他. 創傷・褥瘡・熱傷ガイドラインー1 : 創傷一般ガイドライン. 日皮会誌. 2017; 127(8): 1659-1687.
- 7) Noda S, Asano Y, Masuda S, et al. Bosentan: a novel therapy for leg ulcers in Werner syndrome. J Am Acad Dermatol. 2011; 65: e54-55.
- 8) 沼田 剛, 船坂陽子, 永井 宏 他. 人工真皮を用いて治療した Werner 症候群の 1 例. 皮膚臨床. 1998; 40(11): 1703-1705.
- 9) 寺師浩人, 石井義輝, 村上 勇 他. Werner 症候群のアキレス腱部難治性潰瘍の治療経験. 皮膚臨床. 1994; 36(6): 749-751.
- 10) 田井野 仁, 矢島弘嗣, 辰巳英章 他. Werner 症候群に生じたアキレス腱部皮膚潰瘍に対する治療経験. 中部整災誌. 2002; 45: 1005-1006.

E. 結論

ウェルナー症候群の皮膚潰瘍の治療例に関する論文、文献（review や症例報告）を参考にして本邦におけるウェルナー症候群の皮膚潰瘍の皮膚科的保存治療のガイドライン作成を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表

1) Sei-ichiro Motegi,

Skin ulcer and its prevention.

International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018, 2018.2.16-18, Chiba

2) Sei-ichiro Motegi, Osamu Ishikawa

Japanese case of atypical progeroid syndrome/atypical Werner syndrome with heterozygous LMNA mutation:

Increased susceptibility to oxidative stress-and ultraviolet A-induced apoptosis in fibroblasts

International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018, 2018.2.16-18, Chiba

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

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

ウェルナー症候群のアキレス腱石灰化

研究分担者 谷口 晃 奈良県立医科大学 整形外科学教室 講師

研究要旨 ウェルナー症候群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¹⁾。関節包や腱付着部の石灰化は手、手関節、足、膝及び肘に多発性にみとめられることもある²⁾。アキレス腱に石灰化が生じることもあり³⁾、広範囲で特徴的な形状の石灰化を認めることがある⁴⁾。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⁵⁾、近年では85.3%に認められたとする報告がある⁶⁾。ウェルナー症候群患者の皮膚組織の線維芽細胞では磷酸の取り込みに関与する Na-Pi cotransporter (Pit-1) が上昇している⁶⁾

CQ1. ウェルナー症候群患者のアキレス腱石灰化は非ウェルナー症候群患者のアキレス腱石灰化と異なるか。

A1. ウェルナー症候群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。この石灰化は非ウェルナー症候群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⁷⁾。

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⁸⁾⁹⁾や、アキレス腱断裂の術後に認められたという報告¹⁰⁾が散見される。ウェルナー症候群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。この石灰化は非ウェルナー症候群患者の石灰化とは明らかに異なっている。

CQ2. 単純 Xp におけるアキレス腱の石灰化はウェルナー症候群の診断に有用か。

A2. ウェルナー症候群患者におけるアキレス腱石灰化の出現頻度は非ウェルナー症候群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ウェルナー症候群の診断基準に組み入れることは有用である。

ウェルナー症候群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ウェルナー症候群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ウェルナー症候群症例

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ウェルナー症候群患者 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。

ウェルナー症候群患者におけるアキレス腱石灰化の出現頻度は非ウェルナー症候群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ウェルナー症候群の診断基準に組み入れることは有用である。

まとめ

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ウェルナー症候群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。

文献

1. Laroche M, Ricq G, Cantagrel A, et al. Bone and joint involvement in adults with Werner's syndrome. Rev Rhum Engl Ed. 1997; 64: 843-846.
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: 885-888.
4. Leone A, Costantini AM, Brigida R, et al. Soft-tissue mineralization in Werner syndrome. Skeletal Radiol. 2005; 34: 47-51.
- 5 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.
6. Honjo S, Yokote K, Fujimoto M, et al. Clinical outcome and mechanism of soft tissue calcification in Werner syndrome. Rejuvenation Res. 2008; 11: 809-819.
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: 576-583.
8. Courville XF, Coe MP, Hecht PJ. Current concepts review: noninsertional Achilles tendinopathy. Foot Ankle Int. 2009; 30: 1132-1142.

9. Irwin TA. Current concepts review: insertional achilles tendinopathy. Foot Ankle Int. 2010; 31: 933-939.

10. Kraus R, Stahl JP, Meyer C, et al. Frequency and effects of intratendinous and peritendinous calcifications after open Achilles tendon repair. Foot Ankle Int. 2004; 25: 827-832.



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)

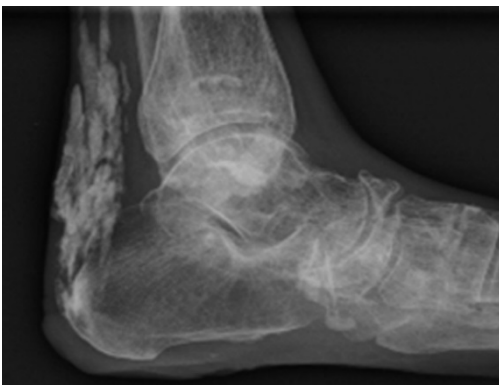


図 3. アキレス腱の停止部に広範囲に火焰様の石灰化が存在する。(火焰様石灰化)

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Yokote K, Chanprasert S, Lee L, Eirich K, Takemoto M, Watanabe A, Koizumi N, Lessel D, Mori T, Hisama FM, Ladd PD,	Mutation Spectrum, Patient Registries, and Translational Prospects.	Hum Mutat	38	7-15	2017
Nakagami H, Sugimoto K, Ishikawa T, Fujimoto T, Yamaoka T, Hayashi M, Kiyohara E, Ando H, Terabe Y, Takami Y, Y	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	13	4:2	2018
Sato-Kawano N, Takemoto M, Okabe E, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Iharaka K.	The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome	J Hum Gene	62	1031-1035	2017
Yamaga M, Takemoto M, Shoji M, Sakamoto K, Yamamoto M, Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, Kobayashi K, Yokote K.	Werner syndrome: a model for sarcopenia due to accelerated aging.	Aging (Albany NY)	9	1738-1744	2017
Mori S, Zhou H, Yamaga M, Takemoto M, Yokote K.	Femoral osteoporosis is more common than lumbar osteoporosis in patients with Werner syndrome	Geriatr Gerontol Int	17	854-856	2017
Yamaga M, Takemoto M, Takada-Watanabe A, Koizumi N, Kitamoto T, Sakamoto K, Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa	Recent Trends in Werner Gene Mutation Patterns in Individuals with Werner Syndrome	J Am Geriatr Soc	65	1853-1856	2017