

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）

早老症の医療水準や QOL 向上を目指す集学的研究

平成30年～令和2年度 総合研究報告書

研究代表者 横手 幸太郎

令和3（2021）年 5月

## 目 次

### I. 総合研究報告

早老症の医療水準やQOL向上を目指す集学的研究

代表研究者 横手 幸太郎

(資料1) Management guideline for Werner syndrome 2020

(資料2) Fibroblasts from different body parts exhibit distinct phenotypes in adult progeria Werner syndrome

(資料3) Time gap between the onset and diagnosis in Werner syndrome: a nationwide survey and the 2020 registry in Japan

### II. 分担研究報告

1. ウェルナー症候群：診療の質および患者QOL向上を目指した研究

分担研究者 竹本 稔

分担研究者 葛谷 雅文

分担研究者 中神 啓徳

分担研究者 窪田 吉孝

分担研究者 茂木 精一郎

分担研究者 谷口 俊文

分担研究者 谷口 晃

分担研究者 忍足 俊幸

(資料1) ウェルナー症候群パンフレット

2. ハッチンソン・ギルフォード症候群: 指定難病の承認と国内向け疾患啓発の取り組み

分担研究者 井原 健二

分担研究者 松尾 宗明

分担研究者 小崎 里華

(資料1) (臨床調査個人票)ハッチンソン・ギルフォード症候群

(資料2) プロジェリアハンドブック(日本語版) 1

(資料3) ハッチンソン・ギルフォード症候群ホームページ

(資料4) HGPSホームページ

(資料5) GRJ HGPS

3. ロスムンド・トムソン症候群の全国実態調査

分担研究者 金子 英雄

4. 研究成果の刊行に関する一覧表

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
総合研究報告書

早老症の医療水準や QOL 向上を目指す集学的研究

横手幸太郎 千葉大学大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学 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 700～2000 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。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、平成 29 年度には診療ガイドライン、重症度分類を改訂した。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され、平成 29 年度には世界初の HGPS 診断基準が作成された。

本研究は①WS 診療ガイドラインの普及啓蒙、②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、③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）、④HGPS の診療ガイドライン作成、⑤ WS、HGPS の早期診断の実現と小児成人期移行医療（トランジッション）の推進を行う。本研究班では、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」の予後改善を目指す。

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）、Hutchinson-Gilford Progeria 症候群（以下 HGPS と略）や Rothmund-Thomson 症候群（以下 RTS 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 歳半ばで死亡し、国内推定患者数は約 700～2,000 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診断基準改

訂と世界初の WS 診療ガイドラインが作成され、平成 26 年度、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。平成 29 年度には診療ガイドライン、重症度分類を改訂し、令和 2 年には診療ガイドラインを英文誌に公表した。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小児疾患であり、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され、平成 29 年度には世界初の HGPS 診断基準が作成され、令和元年 4 月指定難病

に指定された。RTS は特徴的な皮膚所見が乳児期から認められ骨格異常や癌腫を合併する。平成 30 年に施行した全国調査により 10 名の患者を同定し、診断基準を改定した。さらに早老症の実態を明らかにすべく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てきた。これらの研究を推進し、早老症の医療水準や患者 QOL 向上に貢献することを本研究の目的とする。

## B. 研究方法

**WS研究：**①都道府県難病診療連携拠点病院を中心とした、難病医療支援センター、関連学会やナショナルセンター等と連携して診断基準や診療ガイドラインを啓蒙普及する。②関連学会において改訂版 重症度分類の承認を得る、③WS の早期診断のための情報を収集するとともに、小児科と内科の連携により小児成人期以降医療の体制を整える。④早老症レジストリーと協力して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）」「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」を支援する。

**HGPS研究：**①診療ガイドラインの作成へ向け、エビデンス収集を開始する。②関連学会において重症度分類の承認を得る、③患者・家族会の設立を支援する。④小児科と内科の連携により小児成人期以降医療の体制を整える。

**その他の早老症：**①RTS の我が国における現状把握のための全国研究を行う。②RTS の全国疫学調査の結果をもとに診断基準を改定する。

## C. 研究結果

**WS 研究：**2012 年に発表した日本語版の診療ガイドラインに 1996 年から 2020 年までの臨床論文のシステマティックレビューや最新の治療経験を加えて、1. 脂質異常症、脂肪肝 2. サルコペニア 3. 糖尿病 4. 骨粗鬆症 5. 感染症 6. 皮膚潰瘍（皮膚科治療） 7. 下肢潰瘍（形成外科治療） 8. アキレス腱の石灰化の項目に関してより実臨床に即した診療ガイドライン（management guideline 2020）を作成し英文で発表した。この診療ガイドラインを用いることにより、日本国内のみならず世界中の WS の治療が標準化され、患者の生命予後や QOL 向上に寄与することを期待したい。さらに、「ウェルナー症候群ハンドブック～ウェルナー症候群の皆さんと家族、医療者のためのガイド～」を作成し、1. ウェルナー症候群とは、2. 生活で気をつけること、3. 糖尿病、4. 脂質異常症、5. 感染症、7. 目の病気、8. サルコペニアと骨粗しょう症、9. 足の潰瘍（治りにくいキズ）、10. 腫瘍の 10 項目に関して平易な言葉で解説した。（分担研究 葛谷、竹本、谷口（俊）、茂木、忍足、谷口（晃））。

**HGPS 研究：**平成 24～29 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 症例について全国調査とアジアにおける古典型 HGPS の臨床像をもとに 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。さらに指定難病登録のため厚生労働省難病対策課の指示により臨床調査個人票の策定など事務手続きをすすめ、2019 年 5 月に指定難病に告示された。2019 年夏から適用が開始されたとともに、HGPS の診断に不可欠な LMNA 遺伝子検査は公益財団法人かずさ DNA 研究所が受託し保険外検査としての運用が始まった。このように検査法と診断基

準が整備されたことを受け、2020年（令和2年）度診療報酬改定において LMNA 遺伝子検査が保険診療の遺伝学的検査（5,000点）に追加された。さらにまた HGPS 患者家族と専門研究者・臨床医を結び付ける国際的 NPO 法人である Progeria Research Foundation (PRF) が発行する患者向けハンドブック（The Progeria Handbook 2nd Edition）の日本語訳（プロジェリアハンドブック第2版）を作成し、PRF に提供しホームページに公開された。これまでの診療情報を統合し、広く日本社会に発信するため日本語のホームページを作成し令和3年1月に公開した。さらに GeneReviews 日本語版に疾患情報を日本語で公開した。（分担研究 井原、小崎、松尾）。

**その他の早老症：**全国の小児科専門医研修施設、日本皮膚科学会認定研修施設に一次調査を送付し、回答のあった確定例・疑い例8例を臨床的に RTS と考え二次調査を行った。記載のない1例除き、7例に多型皮膚萎縮症、眉毛睫毛の異常の皮膚症状認めた。骨症状は3例で認めた。骨肉腫で2例が死亡していた。白内障は2例に認められた。発達遅滞は4例に認め比較的頻度が高かった。RECQL4 遺伝子は7例に検索されていたが、異常があったのは2例のみであった。重症度は、死亡から無症状まで幅広く分布していた。以上より、本邦における RTS の実態が明らかになった。RECQL4 遺伝子異常の存在しない症例も多く、新規病因遺伝子の探索並びに、診断基準の検討が必要であると考えられた。（分担研究 金子）。

#### D. 考察

ほぼ研究計画に沿って研究が行われた。本研究組織は、全国各地域の大学や国立研究センターに在籍する分担研究者と研究協力者によって構成される。これらのメンバーが WS、HGPS、RTS の症例集積を継続的に実施し、主要なエビデンス

を収集、相互に協調しつつ診断基準や診療ガイドラインの作成・改訂や重症度分類の作成、検証が行われた。また、臨床研究中核病院である千葉大学医学部附属病院の臨床試験部に設置された「早老症レジストリー」事務局において症例の登録とフォローアップが継続進行中であり今後、長期的に臨床経過が詳細に観察され、現代の早老症患者の自然史が明らかになることが期待される。さらに本研究の成果（症例情報）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（研究開発代表者））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（研究開発分担者））の研究推進を継続支援してきた。

とくに HGPS、WS は患者・家族用の資材が作成され、患者の日常生活における QOL 向上に貢献するものと思われる。今後も公開講座などを通じて国民へ啓発活動を行ってゆき、最終的に、小児から成人までの「早老症」の予後改善を目指してゆきたい。

#### F. 研究発表

1. Matsumoto N, Ohta Y, Deguchi K, Kishida M, Sato K, Shang J, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Watanabe A, Yokote K, Takemoto M, Oshima J, Abe K. Characteristic Clinical Features of Werner Syndrome with a Novel Compound Heterozygous WRN Mutation c.1720+1G>A Plus c.3139-1G>C. Intern Med. 2019 Apr 1;58(7):1033-1036.
2. Maezawa Y, Kato H, Takemoto M,

- Watanabe A, Koshizaka M, Ishikawa T, Sargolzaeiaval F, Kuzuya M, Wakabayashi H, Kusaka T, Yokote K, Oshima J. Biallelic WRN Mutations in Newly Identified Japanese Werner Syndrome Patients. *Mol Syndromol*. 2018 Jul;9(4):214-218.
3. Nakagami H, Sugimoto K, Ishikawa T, Fujimoto T, Yamaoka T, Hayashi M, Kiyohara E, Ando H, Terabe Y, Takami Y, Yamamoto K, Takeya Y, Takemoto M, Koshizaka M, Ebihara T, Nakamura A, Nishikawa M, Yao XJ, Hanaoka H, Katayama I, Yokote K, Rakugi H. Physician-initiated clinical study of limb ulcers treated with a functional peptide, SR-0379: from discovery to a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *NPJ Aging Mech Dis*. 2018 Feb 13;4:2.
  4. Matsumoto N, Ohta Y, Deguchi K, Kishida M, Sato K, Shang J, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Watanabe A, Yokote K, Takemoto M, Oshima J, Abe K. (2019) Characteristic clinical features of Werner syndrome with a novel compound heterozygous WRN mutation c.1720+1G>A Plus c.3139-1G>C. *Intern Med*. 2019 Apr 1;58(7):1033-1036. doi: 10.2169/internalmedicine.1816-18.
  5. Fang EF, Hou Y, Lautrup S, Jensen MB, Yang B, SenGupta T, Caponio D, Khezri R, Demarest TG, Aman Y, Figueroa D, Morevati M, Lee HJ, Kato H, Kassahun H, Lee JH, Filippelli D, Okur MN, Mangerich A, Croteau DL, Maezawa Y, Lyssiotis CA, Tao J, Yokote K, Rusten TE, Mattson MP, Jasper H, Nilsen H, Bohr VA. (2019) NAD+ augmentation restores mitophagy and limits accelerated aging in Werner syndrome. *Nat Commun.*, 10(1):5284. doi: 10.1038/s41467-019-13172-8.
  6. Nakagami H, Sugimoto K, Ishikawa T, Koshizaka M, Fujimoto T, Kiyohara E, Hayashi M, Nakagawa Y, Ando H, Terabe Y, Takami Y, Yamamoto K, Takeya Y, Takemoto M, Ebihara T, Nakamura A, Nishikawa M, Yao XJ, Hanaoka H, Yokote K, Rakugi H. (2019) Investigator-initiated clinical study of a functional peptide, SR-0379, for limb ulcers of patients with Werner syndrome as a pilot study. *Geriatr Gerontol Int.*, 19(11):1118-1123. doi: 10.1111/ggi.13782.
  7. Fukaishi T, Minami I, Masuda S, Miyachi Y, Tsujimoto K, Izumiyama H, Hashimoto K, Yoshida M, Takahashi S, Kashimada K, Morio T, Kosaki K, Maezawa Y, Yokote K, Yoshimoto T, Yamada T. *Endocr J*. A case of generalized lipodystrophy-associated progeroid syndrome treated by leptin replacement with short and long-term monitoring of the metabolic and endocrine profiles. 2020 Feb 28;67(2):211-218. doi: 10.1507
  8. Kato H, Maezawa Y, Takayama N, Ouchi Y, Kaneko H, Kinoshita D, Takada-Watanabe A, Oshima M, Koshizaka M, Ogata H, Kubota Y, Mitsukawa N, Eto K, Iwama A, Yokote K. Fibroblasts from different body parts exhibit distinct phenotypes in adult progeria Werner syndrome. *Aging (Albany NY)*. 2021 Feb 24;13(4):4946-4961. doi:

- 10.18632/aging.202696.
9. Ishikawa T, Takemoto M, Akimoto Y, Takada-Watanabe A, Yan K, Sakamoto K, Maezawa Y, Suguro M, He L, Tryggvason K, Betsholtz C, Yokote K. A novel podocyte protein, R3h domain containing-like, inhibits TGF- $\beta$ -induced p38 MAPK and regulates the structure of podocytes and glomerular basement membrane. *J Mol Med (Berl)*. 2021 Feb 23. doi: 10.1007/s00109-021-02050-w.
  10. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989. doi:10.1056/NEJMoa2032183.
  11. Koshizaka M, Maezawa Y, Maeda Y, Shoji M, Kato H, Kaneko H, Ishikawa T, Kinoshita D, Kobayashi K, Kawashima J, Sekiguchi A, Motegi SI, Nakagami H, Yamada Y, Tsukamoto S, Taniguchi A, Sugimoto K, Shoda Y, Hashimoto K, Yoshimura T, Suzuki D, Kuzuya M, Takemoto M, Yokote K. Time gap between the onset and diagnosis in Werner syndrome: a nationwide survey and the 2020 registry in Japan. *Aging (Albany NY)*. 2020 Dec 29;12(24):24940-24956. doi: 10.18632/aging.202441.
  12. Taniguchi A, Tanaka Y, Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi SI, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Tsukamoto K, Mori S, Kuzuya M, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020 8. Calcification in tendons associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int*. 2021 Feb;21(2):163-165. doi: 10.1111/ggi.14084.
  13. Tsukamoto K, Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Kuzuya M, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020 1. Dyslipidemia and fatty liver associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int*. 2021 Feb;21(2):133-138. doi: 10.1111/ggi.14095.
  14. Kubota Y, Takemoto M, Taniguchi T, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020. 6. Skin ulcers associated with Werner syndrome: Prevention and non-surgical and surgical treatment. *Geriatr Gerontol Int*. 2021 Feb;21(2):153-159. doi: 10.1111/ggi.14096.
  15. Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Tsukamoto K, Mori S, Kuzuya M, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020. 3. Diabetes associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int*. 2021 Feb;21(2):142-145. doi:10.1111/ggi.14083.
  16. Kuzuya M, Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M,

- Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020. 2. Sarcopenia associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int.* 2021 Feb;21(2):139-141. doi:10.1111/ggi.14076.
17. Mori S, Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020. 4. Osteoporosis associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int.* 2021 Feb;21(2):146-149. doi: 10.1111/ggi.14078.
  18. Motegi SI, Takemoto M, Taniguchi T, Kubota Y, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020. 7. Skin ulcer associated with Werner syndrome: Dermatological treatment. *Geriatr Gerontol Int.* 2021 Feb;21(2):160-162. doi: 10.1111/ggi.14077.
  19. Taniguchi T, Takemoto M, Kubota Y, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020. 5. Infection associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int.* 2021 Feb;21(2):150-152. doi:10.1111/ggi.14073.
  20. Takemoto M, Yokote K. Preface to Management guideline for Werner syndrome 2020. *Geriatr Gerontol Int.* 2021 Feb;21(2):131-132. doi: 10.1111/ggi.14074.
  21. Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R, Takahashi S, Sakamoto K, Yokoh H, Baba Y, Ide S, Ide K, Ishikawa T, Onishi S, Kobayashi K, Takemoto M, Horikoshi T, Shimofusa R, Maezawa Y, Yokote K. Comparison of Visceral Fat Reduction by Ipragliflozin and Metformin in Elderly Type 2 Diabetes Patients: Sub-Analysis of a Randomized-Controlled Study. *Diabetes Ther.* 2021 Jan;12(1):183-196. doi:10.1007/s13300-020-00949-0.
  22. Yamashita S, Masuda D, Akishita M, Arai H, Asada Y, Dobashi K, Egashira K, Harada-Shiba M, Hirata K, Ishibashi S, Kajinami K, Kinoshita M, Kozaki K, Kuzuya M, Ogura M, Okamura T, Sato K, Shimano H, Tsukamoto K, Yokode M, Yokote K, Yoshida M. Guidelines on the Clinical Evaluation of Medicinal Products for Treatment of Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2020 Nov 1;27(11):1246-1254. doi: 10.5551/jat.CR004.
  23. Yamamoto R, Akasaki K, Horita M, Yonezawa M, Asakura H, Kanamori T, Maezawa Y, Koshizaka M, Yokote K, Kurita S. Evaluation of glucose tolerance and effect of dietary management on increased visceral fat in a patient with Werner syndrome. *Endocr J.* 2020 Dec 28;67(12):1239-1246. doi:10.1507/endocrj.EJ20-0304.
  24. Minamizuka T, Kobayashi J, Tada H, Miyashita K, Koshizaka M, Maezawa Y, Ono H, Yokote K. Detailed analysis of lipolytic enzymes in a Japanese woman of familial lipoprotein lipase deficiency -



Effects of pemafibrate treatment. Clin Chim Acta. 2020 Nov;510:216-219. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.031.

25. Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R, Maezawa Y, Sakamoto K, Uchida D, Nakamura S, Yamaga M, Yokoh H, Kobayashi A, Onishi S, Kobayashi K, Ogino J, Hashimoto N, Tokuyama H, Shimada F, Ohara E, Ishikawa T, Shoji M, Ide S, Ide K, Baba Y, Hattori A, Kitamoto T, Horikoshi T, Shimofusa R, Takahashi S, Nagashima K, Sato Y, Takemoto M, Newby LK, Yokote K: PRIME-V study group. Effects of ipragliflozin versus metformin in combination with sitagliptin on bone and muscle in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Subanalysis of a prospective, randomized, controlled study (PRIME-V study). J Diabetes Investig. 2021 Feb;12(2):200-206. doi: 10.1111/jdi.13340.
26. Ishibashi R, Takatsuna Y, Koshizaka M, Tatsumi T, Takahashi S, Nagashima K, Asaumi N, Arai M, Shimada F, Tachibana K, Watanabe Y, Ishikawa K, Hoshino A, Yamamoto K, Kubota-Taniai M, Mayama T, Yamamoto S, Yokote K. Safety and Efficacy of Ranibizumab and Luseogliflozin Combination Therapy in Patients with Diabetic Macular Edema: Protocol for a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. Diabetes Ther. 2020 Aug;11(8):1891-1905. doi: 10.1007/s13300-020-00854-6.
27. Yokote K, Niwa K, Hakoda T, Oh F, Kajimoto Y, Fukui T, Kim H, Noda Y,

Lundström T, Yajima T. Short-Term Efficacy (at 12 Weeks) and Long-Term Safety (up to 52 Weeks) of Omega-3 Free Fatty Acids (AZD0585) for the Treatment of Japanese Patients With Dyslipidemia - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study. Circ J. 2020 May 25;84(6):994-1003. doi:10.1253/circj.CJ-19-0358.

2. 学会発表

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（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ウェルナー症候群：

診療の質および患者 QOL 向上を目指した研究

研究分担者

竹本 稔 国際医療福祉大学医学部 糖尿病・代謝・内分泌内科 主任教授

葛谷雅文 名古屋大学・未来社会創造機構・教授

中神啓徳 大阪大学・医学系研究科・寄附講座教授

窪田吉孝 国立大学法人千葉大学・大学院医学研究院・准教授

茂木精一郎 群馬大学・大学院医学系研究科・教授

谷口俊文 国立大学法人千葉大学・医学部附属病院・講師

谷口 晃 奈良県立医科大学・医学部・准教授

忍足俊幸 国立大学法人千葉大学・大学院医学研究院・特任教授

**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）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 歳半ばで死亡し、国内推定患者数は約 700~2,000 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診断基準改訂と世界初の WS 診療ガイドラインが作成され、平成 26 年度、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。平成 29 年度には診療ガイドライン、重症度分類を改訂し、令和 2 年には診療ガイドラインを英文誌に公表した。さらに早老症の実態を明らかにすべく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てきた。本研究では 1. 診療ガイドラインの改定を行い、日本語版と英語版を作成し、英語版に関しては英文雑誌に掲載した。2. 患者用リーフレットを作成した。これらの試みにより WS の診療の質および患者 QOL 向上に貢献してゆきたい。

## A. 研究目的

早老症あるいは早期老化症候群 (progeroid syndrome、premature aging syndromes) では暦年齢に比較して加齢現象が促進して観察される。特定の早老徴候が特定の臓器に誇張された形で観察されることより、部分的早老症候群 (segmental progeroid syndrome) とも呼ばれる。代表的な疾患としてウェルナー症候群（以下 WS と略）や Hutchinson-Gilford 症候群が挙げられる。それぞれ原因遺伝子は同定されているが、早老機序は必ずしも明らかではなく、根本的な治療法開発には至っていない。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 700~

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。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、平成 29 年度には診療ガイドライン、重症度分類を改訂した。本研究の目的はこれまでの研究をさらに発展させ WS の診療の質および患者 QOL 向上に貢献することである。

## B. 研究方法

1. 診療ガイドラインの改定と普及

## 2. 患者用リーフレットの作成と普及

### （倫理面への配慮）

本研究では個人情報収集のため、個人情報保護法、文部科学省・厚生労働省・経済産業省：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、文部科学省・厚生労働省：疫学研究に関する倫理指針、厚生労働省：臨床研究に関する倫理指針、経済産業省：情報システムの信頼性向上に関するガイドライン、民間部門における電子計算機処理に係る個人情報の保護に関するガイドラインなどを順守して研究計画の立案・遂行を行う。調査・研究の実施に際しては、各施設の倫理委員会に諮り、許可を申請する。患者の血液検体解析においては、事前に文書で本人に説明と同意を得ることとし、不参加の場合でも何らの不便・不都合とならないことを伝える。解析にあたっては患者のプライバシーに配慮し、臨床経過が個人と結びつかないようデータを管理した。

### C. 研究結果

2012年に発表した日本語版の診療ガイドラインに1996年から2020年までの臨床論文のシステムティックレビューや最新の治療経験を加えて、1. 脂質異常症、脂肪肝 2. サルコペニア 3. 糖尿病 4. 骨粗鬆症 5. 感染症 6. 皮膚潰瘍（皮膚科治療） 7. 下肢潰瘍（形成外科治療） 8. アキレス腱の石灰化の項目に関してより実臨床に即した診療ガイドライン（management guideline 2020）を作成し英文で発表した（1-8）。この診療ガイドラインを用いることにより、日本国内のみならず世界中のWSの治療が標準化され、患者の生命予後やQOL向上に寄与することを期待したい。さらに、「ウェルナー症候群ハンドブック～ウェルナー症候群の皆さんと家族、医療者のためのガイド～」を作成し、1. ウェルナー症候群とは、2. 生活で気をつけること、3. 糖尿病、4. 脂質異常症、5. 感染症、7. 目の病気、8. サルコペニアと骨粗しょう症、9. 足の潰瘍（治りにくいキズ）、10. 腫瘍の10項目に関して平易な言葉で解説した。

### D. 考察

2009年厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患研究事業では、我が国におけるWSの現状を調査すべく、2009年9月には一次アンケート調査を、2009年10月には一次アンケートで明らかとなった症例に対する二次アンケート調査を行った。そしてこれらの調査で明らかになった臨床的特徴もとにして、診断基準の改訂が行われた（9）。2012年2月19日には東京国際フォーラムにて「遺伝性早老症ウェルナー症候群のこれまでの研究の歩みとこらからの展望」とのタイトルで研究報告会が行われたが、この会では患者・家族の会も同時に行われ、その当時の最新の研究成果を研究者のみならず患者・家族会でも共有した。この年には我が国におけるウェルナー症候群の臨床経験をもとにして世界で初めて「ウェルナー症候群の診療ガイドライン 2012年版」が発表された。2015年にはWSの重症度分類を作成し発表した（10）。そして、2015年7月1日、WSは指定難病に選定された。

その後、2016年には2回目の全国調査が施行され、2020年にはレジストリー研究の一部が報告されている（11）。また大阪大学の中神らは創修復作用と抗菌活性の両方の特性をもつSR-0379液を難治性潰瘍に対する外用薬として開発し、この薬剤の効果がWSにおいても検証された。その結果、SR-0379はプラセボに対して有意に潰瘍サイズを縮小（22.9% vs. 0.1%）させたことが報告されている（12）。今後のウェルナー症候群の難治性潰瘍治療に貢献することを期待したい。また最近のWSの臨床的特徴を検討すべく、2009年の全国2次調査の結果と、2020年のレジストリー研究の結果が比較検討された（11）。その結果、難治性皮膚科潰瘍、狭心症、心筋梗塞、悪性腫瘍の併存率が減少していることが報告されている。狭心症、心筋梗塞に関しては診断を受けた症例の脂質、血圧、血糖管理の成果が奏功している可能性がある。内服薬の比較でもスタチンは両年ともに65%以上に、ARBは42.1%、35.3%処方されていた。血糖降下薬に関しては両年で使用トレンドが異なっているが、SGLT2阻害剤、GLP-1受容体作動薬といった一般の糖尿病患者において心血管イベント抑制作用が報告されている薬剤も登場してきており、WSにおける適応やその効果に関して今後の解析が必要と思われる。下肢潰瘍

や悪性腫瘍の併存率が近年減少している理由は不明であるも、今後も注意深い経過観察が必要と思われる。さらに今回作成されたガイドラインを用いることにより、日本国内のみならず世界中の WS の治療が標準化され、患者の生命予後や QOL 向上に寄与することを期待したい。さらに、WS 患者向けのリーフレットを作成し、今後我が国における WS 患者や家族さらに医療者に利用していただくよう周知してゆく予定である。

## E. 結論

一般的に老化を進行させる要因として遺伝因子と環境因子が挙げられるが、WS においては遺伝要因がその早老機序に関与することは疑いの余地はない。一方、WS 患者の平均寿命は以前の報告に比し延長しており(13)、WS をより早期に診断し、より早期から合併する代謝性疾患や下肢潰瘍の管理を行うことは寿命延長や QOL の向上の観点から意義は大きい。WS は日本に多いとはいえ、推定 2000 症例であり、希少疾患である。教科書的に、アメリカでは 8000 種類の希少疾患に 300 万人罹患しており、適切な診断までに平均で 7.6 年かかり、多くの不必要な検査がなされること、診断までに 8 人の医師（4 人の家庭医と 4 人の専門医）を受診し 2~3 の異なった診断をされると記載がある。WS の発症年齢が  $26.1 \pm 9.5$  年であるのに対し、診断年齢は  $42.5 \pm 8.6$  年と報告されており、適切な診断まで実に 16 年の歳月を要している (11)。このギャップを埋めることは喫緊の課題といえよう。また本研究班ではウェルナー症候群に限らず、Hutchinson-Gilford 症候群や Rothmund-Thomson 症候群の臨床研究が行われている。2018 年 2 月 16 日~18 日には、千葉県のかずさアカデミアパークにて「国際シンポジウム・早老症と関連疾患 2018」が開催され多くの臨床医、研究者による意見交換が行われた(14)。このような活動を通じて早老症全体の ADL、OOL の向上や予後が改善することを今後も期待したい。

### 参考文献

1. Takemoto M, Yokote K.:Preface to Management guideline for Werner syndrome 2020.Geriatr Gerontol Int.;21:131-132.

2. Tsukamoto K, Takemoto M, Kubota Y et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020  
1. Dyslipidemia and fatty liver associated with Werner syndrome. Geriatr Gerontol Int. 2021;21:133-138.  
3. Kuzuya M, Takemoto M, Kubota Y et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020.  
2. Sarcopenia associated with Werner syndrome. Geriatr Gerontol Int. 2021 Feb;21(2):139-141.  
4. Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020.  
3. Diabetes associated with Werner syndrome. Geriatr Gerontol Int. 2021;21:142-145.  
5. Mori S, Takemoto M, Kubota Y et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020.  
4. Osteoporosis associated with Werner syndrome. Geriatr Gerontol Int. 2021;21:146-149.  
6.Taniguchi T, Takemoto M, Kubota Y et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020.  
5. Infection associated with Werner syndrome. Geriatr Gerontol Int. 2021;21:150-152.  
7.Kubota Y, Takemoto M, Taniguchi T et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020.  
6. Skin ulcers associated with Werner syndrome: Prevention and non-surgical and surgical treatment. Geriatr Gerontol Int. 2021;21:153-159.  
8.Motegi SI, Takemoto M, Taniguchi T et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020.  
7. Skin ulcer associated with Werner syndrome: Dermatological treatment. Geriatr Gerontol Int. 2021;21:160-162.  
9. Takemoto M, Mori S, Kuzuya M et al.: Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. Geriatr Gerontol Int 13:475-481, 2013  
10. 木下大輔、竹本稔、横手幸太郎 4. ウェルナー (Werner)症候群 難治性ナウ分泌代謝疾患 Update p120-122、診断と治療社  
11. Koshizaka M, Maezawa Y, Maeda Y et al.: Time gap between the onset and diagnosis in Werner

syndrome: a nationwide survey and the 2020 registry in Japan. Aging (Albany NY). 2020;12:24940-24956.

12. Nakagami H, Sugimoto K, Ishikawa T, Koshizaka M, Fujimoto T, Kiyohara E, Hayashi M, Nakagawa Y, Ando H, Terabe Y et al. Investigator-initiated clinical study of a functional peptide, SR-0379, for limb ulcers of patients with Werner syndrome as a pilot study. Geriatr Gerontol Int. 2019;19:1118-1123.

13. Yokote K, Saito Y: Extension of the life span in patients with Werner syndrome. J Am Geriatr Soc 2008;56:1770-1771.

14. Oshima J, Kato H, Maezawa Y, Yokote K.: RECQ helicase disease and related progeroid syndromes: RECQ2018 meeting. Mech Ageing Dev. 2018;173:80-83.

## F. 健康危惧情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Takemoto M, Yokote K.:Preface to Management guideline for Werner syndrome 2020.Geriatr Gerontol Int.;21:131-132.

2. Tsukamoto K, Takemoto M, Kubota Y et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020

1. Dyslipidemia and fatty liver associated with Werner syndrome. Geriatr Gerontol Int. 2021;21:133-138.

3. Kuzuya M, Takemoto M, Kubota Y et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020.

2. Sarcopenia associated with Werner syndrome. Geriatr Gerontol Int. 2021 Feb;21(2):139-141.

4. Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020.

3. Diabetes associated with Werner syndrome. Geriatr Gerontol Int. 2021;21:142-145.

5. Mori S, Takemoto M, Kubota Y et al.:

Management guideline for Werner syndrome 2020.

4. Osteoporosis associated with Werner syndrome. Geriatr Gerontol Int. 2021;21:146-149.

6.Taniguchi T, Takemoto M, Kubota Y et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020.

5. Infection associated with Werner syndrome. Geriatr Gerontol Int. 2021;21:150-152.

7.Kubota Y, Takemoto M, Taniguchi T et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020.

6. Skin ulcers associated with Werner syndrome: Prevention and non-surgical and surgical treatment. Geriatr Gerontol Int. 2021;21:153-159.

8.Motegi SI, Takemoto M, Taniguchi T et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020.

7. Skin ulcer associated with Werner syndrome: Dermatological treatment. Geriatr Gerontol Int. 2021;21:160-162.

9. Kato H, Maezawa Y, Takayama N et al. Fibroblasts from different body parts exhibit distinct phenotypes in adult progeria Werner syndrome. Aging (Albany NY). 2021;13:4946-4961.

### 2. 学会発表

前澤 善朗（2020） 第62回日本老年医学会学術集會 シンポジウム3 AMED 老化拠点からの発信「早老症ウエルナー症候群の臨床症候と細胞老化」8月4日、ウェブ開催

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

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

ハッチンソン・ギルフォード症候群：  
指定難病の承認と国内向け疾患啓発の取り組み

研究分担者

井原 健二 大分大学医学部・小児科学・教授  
松尾 宗明 佐賀大学・医学部小児科学・教授  
小崎 里華 国立成育医療研究センター・生体防御系内科部遺伝診療科・診療部長

研究要旨：平成 24～29 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）により国内のハッチンソン・ギルフォード症候群（HGPS）症例について全国調査とアジアにおける古典型 HGPS の臨床像をもとに 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。さらに指定難病登録のため厚生労働省難病対策課の指示により臨床調査個人票の策定など事務手続きをすすめて、2019 年 5 月に指定難病に告示された。2019 年夏から適用が開始されたとともに、HGPS の診断に不可欠な LMNA 遺伝子検査は公益財団法人かずさ DNA 研究所が受託し保険外検査としての運用が始まった。このように検査法と診断基準が整備されたことを受け、2020 年（令和 2 年）度診療報酬改定において LMNA 遺伝子検査が保険診療の遺伝学的検査（5,000 点）に追加された。さらにまた HGPS 患者家族と専門研究者・臨床医を結び付ける国際的 NPO 法人である Progeria Research Foundation (PRF) が発行する患者向けハンドブック（The Progeria Handbook 2nd Edition）の日本語訳（プロジェリアハンドブック第 2 版）を作成し、PRF に提供しホームページに公開された。これまでの診療情報を統合し、広く日本社会に発信するため日本語のホームページを作成し令和 3 年 1 月に公開した。さらに GeneReviews 日本語版に疾患情報を日本語で公開した。

A. 研究目的

ハッチンソン・ギルフォード症候群（Hutchinson-Gilford progeria syndrome; HGPS）は、遺伝性早老症の中でも症状が特に重篤な疾患であり、出生後より重度の成長障害、脱毛、老化顔貌、皮下脂肪の減少などを呈し、特に動脈硬化性疾患の合併症により平均寿命は 14.6 歳と報告されている難治稀少疾患である。

平成 24～29 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 症例について全国調査とアジアにおける古典型 HGPS の臨床像をもとに 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。

引き続き実施した平成 30～令和 2 年度の本事業の取り組みは以下の 3 点である。①指定難病

登録のため、臨床調査個人票と病気の解説と FAQ の策定と LMNA 遺伝子検査の保険診療承認に向けた準備と受託解析の確立、②疾患啓発活動のため、HGPS 患者家族と専門研究者・臨床医を結び付ける国際的 NPO 法人 Progeria Research Foundation (PRF) が発行する患者向けハンドブックの日本語訳の作成、③今後 Minds ガイドラインセンター「診療ガイドラインの手引き」に準拠した診療ガイドラインの作成を見据え、日本社会に発信するため日本語のホームページの作成と GeneReviews 日本語版に疾患情報の公開、である。

## B. 研究方法と結果

### (1) 指定難病の告示に向けた取り組み

ハッチンソン・ギルフォード症候群の指定難病の承認に向けて厚生労働省健康局難病対策課と協議を行いながら臨床調査個人票を策定した。この調査表では、診断根拠となる大症状 (4 項目) についてはそれぞれの項目を最初に確認した年齢を記載し、また小症状 (2 項目) は該当の有無、遺伝学的検査は実施の有無と LMNA 遺伝子に G608G (コドン 608 [GGC] > [GGT]) 変異を認めるか否かを記載する事とした。また主要な合併症 (7 項目) については診断名と発症年齢、治療法とその実施時期などを記載する欄を作成した。重症度分類に関する事項 (直近 6 か月間の最重症時の状態) も別途記載する事とした。そして 2019 年 5 月に指定難病に告示され、さらに難病情報センターのホームページに掲載する「病気の解説」及び「FAQ」を策定した

(<https://www.nanbyou.or.jp/entry/6013>)。

### (2) LMNA 遺伝子検査の受託解析と保険診療

AMED「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班 (班長: 難波栄二教授)」に対し日本小児遺伝学会 (小崎理事) から「ハッ

チンソン・ギルフォード症候群」の遺伝学的検査の承認に向け協働して準備を行った。その結果、令和 2 年度の診療報酬改定が 2 月 7 日に公表され難病の遺伝学的検査が新たに 52 疾患 (72 項目) 追加されたが、LMNA 遺伝子検査も正式承認を受けた。この遺伝学的検査は公益財団法人かずさ DNA 研究所が実施することに決まり、解析結果の解釈と報告書作成支援業務については本研究班の井原と小崎が担当することとなった。

### (3) 患者向けハンドブックの作成

ほとんどの医療従事者は HGPS 小児の治療を担当したことがないため、日常ケアと医療を通して患者の生活の質を最適化するために、2010 年 4 月、Progeria Research Foundation (PRF) は HGPS 患者及び家族向けに『プロジェリアハンドブック』の初版 (英語) を発行した。基本的な健康の特徴、推奨される毎日のケア、さまざまな治療ガイドラインについて世界中の早老症の患児の診療に寄与してきた。2019 年 3 月、PRF はハンドブック初版の全セクションを更新した。特に改訂 第 2 版には医療専門家向けの遺伝学および遺伝カウンセリングに関する新しいセクションを設けており、また心臓血管系、神経血管系、内分泌系の新しい情報を取り入れている。今回、本研究班では PRF の承認のもと、改訂 2 版の患者向けハンドブック (The Progeria Handbook 2nd Edition) の日本語訳 (プロジェリアハンドブック改訂 2 版) を作成した。PRF に提供しホームページに公開されており、現在、誰でも自由にダウンロード可能な形で供与されている。

(<https://www.progeriaresearch.org/wp-content/uploads/2019/09/UPDATED-Japanese-Progeria-Handbook-Edition-2.pdf>)

### (3) 日本語ホームページの作成

国外では Progeria Research Foundation (PRF) はが本疾患の詳細かつ最新の情報を英語ホーム

ページで提供している。一方、日本人に向けた日本語のホームページがこれまで存在しなかったため、本研究班でホームページを策定し公開した。

・ホームページのアウトライン

#### 1. 疾患概要

トピックス

#### 2. 疾患についての説明

診断基準と重症度分類

#### 3. プロジェリア・ハンドブック第2版の紹介(ダウンロード可能)

#### 4. 行政情報

#### 5. 症例登録

国際患者登録

問い合わせ先

<http://square.umin.ac.jp/hgps/>

#### (4) GeneReviews 日本語版登録

GeneReviews Japan 日本語版に登録されてなかった、本疾患 HGPS について GeneReviews 原文全ての和訳を行った。GeneReviews は、米国の NIH および U. S. Department of Energy のサポートを受け、主に University of Washington によって運営されている医療スタッフ向けの遺伝性疾患情報サイトである。遺伝性疾患の症状や診断、遺伝学的検査、遺伝カウンセリングなどについて、専門家による解説が参照でき、臨床遺伝医学に関する総合情報サイト GeneTests のセクションのひとつとして公開されている。Gene Reviews Japan (GRJ) は全国遺伝子医療部門連絡会議の支援を受け、GeneReviews の内容を日本の医療関係者、当事者向けに重要性の高いと思われる項目を中心に日本語訳を公開しているサイトである(和訳にあたり、GeneTests から許可を得ている)。和訳された原本は、2021年1月13日に GeneReviews Japan に「ハッチンソン-ギルフォード プロジェリア症候群」として公開した。信頼性の高いサイ

トであり、より医療者向けへの検索・認知しやすいことが予測された。

<http://grj.umin.jp/grj/hgps.htm>

#### D. 考察

平成 24 年度に始まった本研究班の取り組みが着実に成果を積み重ね、今回の指定難病の認定と遺伝学的検査の保険検査承認に至った。今後保険診療で実施される遺伝学的検査により HGPS は確実に診断されることになり、また未診断例の発見が増えることが見込まれる。また長期生存例においても、指定難病に認定されたことで社会的、経済的支援が受けることが可能となり、今後は行政側の社会保障体制の整備も進むことが期待される。患者向け日本語版ハンドブックやホームページにより本疾患の情報を日本人が日本語で理解できるようになり医療現場のみならず学校や職場などの利用も期待できる。

#### E. 結論

3年間で国内HGPS患者の社会的支援体制を整備し、また日本人向けの広報を推進した。次年度以降は、①患者・家族会の設立支援、②小児科と内科の連携により小児・成人を一体的に研究・診療できる体制の構築、③患者登録レジストリの運用、④Minds ガイドラインセンター「診療ガイドラインの手引き」に準拠した診療ガイドラインの作成、⑤ファルネシルトランスフェレーズ阻害薬 (FTI) の国内承認に向けて進めていく予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 著書発表

井原健二：核膜蛋白質ラミン A の異常が引き起こす早老症のメカニズム. 医学のあゆみ 272(2) 162-167, 2020



## 2. 学会発表

なし

Ihara K. Basic and Clinical Research for Pediatric Congenital Disease. Endoscopic Surgery and Tracheal Endoscopic Treatment Workshop for Pediatric Surgeons. February 5-7, 2020, Moscow, Russia

## 3. ホームページ等

1) 難病情報センター：ハッチンソン・ギルフォード症候群（指定難病333）

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/6013>

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/6014>

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/6015>

2) Progeria Research Foundation: Patient care handbook 2<sup>nd</sup> edition（日本語ハンドブック）

<https://www.progeriaresearch.org/patient-care-and-handbook/>

<https://www.progeriaresearch.org/wp-content/uploads/2019/09/UPDATED-Japanese-Progeria-Handbook-Edition-2.pdf>

3) ハッチンソン・ギルフォード症候群：日本語ホームページ

<http://square.umin.ac.jp/hgps/>

4) ハッチンソン・ギルフォード症候群：GeneReviews 日本語版

<http://grj.umin.jp/grj/hgps.htm>

## H. 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

## ロスムンド・トムソン症候群の全国実態調査

研究分担者 金子 英雄 岐阜県総合医療センター 小児療育内科部長

**研究要旨:**ロスムンド・トムソン症候群は、多形皮膚萎縮症、骨格の異常を特徴とする常染色体劣性の遺伝形式をとる疾患である。本研究の目的はロスムンド・トムソン症候群の本邦での患者数、臨床症状を明らかにし、以前作成された診断基準の検証を行い、普及させることで、患者のQOLの向上、生命予後の改善を図ることである。全国の小児科専門医研修施設、日本皮膚科学会認定研修施設に一次調査を送付し、回答のあった確定例・疑い例 8 例を臨床的にロスムンド・トムソン症候群と考え二次調査を行った。記載のない1例除き、7例に多形皮膚萎縮症、眉毛睫毛の異常の皮膚症状認めた。骨症状は3例で認めた。骨肉腫で2例が死亡していた。白内障は2例に認められた。発達遅滞は4例に認め比較的頻度が高かった。RECQL4 遺伝子は7例に検索されていたが、異常があったのは2例のみであった。重症度は、死亡から無症状まで幅広く分布していた。以上より、本邦におけるロスムンド・トムソン症候群の実態が明らかになった。RECQL4 遺伝子異常の存在しない症例も多く、新規病因遺伝子の探索並びに、診断基準の検討が必要であると考えられた。

### A. 研究目的

本研究の目的は、ロスムンド・トムソン症候群の患者数、臨床症状等を明らかにし、以前作成された診断基準を検討し修正後、普及させることにより、患者のQOLの向上、生命予後の改善を図ることである。本邦における実態を明らかにするため、二次アンケート調査を実施した。

### B. 研究方法

全国の小児科専門医研修施設、日本皮膚科学会認定研修施設に調査用紙を送付し、アンケートを実施し、全国の病院からの患者情報、検体の収集を行った。一次調査時には、多形皮膚萎縮症の写真や橈骨欠損の写真を添付して、症例の収集を行った(図1)。一次調査に、確定例または疑い例ありと回答の得られた11例に二次調査を行った。二次調査はロスムンド・トムソン症候群の症例数、皮膚病変、骨病変、重症度等についての質問をした。

#### (倫理面への配慮)

臨床情報を収集する場合は、連結可能匿名化する。一次調査、二次調査に関しては「ロスムンド・トムソン症候群の全国疫学調査」として国立病院機構長良医療センタ

ー・岐阜県総合医療センターの倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

11例のうち10例から回答が得られた。2例は該当する疾患がないとのことであった。8例について解析を行った。男性5人、女性3人。出生体重は記載のあった7例のうち7例が2500g以下の低出生体重児であった(図2)。8例のうち2例が骨肉腫で死亡していた(図3)。記載のない1例除き、多形皮膚萎縮症、眉毛睫毛の異常の皮膚症状認めた(図4)。皮膚症状の中には、多形皮膚萎縮症が6例と最多であった。骨症状は3例で認められた(図5)。橈骨形成異常が3例で認められた。歯牙形成異常が4例に認められた(図6)。眼症状は2例に認めた(図7)。発達遅滞が、4例に認められた(図8)。RECQL4 遺伝子7例に検索されていたが、異常があったのは2例のみであった。modified Rankin Scale (mRS)による重症度の検討では、死亡例を除くと、スケール0の「まったく症候がない」からスケール3の「中等度の障害」まで、幅広く分布していた(図9)。

こんな患者さんはいませんか？

ロスムンド・トムソン症候群

・多形皮膚萎縮症（急性期：多くの皮疹は乳児期に顔面（頬部）からはじまり次第に四肢に広がる。慢性期：3歳くらいまでに、毛細血管拡張、色素沈着などの混在する多形皮膚萎縮症と呼ばれる皮膚症状を呈する）。ロスムンド・トムソン症候群の最も特徴的な症状。  
・小柄な体型  
・疎な毛髪、眉毛  
・骨格の異常（母指欠損、橈骨欠損、膝蓋骨欠損など）  
・骨肉腫



左上  
9か月男児 多形皮膚萎縮症急性期  
疎な毛髪、疎な眉毛  
右上  
3歳男児 多形皮膚萎縮症慢性期  
左  
2歳 母指欠損、橈骨欠損

American Journal of Medical Genetics 102:11-17 (2001)

図1 一次調査に添付した資料

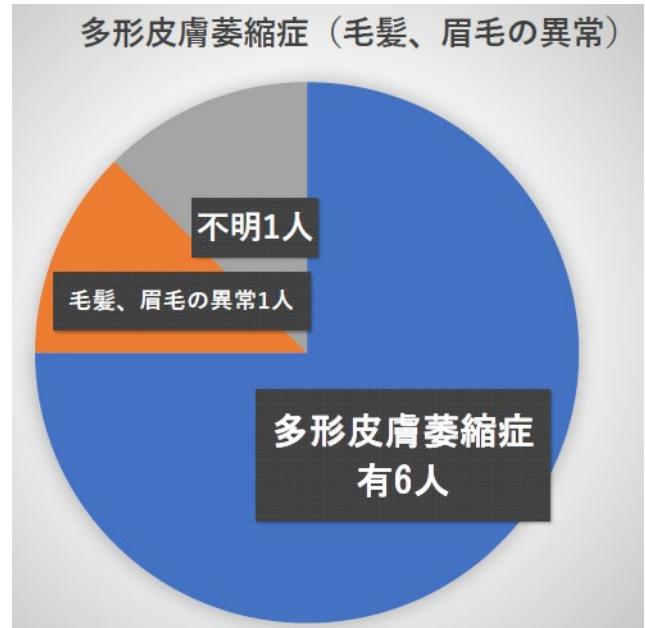


図4 皮膚症状の内訳

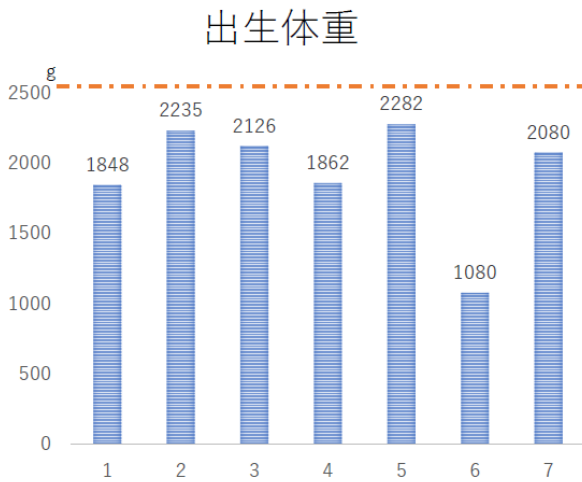


図2 出生時体重

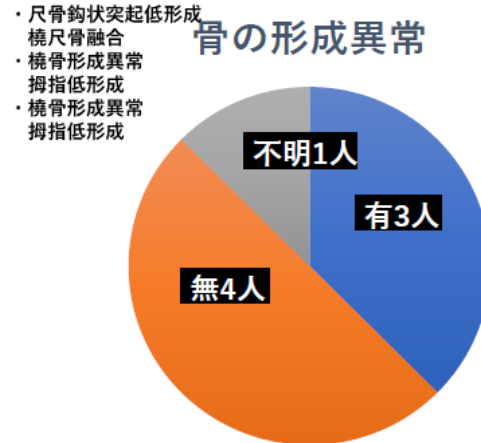


図5 骨症状の内訳

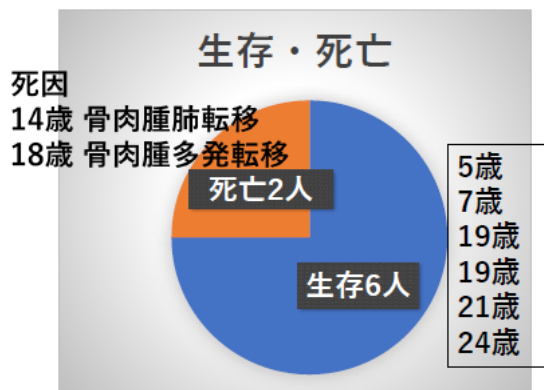


図3 生存・死亡者数

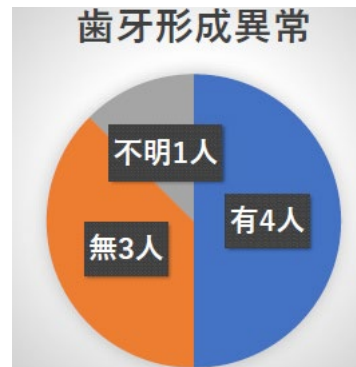


図6 歯牙形成異常の有無

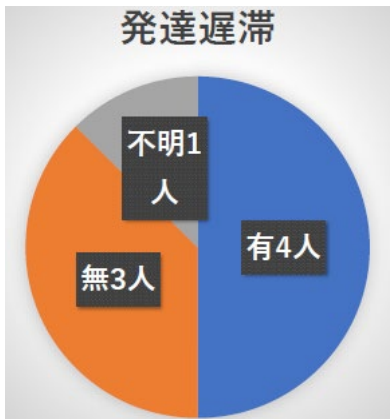


図7 発達遅滞の有無

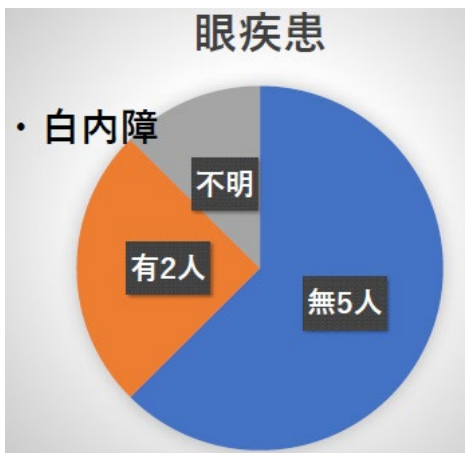


図8 眼症状の有無

重症度

重症度	modified Rankin Scale (mRS) 重症度	説明
1人	0	まったく回復がない
1人	1	日常生活に必要な認知機能がほとんどない
1人	2	日常生活に必要な認知機能がほとんどないが、自分の身の回りのことはこなせる
1人	3	日常生活に必要な認知機能がほとんどないが、自分の身の回りのことはこなせる
1人	4	日常生活に必要な認知機能がほとんどないが、自分の身の回りのことはこなせる
2人	5	日常生活に必要な認知機能がほとんどないが、自分の身の回りのことはこなせる
	6	死亡

図9 modified Rankin Scale を用いた重症度

D. 考察

ロスムンド・トムソン症候群は、多形皮膚萎縮症、骨病変を特徴とするが、特異的な症状に乏しく診断が困難な症例が存在すると思われる。二次調査を通じて、本症候群の実態と診断基準の妥当性の検証を行うのが、本研究の目的である。今回の調査では、回答のあった全例に多形皮膚萎縮症を中心とする皮膚症状を認め、本症候群の中核をなす症状であることがわかった。一方、骨症状は約半数にしか認められず、補助的な症状と考えられる。ただし、海外の報告では、レントゲン検査を加えると骨所見が明らかになることが報告されている。疑い症例には

全身骨のレントゲン検査を行った上での、骨所見の評価が必要と考えられる。今回の調査では、無症候から死亡まで、重症度は幅広く分布していることが明らかになった。

RECQL4 遺伝子異常を有していたのは2例のみであり、5例は異常がなかった。RECQL4 遺伝子とその類縁疾患の病因遺伝子のパネル解析は、最近、保険診療で可能になった。今後、パネル遺伝子解析で変異が見つからなかった症例を次世代シーケンサーで解析し、新規病因遺伝子の探索も必要と考えられる。

現在、指定難病としてのロスムンド・トムソン症候群の診断基準は RECQL4 遺伝子の変異が必須となっている。今回の解析を踏まえて、多形皮膚萎縮症と骨病変の存在で臨床的にロスムンド・トムソン症候群と診断できるよう診断基準の変更も検討が必要と思われた。

E. 結論

ロスムンド・トムソン症候群の臨床症状として、皮膚症状、特に多形皮膚萎縮症は診断に重要である。RECQL4 遺伝子異常の存在しない症例も多く、今後、新規病因遺伝子の検討が必要である。また、臨床的にロスムンド・トムソン症候群と診断することが可能かの検討が必要と思われた。

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Oka Y, Hamada M, Nakazawa Y, Muramatsu H, Okuno Y, Higasa K, Shimada M, Takeshima H, Hanada K, Hirano T, Kawakita T, Sakaguchi H, Ichimura T, Ozono S, Yuge K, Watanabe Y, Kotani Y, Yamane M, Kasugai Y, Tanaka M, Suganami T, Nakada S, Mitsutake N, Hara Y, Kato K, Mizuno S, Miyake N, Kawai Y, Tokunaga K, Nagasaki M, Kito S, Isoyama K, Onodera M, Kaneko H, Matsumoto N, Matsuda F, Matsuo K, Takahashi Y, Mashimo T, Kojima S, Ogi T.

Digenic mutations in ALDH2 and ADH5 impair formaldehyde clearance and cause a multisystem disorder, AMeD syndrome. Sci Adv. 2020 Dec 18;6(51)

2. 金子英雄（日本小児感染免疫学会編）  
3.3 Bloom症候群  
小児感染免疫学 641-644 朝倉書店 2020。
3. Ando S, Funato M, Ohuchi K, Inagaki S, Sato A, Seki J, Kawase C, Saito T, Nishio H, Nakamura S, Shimazawa M, Kaneko H, Hara H.  
The Protective Effects of Levetiracetam on a Human iPSCs-Derived Spinal Muscular Atrophy Model.  
Neurochem Res. 2019 Jul;44(7):1773-1779
4. Kawamoto N, Kaneko H, Kawamoto M, Ohnishi H, Matsui E, Teramoto T, Kato Z, Fukao T, Ueno HM, Nakano T, Kondo N.  
Oral immunotherapy with antigenicity-modified casein induces desensitization in cow's milk allergy.  
Allergy. 2020 Jan;75(1):197-200.
5. Ohmori H, Kada A, Nakamura M, Saito AM, Sanayama Y, Shinagawa T, Fujita H, Wakisaka A, Maruhashi K, Mizukami A, Takizawa N, Murata H, Inoue M, Kaneko H, Taniguchi H, Sano N, Tanuma N, Kumode M, Takechi T, Koretsune Y, Sumimoto R, Miyanomae T.  
Deep Vein Thrombosis in Severe Motor and Intellectual Disabilities Patients and Its Treatment by Anticoagulants of Warfarin Versus Edoxaban.  
Ann Vasc Dis. 2019 Sep 25;12(3):372-378.
6. Ohuchi K, Funato M, Yoshino Y, Ando S, Inagaki S, Sato A, Kawase C, Seki J, Saito T, Nishio H, Nakamura S, Shimazawa M, Kaneko H, Hara H.  
Notch Signaling Mediates Astrocyte Abnormality in Spinal Muscular Atrophy Model Systems.  
Sci Rep. 2019 Mar 6;9(1):3701
7. Ohuchi K, Funato M, Ando S, Inagaki S, Sato A, Kawase C, Seki J, Nakamura S, Shimazawa M, Kaneko H, Hara H.  
Impairment of oligodendrocyte lineages in spinal muscular atrophy model systems.  
Neuroreport. 2019 Mar 20;30(5):350-357.
8. Kameyama T, Ohuchi K, Funato M, Ando S, Inagaki S, Sato A, Seki J, Kawase C, Tsuruma K, Nishino I, Nakamura S, Shimazawa M, Saito T, Takeda S, Kaneko H, Hara H.  
Efficacy of Prednisolone in Generated Myotubes Derived From Fibroblasts of Duchenne Muscular Dystrophy Patients.  
Front Pharmacol. 2018 Dec 3;9:1402
9. Takeuchi H, Inagaki S, Morozumi W, Nakano Y, Inoue Y, Kuse Y, Mizoguchi T, Nakamura S, Funato M, Kaneko H, Hara H, Shimazawa M.  
VGF nerve growth factor inducible is involved in retinal ganglion cells death induced by optic nerve crush.  
Sci Rep. 2018 Nov 6;8(1):16443
10. Ohuchi K, Ono Y, Joho M, Tsuruma K, Ogami S, Yamane S, Funato M, Kaneko H, Nakamura S, Hara H, Shimazawa M.  
A Docosaehaenoic Acid-Derived Pro-resolving Agent, Maresin 1, Protects Motor Neuron Cells Death.  
Neurochem Res. 2018 Jul;43(7):1413-1423.
11. Ueno HM, Kato T, Ohnishi H, Kawamoto N, Kato Z, Kaneko H, Kondo N, Nakano T.  
Hypoallergenic casein hydrolysate for peptide-based oral immunotherapy in cow's milk allergy.  
J Allergy Clin Immunol. 2018 Jul;142(1):330-333.

## 2. 学会発表

金子英雄、竹本稔、井原健二、小崎里華、茂木精一郎、谷口晃、松尾宗明、越坂理也、前澤善朗、横手幸太郎

本邦におけるロスマンド・トムソン症候群の実態調査  
第65回日本人類遺伝学会 Web 開催  
2020年11月18日～12月2日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
無し
2. 実用新案登録  
無し
3. その他  
無し

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
井原健二	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群.	楽木宏実	老年医学(上)―基礎・臨床研究の最新動向―. 日本臨床第76巻増刊号5	日本臨床社	東京	2018年	186-188
井原健二	重篤な遺伝性早老症:ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群.	柳瀬敏彦	内分泌症候群第3版 IV. 別冊日本臨床領域別症候群シリーズ No 4.	日本臨床社	東京	2019年	612-615
Kaneko H	Rothmund-Thomson syndrome.	Chikako Nishigori, Kaoru Sugasawa	DNA repair disorder	Springer	Singapore	2019	161-168
日本語監修 松尾宗明	プロジェリアの子どもたちの家族と医療従事者のためのガイド 第2版		プロジェリアハンドブック	PRF <a href="https://www.progeria-research.org/wp-content/uploads/2019/09/UPDATED-Japanese-Progeria-Handbook-Edition-2.pdf">https://www.progeria-research.org/wp-content/uploads/2019/09/UPDATED-Japanese-Progeria-Handbook-Edition-2.pdf</a>			

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
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 X J, 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	4	2	2018
Maezawa Y, Kato H, Takemoto M, Watanabe A, Koshizaka M, Ishikawa T, Sargolzaeiaval F, Kuzuya M, Wakabayashi H, Kusaka T, Yokote K, Os	Biallelic WRN Mutations in Newly Identified Japanese Werner Syndrome Patients.	Mol Syndromol	9(4)	214-218	2018
Matsumoto N, Ohta Y, Deguchi K, Kishida M, Sato K, Shang J, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Watanabe A, Yokote K, Takemoto M, Oshima J, Abe K	Characteristic clinical features of Werner syndrome with a novel compound heterozygous WRN mutation c.1720+1G>A Plus c.3139-1G>C.	Intern Med.	1;58(7)	1033-1036	2019
Fukaishi T, Minami I, Masuda S, Miyachi Y, Tsujimoto K, Izumiya H, Hashimoto K, Yoshida M, Takahashi S, Kashimada K, Morio T, Kosaki K, Maezawa Y, Yokote K, Yoshimoto T	A case of generalized lipodystrophy-associated progeroid syndrome treated by leptin replacement with short- and long-term monitoring of the metabolic and endocrine	Endocr J.	67(2)	211-218	2019
Fang EF, Hou Y, Lautrup S, Jensen MB, Yang B, SenGupta T, Caponio D, Khezri R, Demarest TG, Aman Y, Figueroa D, Morevati M, Lee HJ, Kato H, Kassahun H, Lee JH, Filippelli D, Okur MN, Mangerich A, Croteau DL, Maezawa Y, Lyssiotis CA, Tao J, Yokote K, Rusten TE, Mattson MP, Jasper H, Nilsen H, Bohr VA	NAD <sup>+</sup> augmentation restores mitophagy and limits accelerated aging in Werner syndrome.	Nat Commun.	10(1)	5284	2019

Nakagami H, Sugimoto K, Ishikawa T, Koshizaka M, Fujimoto T, Kiyohara E, Hayashi M, Nakagawa Y, Ando H, Terabe Y, Takami Y, Yamamoto K, Takeya Y, Takemoto M, Ebihara T, Nakamura A, Nishikawa M, Yao XJ, Hanaoka H, Yokote K, Rakugi H	Investigator-initiated clinical study of a functional peptide, SR-0379, for limb ulcers of patients with Werner syndrome as a pilot study.	Geriatr Gerontol Int.	19(11)	1118-1123	2019
井原健二	核膜蛋白質ラミンAの異常が引き起こす早老症のメカニズム	医学のあゆみ		162-167	2020
Ando S, Funato M, Ohuchi K, Inagaki S, Sato A, Seki J, Kawase C, Saito T, Nishio H, Nakamura S, Shimazawa M, Kaneko H,	The Protective Effects of Levetiracetam on a Human iPSCs-Derived Spinal Muscular Atrophy Model.	Neurochem Res	44	1773-1779	2019
Kawamoto N, Kaneko H, Kawamoto M, Ohnishi H, Matsui E, Teramoto T, Kato Z, Fukao T, Ueno HM, Nakano T, Kondo N	Oral immunotherapy with antigenicity-modified casein induces desensitization in cow's	Allergy.	75(1)	197-200	2020
Ohmori H, Kada A, Nakamura M, Saito AM, Sanayama Y, Shinagawa T, Fujita H, Wakisaka A, Maruhashi K, Mizukami A, Takizawa N, Murata H, Inoue M, Kaneko H, Taniguchi H, Sano N, Tanuma N, Kumode M, Takechi T, Koretsune Y, Sumimoto R, Miyanomae	Deep Vein Thrombosis in Severe Motor and Intellectual Disabilities Patients and Its Treatment by Anticoagulants of Warfarin Versus Edoxaban.	Ann Vasc Dis	25	372-378	2019
Nakamura H, Sekiguchi A, Ogawa Y, Kawamura T, Akai R, Iwawaki T, Makiguchi T, Yokoo S, Ishikawa O, Motegi S	Zinc deficiency exacerbates pressure ulcers by increasing oxidative stress and ATP in the skin.	Journal of Dermatological Science	95	62-69	2019
茂木精一郎	治りづらい褥瘡の新たな治療法を目指して	「難病と在宅ケア」	25	25-27	2019
茂木精一郎	難治性皮膚潰瘍の病態と治療:新たな治療法を目指して	日本臨床皮膚科医会雑誌	36	496-499	2019
茂木精一郎	シリコン粘着剤付創傷被覆材	月刊ナーシング	Vol 39, No.8	102-104	2019
茂木精一郎	なぜ亜鉛欠乏状態では床ずれが発生しやすく、治りにくいのか?	バイオサイエンスとインダストリー	78	126-128	2020
小崎里華	形態以上を中心とした先天異常、遺伝性疾患の診断の進め方	今日の小児治療指針	第 17 版		2019
小崎里華	標準的医療説明の手順書	内科系学会社会保険連合	2019 年度版	151-153	2019



Suzuki-Muromoto S, <u>Kosaki R</u> , Kosaki K, Kubota M.	Familial hemiplegic migraine with a PRRT2 mutation: phenotypic variations and carbamazepine efficacy.	Brain Dev.	42(3)	293-297	2020
Yamashita Y, Ogawa T, Ogaki K, Kamo H, Sukigara T, Kitahara E, Izawa N, Iwamuro H, Oyama G, Kamagata K, Hatano T, Umemura A, <u>Kosaki R</u> , Kubota M, Shimo Y, Hattori N	Neuroimaging evaluation and successful treatment by using directional deep brain stimulation and levodopa in a patient with GNAO1-associated movement disorder.	J Neurol Sci.	411	116710	2020
<u>Kosaki R</u> , Kubota M, Uehara T, Suzuki H, Takenouchi T, Kosaki K,	Consecutive Medical Expenditure Analysis at a Tertiary Center: Diagnostic and Health-economic Outcomes.	Am J Med Genet A.	182(7)	1601-1607	2020
Saettini F, Herriot R, Prada E, Nizon M, Zama D, Marzollo A, Romaniouk I, Lougaris V, Cortesi M, Morreale A, <u>Kosaki R</u> , Cardinale F, Ricci S, Domínguez-Garrido E, Montin D, Vincent M, Milani D, Biondi A, Gervasio C, Badolato R.	Prevalence of Immunological Defects in a Cohort of 97 Rubinstein-Taybi Syndrome Patients.	J Clin Immunol.	10	1007/s10875-020-00808-4	2020
Takahashi Y, Kubota M, <u>Kosaki R</u> , Kosaki K, Ishiguro A.	A severe form of autosomal recessive spinocerebellar ataxia associated with novel PMPCA variants.	Brain Dev.	S0387-7604(20)	30318-1	2020
Ishikawa T, Tamura E, Kasahara M, Uchida H, Higuchi M, Kobayashi H, Shimizu H, Ogawa E, Yotani N, Irie R, <u>Kosaki R</u> , Kosaki K, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T.	Severe Liver Disorder Following Liver Transplantation in STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy.	J Clin Immunol.	10	1007/s10875-021-00977-w.	2021
小崎 里華	先天性疾患染色体検査検査値を読む 2020	内科	Vol.125(4)	p588	2020
小崎 里華	本人に伝える遺伝カウンセリング	臨床遺伝学専門医テキストシリーズ	③	小児領域	2021
<u>Matsuo M</u> , Nadanaka S, Soga M, Sugiyama T, Serigano S, Shimano K, Ichinose F, Takuji N, Maeda T, Houkin K, Era T, Kitagawa H.	Vulnerability to shear stress caused by altered periendothelial matrix is a key feature of Moyamoya disease.	Sci Rep	11	1552	2021

Kuzuya M, Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Yokote K.	Management guideline for Werner syndrome 2020. 2. Sarcopenia associated with Werner syndrome.	Geriatr Gerontol Int.	21(2)	139-141	2021
Kato H, Maezawa Y, Takayama N, Ouchi Y, Kaneko H, Kinoshita D, Takada-Watanabe A, Oshima M, Koshizaka M, Ogata H, Kubota Y, Mitsukawa N, Eto K, Iwama A, Yokote K.	Fibroblasts from different body parts exhibit distinct phenotypes in adult progeria Werner syndrome.	Aging (Albany NY).	13(4)	4946-4961	2021
Ishikawa T, Takemoto M, Akimoto Y, Takada-Watanabe A, Yan K, Sakamoto K, Maezawa Y, Suguro M, He L, Tryggvason K, Betsholtz C, Yokote K.	A novel podocyte protein, R3h domain containing, R3h-like, inhibits TGF- $\beta$ -induced p38 MAPK and regulates the structure of podocytes and glomerular basement membrane.	J Mol Med (Berl).			2021
Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rossington J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group.	Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity.	N Engl J Med	384(11)	989	2021
Koshizaka M, Maezawa Y, Maeda Y, Shoji M, Kato H, Kaneko H, Ishikawa T, Kinoshita D, Kobayashi K, Kawashima J, Sekiguchi A, Motegi SI, Nakagami H, Yamada Y, Tsukamoto S, Taniguchi A, Sugimoto K, Shoda Y, Hashimoto K, Yoshimura T, Suzuki D, Kuzuya M, Takemoto M, Yokote K.	Time gap between the onset and diagnosis in Werner syndrome: a nationwide survey and the 2020 registry in Japan.	Aging (Albany NY).	12(24)	24940-24956	2020
Taniguchi A, Tanaka Y, Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi SI, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Tsukamoto K, Mori S, Kuzuya M, Yokote K.	Management guideline for Werner syndrome 2020. 8. Calcification in tendons associated with Werner syndrome.	Geriatr Gerontol Int.	21(2)	163-165	2021
Tsukamoto K, Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Kuzuya M, Yokote K.	Management guideline for Werner syndrome 2020. 1. Dyslipidemia and fatty liver associated with Werner syndrome.	Geriatr Gerontol Int.	21(2)	133-138	2021

Kubota Y, Takemoto M, Taniguchi T, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K.	Management guideline for or Werner syndrome 2020. 6. Skin ulcers associated with Werner syndrome: Prevention and non-surgical and surgical treatment.	Geriatr Gerontol Int.	21(2)	153-159	2021
Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Tsukamoto K, Mori S, Kuzuya M, Yokote K.	Management guideline for or Werner syndrome 2020. 3. Diabetes associated with Werner syndrome.	Geriatr Gerontol Int.	21(2)	142-145	2021
Kuzuya M, Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Yokote K.	Management guideline for or Werner syndrome 2020. 2. Sarcopenia associated with Werner syndrome.	Geriatr Gerontol Int.	21(2)	139-141	2021
Mori S, Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K.	Management guideline for or Werner syndrome 2020. 4. Osteoporosis associated with Werner syndrome.	Geriatr Gerontol Int.	21(2)	146-149	2021
Motegi SI, Takemoto M, Taniguchi T, Kubota Y, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K.	Management guideline for or Werner syndrome 2020. 7. Skin ulcer associated with Werner syndrome: Dermatological treatment.	Geriatr Gerontol Int.	21(2)	160-162	2021
Taniguchi T, Takemoto M, Kubota Y, Motegi SI, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K.	Management guideline for or Werner syndrome 2020. 5. Infection associated with Werner syndrome.	Geriatr Gerontol Int.	21(2)	150-152	2021
Takemoto M, Yokote K.	Preface to Management guideline for Werner syndrome 2020.	Geriatr Gerontol Int.	21(2)	131-132	2021
Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R, Takahashi S, Sakamoto K, Yokohama Y, Baba Y, Ide S, Ide K, Ishikawa T, Onishi S, Kobayashi K, Takemoto M, Horikoshi T, Shimofusa R, Maezawa Y, Yokote K.	Comparison of Visceral Fat Reduction by Ipragliflozin and Metformin in Elderly Type 2 Diabetes Patients: Sub-Analysis of a Randomized-Controlled Study.	Diabetes Ther	12(1)	183-196	2021

Yamashita S, Masuda D, Akishita M, Arai H, Asada Y, Dobashi K, Egashira K, Harada-Shiba M, Hirata K, Ishibashi S, Kajinami K, Kinoshita M, Kozaki K, Kuzuya M, Ogura M, Okamura T, Sato K, Shimano H, Tsukamoto K, Yokode M, Yokote K, Yoshida M.	Guidelines on the Clinical Evaluation of Medicinal Products for Treatment of Dyslipidemia.	J Atheroscler Thromb	27(11)	1246-1254	2020
Yamamoto R, Akasaki K, Horita M, Yonezawa M, Asakura H, Kanamori T, Maezawa Y, Koshizaka M, Yokote K, Kurita S.	Evaluation of glucose tolerance and effect of dietary management on increased visceral fat in a patient with Werner syndrome.	Endocr J	67(12)	1239-1246	2020
Minamizuka T, Kobayashi J, Tada H, Miyashita K, Koshizaka M, Maezawa Y, Ono H, Yokote K.	Detailed analysis of lipolytic enzymes in a Japanese woman of familial lipoprotein lipase deficiency - Effects of pemafibrate treatment.	Clin Chim Acta	510	216-219	2020
Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R, Maezawa Y, Sakamoto K, Uchida D, Nakamura S, Yamaguchi M, Yokoh H, Kobayashi A, Onishi S, Kobayashi K, Ogino J, Hashimoto N, Tokuyama H, Shimada F, Ohara E, Ishikawa T, Shoji M, Ide S, Ide K, Baba Y, Hattori A, Kitamoto T, Horikoshi T, Shimofusa R, Takahashi S, Nagashima K, Sato Y, Takemoto M, Newby LK, Yokote K; PRIME-V study group.	Effects of ipragliflozin versus metformin in combination with sitagliptin on bone and muscle in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Subanalysis of a prospective, randomized, controlled study (PRIME-V study).	J Diabetes Invest	12(2)	200-206	2021
Ishibashi R, Takatsuna Y, Koshizaka M, Tatsumi T, Takahashi S, Nagashima K, Asami N, Arai M, Shimada F, Tachibana K, Watanabe Y, Ishikawa K, Hoshino A, Yamamoto K, Kubota-Taniai M, Mayama T, Yamamoto S, Yokote K.	Safety and Efficacy of Ranibizumab and Luseogliflozin Combination Therapy in Patients with Diabetic Macular Edema: Protocol for a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial.	Diabetes Ther	11(8)	1891-1905	2020

<p>Yokote K, Niwa K, Hako- da T, Oh F, Kajimoto Y, Fukui T, Kim H, Noda Y, Lundström T, Yajima T.</p>	<p>Short-Term Efficacy (at 12 Weeks) and Long- Term Safety (up to 52 Weeks) of Omega-3 Free Fatty Acids (AZD05 85) for the Treatment of Japanese Patients With Dyslipidemia - A Ran- domized, Double-Blin- d, Placebo- Controlled, Phase III Study.</p>	<p>Circ J</p>	<p>84(6)</p>	<p>994-1003</p>	<p>2020</p>
---	---	---------------	--------------	-----------------	-------------

## PREFACE

# Management guideline for Werner syndrome 2020

## Establishing an evidence-based approach for the treatment of Werner syndrome

Werner syndrome (WS) is an autosomal recessive disorder sometimes referred to as “premature aging syndrome” because, beginning in puberty, it presents with symptoms such as cataracts, and loss and graying of hair, which makes individuals look relatively old for their age. Of the world’s reported cases to date, 60–80% are from Japan, where the incidence of WS in the population is unusually high. The life expectancy for people with WS is shorter because of its frequent comorbidities, which include diabetes, arteriosclerosis and malignant tumors. Although individuals with this disease “age prematurely,” simply referring to it as “accelerated aging” ignores the fact that the incidence of some common aspects of aging, such as dementia, are rare. Moreover, its comorbid malignant tumors are more frequently non-epithelial “sarcomas” than the more common epithelial “cancers”. In addition, the disease has a high incidence of intractable ulcers in the legs and feet, which result in pain and infections that can have a major negative impact in the person’s quality of life and vital prognosis.

In Japan, in 1984, the Ministry of Health and Welfare Specific Disease Research Group created a guide for the diagnosis of WS, which greatly contributed to the understanding of the disease. Since then, remarkable progress has been made in cellular research at the molecular level. In 1996, a mutation in the DNA helicase Werner syndrome protein (WRN) encoded by the RecQ genes on chromosome 8 was identified as the cause of the disease. Although no fundamental treatment has been developed for the disease, many studies have been published on its clinical features and the treatment of its specific morbidities. Findings of these studies are beginning to suggest that patient life expectancy could potentially be extended with appropriate treatment interventions.

It should be noted that numerous Japanese researchers have played a central role in advancing this research. On the other hand, no systematic survey of the number of patients, their symptoms and outcomes had been conducted in Japan for more than a quarter century. Furthermore, it can be presumed that a considerable number of Japanese individuals suffering from WS are never correctly diagnosed.

With this background, supported by a Health and Labour Sciences Research Grant for Research Projects on Overcoming Intractable Diseases, our research team set out to advance research on this disease with the following goals: (i) conduct a national assessment of the prevalence and treatment of patients with WS, (ii) create highly objective diagnostic standards that could be easily used as part of daily medical care, and (iii) standardize treatments of the syndrome and raise public awareness about the disease and its treatment. For the 2009–2013 Research Projects on Overcoming Intractable Diseases, the diagnostic criteria for WS were revised for the first time in 25 years, treatments were standardized, and the world’s first guidelines for its diagnosis and treatment were developed. A WS severity classification system was created by the 2014 Intractable Disease Policy Research Project, and in May 2014, WS was designated as an intractable disease (i.e., eligible for public medical expense subsidy). Regarding international forums, we sponsored a symposium in February 2012 for WS researchers from Japan and overseas in Tokyo, and in February 2018, we sponsored the International Meeting on RecQ Helicases and Related Diseases 2018, held in Chiba Prefecture.

For the 2020 version of the guidelines, we asked the leading WS researchers in all domains (including basic research, clinical research and medical care) for contributions beyond their fields of expertise. In principle, diagnostic and treatment guidelines consist of procedures that can be recommended scientifically and

This publication has been supported by The Japan Geriatrics Society

Contents

Preface

Takemoto M and Yokote K

Management guideline for Werner syndrome 2020

Chapter 1 Dyslipidemia and fatty liver associated with Werner syndrome

*Tsukamoto K, Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi S, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Kuzuya M and Yokote K*

Chapter 2 Sarcopenia associated with Werner syndrome

*Kuzuya M, Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi S, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Tsukamoto K and Yokote K*

Chapter 3 Diabetes associated with Werner syndrome

*Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi S, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Tsukamoto K, Mori S, Kuzuya M and Yokote K*

Chapter 4 Osteoporosis associated with Werner syndrome

*Mori S, Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi S, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Tsukamoto K, Kuzuya M and Yokote K*

Chapter 5 Infection associated with Werner syndrome

*Taniguchi T, Takemoto M, Kubota Y, Motegi S, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Tsukamoto K, Mori S, Kuzuya M and Yokote K*

Chapter 6 Skin ulcers associated with Werner syndrome: Prevention and non-surgical and surgical treatment

*Kubota Y, Takemoto M, Taniguchi T, Motegi S, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Kuzuya M and Yokote K*

Chapter 7 Skin ulcer associated with Werner syndrome

*Motegi S, Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Kuzuya M and Yokote K*

Chapter 8 Calcification in tendons associated with Werner syndrome

*Taniguchi A, Tanaka Y, Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, Motegi S, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Tsukamoto K, Mori S, Kuzuya M and Yokote K*

objectively based on collections of findings from clinical research backed by a large amount of evidence. However, for a rare disease such as WS, no large-scale treatment intervention studies can be conducted; therefore, the “evidence” available is limited. Thus, rather than being true “guidelines,” this management guideline is more of a “consensus guide” to clinical practice. However, we will be flattered if this attempt garners a certain amount of appreciation as “the first guide for the standardized treatment of WS that can be performed anywhere in the world.” Furthermore, using this guide as a foundation, it is our responsibility as researchers to make periodic revisions as we work toward the completion of “true guidelines,” by trying to increase the amount of evidence available and establish the fundamentals of treatment.

In 2010, our research team started the world’s first WS peer support group, the Werner Syndrome Patient and Family Association, building a foundation for patients and their families nationwide to make the most of treatment by sharing their concerns and information with peers. In addition, we were happy that both of the aforementioned symposia were jointly held with association, which enabled researchers to hear patients and their families “live” and provided researchers with the latest research results for their benefit.

Finally, we would like to express our sincere gratitude to everyone who made this management guideline possible, including the doctors and medical facilities nationwide that kindly cooperated with our research team, all the co-researchers and collaborators on this project who worked so hard on the guidelines, all members of

the Werner Syndrome Patient and Family Association who really motivated us, everyone at the Japan Patients Association, and everyone involved with the Health and Labour Sciences Research Grant for the Intractable Disease Policy Research Project.

## Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

Dr. Minoru Takemoto<sup>1</sup>  and Dr. Koutaro Yokote<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology,  
School of Medicine, International University of Health and  
Welfare, Chiba, Japan

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Hematology and Gerontology,  
Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan




**How to cite this article:** Takemoto M, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2020;1–2. <https://doi.org/10.1111/ggi.14074>

## ORIGINAL ARTICLE

## SOCIAL RESEARCH, PLANNING AND PRACTICE

# Management guideline for Werner syndrome 2020

## 1. Dyslipidemia and fatty liver associated with Werner syndrome

Kazuhisa Tsukamoto,<sup>1</sup> Minoru Takemoto,<sup>2</sup> Yoshitaka Kubota,<sup>3</sup> Toshibumi Taniguchi,<sup>4</sup> Sei-ichiro Motegi,<sup>5</sup> Akira Taniguchi,<sup>6</sup> Hironori Nakagami,<sup>7</sup>  Yoshiro Maezawa,<sup>8</sup> Masaya Koshizaka,<sup>8</sup>  Hisaya Kato,<sup>8</sup> Seijiro Mori,<sup>9</sup> Masafumi Kuzuya<sup>10</sup>  and Koutaro Yokote<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, School of Medicine, International University of Health and Welfare, Chiba, Japan

<sup>3</sup>Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>4</sup>Department of Infectious Diseases, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

<sup>5</sup>Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma, Japan

<sup>6</sup>Department of Orthopedic surgery, Nara Medical University, Nara, Japan

<sup>7</sup>Department of Health Development and Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

<sup>8</sup>Department of Endocrinology, Hematology and Gerontology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>9</sup>Center for the Promotion of Clinical Investigation, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo, Japan

<sup>10</sup>Department of Community Healthcare & Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University, Nagoya, Japan

For the purpose of examining the characteristics of dyslipidemia and fatty liver in patients with Werner syndrome in Japan in recent years, we searched all case reports of Japanese Werner syndrome reported on Medical Online and PubMed since 1996, and collected and examined the data and clinical features described in these reports. In addition, as there are few descriptions of treatment methods in these reports from Medical Online and PubMed, we analyzed 12 cases for which detailed data on treatment methods are available at Chiba University. *Geriatr Gerontol Int* 2020; ••: ••–••.

**Keywords:** clinical medicine, geriatric medicine, management guideline, Werner syndrome.

### Correspondence

Professor Minoru Takemoto MD PhD, Department of Diabetes,



Metabolism and Endocrinology,  
School of Medicine, International  
University of Health and Welfare,  
4-3, Kozunomori, Narita, Chiba  
286-8686, Japan. Email: minoru.  
takemoto@iuhw.ac.jp  
Professor Koutaro Yokote MD  
PhD, Department of  
Endocrinology, Hematology and  
Gerontology, Chiba University  
Graduate School of Medicine, 1-8-1  
Inohana, Chuo-ku, Chiba  
260-8670, Japan.  
Email: kyokote@faculty.chiba-u.jp

Received: 5 October 2020

Revised: 28 October 2020

Accepted: 4 November 2020

## Introduction

Arteriosclerosis is one of the two leading causes of death in Werner syndrome patients, along with malignancy.<sup>1</sup> Among the various forms of arteriosclerosis Werner syndrome patients develop, coronary artery diseases and peripheral arterial disease have a high incidence, and the latter plays a role in making skin ulcers in Werner syndrome patients refractory.<sup>2</sup> Arteriosclerosis in Werner syndrome patients is considered to be one of the features of disease-specific premature aging, whereas 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 has been considered to be greatly involved in these metabolic abnormalities.<sup>3–5</sup> 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.<sup>6,7</sup>

It has been said that Werner syndrome patients develop dyslipidemia/fatty liver at a high rate. The previous guidelines showed that hypercholesterolemia occurred in 53% of 15 Werner syndrome patients.<sup>2</sup> 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 men with a mean age of 45.6 years) including some descriptions or data relating to either lipid or fatty liver in the articles were selected for analysis (reports before 2005: 26 cases).<sup>8–43</sup> The detailed literature search method and process were as follows.

Medical Online: We searched Medical Online with the search term “Werner Syndrome” and publication year “since 1996”. A total of 186 papers were hit, and 49 case reports were confirmed to be appropriate and picked up.

PubMed: We searched PubMed by search formula “Werner syndrome” [All Fields] AND (Case Reports [ptyp] AND [“1996/01/01”

(PDAT): “3000/12/31” (PDAT))). With this screening, 151 case reports were hit, and 49 Japanese documents were picked up from them.

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 participants were divided into 13 Werner syndrome patients with a malignant disease (6 men; mean age 50.4 years) and the remaining 31 Werner syndrome patients with either no malignant diseases or no descriptions of malignant diseases (20 men; 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 aforementioned literature search included neither adequate description on the treatment nor records on any treatment effect/rates of achieving control target values. Additionally, an antihyperlipidemic 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 men and 7 women; mean age 50.7 years [range 39–60 years]) among 12 patients (5 men and 7 women; mean age 50.1 [range 39–60 years]) under follow up at 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.

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

## 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% of**

patients, followed by hyper-low-density lipoprotein (LDL) cholesterolemia/non-high-density lipoprotein (HDL) cholesterolemia in 68% of patients and hypo-HDL cholesterolemia in 32% of patients (SR; Table 1).

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 (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 accounted for 68.0% (the group with M: 42.9%, the group without M: 77.8%) and hypo-HDL cholesterolemia accounted 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 patients with dyslipidemia develop diabetes at a high rate (≥90%). The mean body mass index (BMI) of Werner syndrome patients with TG was 18.2, showing a lack of association with obesity (SR; Tables 1,2)**

Records on the presence or the absence of diabetes were found in 33 out of 35 Werner syndrome patients with dyslipidemia, and 31 patients (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. Complications of arteriosclerosis were found in four Werner syndrome patients with dyslipidemia; they developed atherosclerosis at a mean age of 41 years, indicating premature arteriosclerosis in Werner syndrome.

A total of 19 Werner syndrome patients with hypertriglyceridemia had a mean BMI of 18.2 (the group with M: 17.6, the group without M: 18.4), a maximum BMI of 22.8 and a minimum BMI of 12.49. There were nine underweight patients who had a BMI <18.5 (47.3%; the group with M: 7 patients, 46.7%; the group without M: 2 patients, 50%). The mean BMI of nine patients with normal triglyceridemia was 16.5, and eight of whom (88.9%) had a BMI not >18.5; there was no significant difference in BMI among normo- and hypertriglyceridemic patients, but was a tendency to be more "underweight" in normotriglyceridemic 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 patients in the 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 cholesterol, 91% for HDL cholesterol and 82% for TG. Strong statin is mainly used as an antidyplipidemic drug, and contributes to achieving the control target values (CS).**

Of 12 Werner syndrome patients with CS, diabetes was documented in six, glucose intolerance in one, lower leg ulcer in nine and peripheral arterial disease in three (all developed diabetes and lower leg ulcer), but none had a history of myocardial infarction. 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 2017.<sup>44</sup>

Among 11 Werner syndrome patients who did not have malignant disease, five were taking antidyplipidemic drugs, one was neither taking a statin nor achieved the LDL cholesterol control target value based on risk factors, one had HDL cholesterol <40 mg/dL and two had TG levels of ≥150 mg/dL; thus, taken all together, eight were diagnosed with dyslipidemia (a patient who met either criterion; 73%). All patients who were taking statin achieved the LDL cholesterol control target value, and the achievement rates for LDL cholesterol, TG and HDL cholesterol reached markedly high levels of 91%, 82% and 91%, respectively. Antidyplipidemic drugs administered to the patients were all strong statins (atorvastatin, rosuvastatin and pitavastatin).

The LDL cholesterol level of Werner syndrome patients complicated with diabetes, which is classified as a high-risk condition in the JAS guidelines, was 84.5 ± 21.4 mg/dL (minimum 51.0 mg/dL, maximum 105.4 mg/dL), showing successful control compared with the mean LDL cholesterol level of diabetes patients in the general population who received special health checkups (men 114.0 mg/dL, women 122.9 mg/dL).<sup>45</sup> Similarly, the LDL cholesterol level of Werner syndrome patients with peripheral arterial disease, also a high-risk condition in the 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 disorder, a high-risk condition, as with peripheral arterial disease (men 115.7 mg/dL, women 123.2 mg/dL).<sup>45</sup> 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

**Table 1** Characteristics of dyslipidemia among Werner Syndrome

Malignant disease	No. cases	No. cases (%)	Dyslipidemia		DM among dyslipidemic patients		Cases reported with precise lipid data				
			present	Absent	Present	Absent	Not reported	Reported	High LDL-C/ non-HDL-C	High TG	Low HDL-C
Asent or not reported	No. cases (%)	28	24 (85.7)	4 (14.3)	23 (95.8)	1 (4.2)	0	18	14 (77.8)	15 (83.3)	7 (38.9)
Present	No. cases (%)	13	11 (84.6)	2 (15.4)	8 (88.9)	1 (1.1)	2	7	3 (42.9)	4 (57.1)	1 (14.3)
Total	No. cases (%)	41	35 (85.3)	6 (14.7)	31 (93.9)	2 (6.1)	2	25	17 (68.0)	19 (76.0)	8 (32.0)

DM, diabetes mellitus; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; TG, triglyceride.

**Table 2** Characteristics of Werner syndrome patients with hypertriglyceridemia

Malignant disease		No. cases	Mean BMI	BMI <18.5	
				No. cases	%
Absent or not reported	High TG	15	18.4	7	46.7
	Normal TG	6	16.4	5	83.3
Present	High TG	4	17.6	2	50.0
	Normal TG	3	16.7	3	100
Total	High TG	19	18.2	9	47.3
	Normal TG	9	16.5	8	88.8

BMI, body mass index; TG, triglyceride.

**Table 3** Characteristics of Werner syndrome patients documented with fatty liver

Malignant Disease	No. cases (n)	Mean BMI	Max BMI	BMI >22		BMI <18.5		No. cases with lipid data	Complicated with dyslipidemia		No. cases with GI data	Complicated with GI
				No. cases	%	No. cases	%		No. cases	%		
Absent or not reported	10	19.3	22.6	2	20.0	4	40.0	10	9	90.0	10	9
Present	2	18.7	19.3	0	0.0	0	0.0	2	2	100.0	1	1
Total	12	18.8	22.6	2	16.7	4	33.3	12	11	91.6	11	10

BMI, body mass index; GI, glucose intolerance.

LDL cholesterol control target value in the general population with high-risk conditions (with a history of diabetes or cerebrovascular disorder) based on special health checkup data.<sup>45</sup>

### 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; Table 3.)**

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, just two patients had a BMI of  $\geq 22$  (in the group without M), and the maximum BMI was 22.6. In contrast, the prevalence of fatty liver (NAFLD) in the general population is approximately 30% and increases with the degree of obesity. The reported incidences of NAFLD in individuals with a BMI of  $\geq 28$ , 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%), showing 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 L/S ratio showed a positive correlation with HDL cholesterol levels and a negative correlation with TG levels. It does not correlate with the liver enzyme levels (CS).**

The following are analytical results of nine patients with data on L/S ratios and without malignancy in CS. Four patients (44%) had concomitant fatty liver (L/S ratio not >1.0). 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 17.1). When individual laboratory test values (LDL-C, HDL-C non-HDL-C, TG, aspartate transaminase, alanine transaminase,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, cholinesterase and aspartate transaminase/alanine transaminase ratio) of the fatty liver group were compared with those of the non-fatty liver group (*t*-test), the HDL cholesterol levels stood at  $46.0 \pm 8.1$  mg/dL in the fatty liver group and  $64.6 \pm 13.3$  mg/dL in the non-fatty liver group, showing a significantly low value in the fatty liver 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 cholesterol 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?

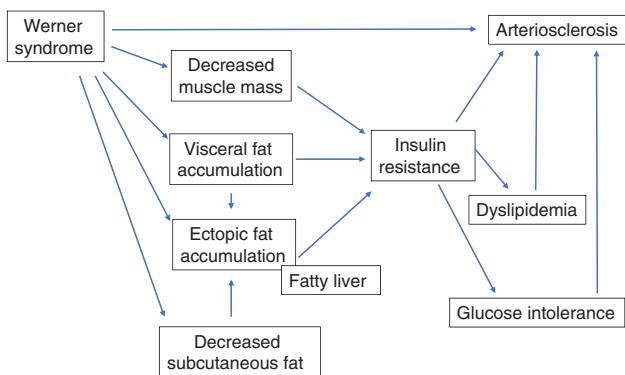
**A6. One of the 44 Werner syndrome patients reportedly developed hepatocellular cancer, although no specific description of a relationship with fatty liver was found (SR).**

One report out of 44 showed that hepatocellular cancer occurred in a 40-year-old male patient.<sup>30</sup> Although we cannot say for certain due to a lack of description on a non-cancerous hepatic tissue, he tested negative for hepatitis B and C viruses and autoimmune hepatic disease, and thus it cannot be denied that hepatocellular cancer might have been originally caused by NAFLD or NASH in this case.

## Discussion

As described in the review article by Epstein *et al.* in 1966<sup>46</sup> and in the report by Yokote *et al.* in 1989,<sup>47</sup> 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 JAS Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular diseases 2017.<sup>44</sup> The results showed that: (i) dyslipidemia occurred in 85% of Werner syndrome patients,  $\geq 90\%$  of whom developed diabetes; (ii) 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 (iii) Werner syndrome patients developed hypertriglyceridemia without obesity; the mean BMI of affected patients was 18.2. Mori *et al.* examined abdominal computed tomography images of three male patients and one female patient, which showed 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.<sup>21</sup> 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. From another point of view, Werner syndrome is a condition that has not only visceral fat accumulation observed in metabolic syndrome, but also an imbalance between visceral fat mass and subcutaneous fat mass and subcutaneous fat reduction, which are observed in lipodystrophic patients<sup>48</sup> and metabolically unhealthy normal-weight individuals.<sup>49</sup> In any of these pathological conditions, the cardiometabolic phenotype, such as dyslipidemia, diabetes, insulin resistance and ectopic fat accumulation, such as fatty liver, is observed. In particular, in recent years, great attention has been paid to the contribution of a decrease in subcutaneous fat to fatty liver and cardiometabolic phenotype, and this contribution is thought to be compatible with Werner syndrome.<sup>50</sup> The assumed mechanism for cardiometabolic phenotype in Werner syndrome is summarized in Figure 1.

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 facilities,<sup>47</sup> and five of them showed a decrease in the LDL receptor activity;<sup>51</sup> thus, it might be plausible that Werner syndrome itself possesses some sort of mechanism to decrease the LDL receptor activity. Given that an increased LDL cholesterol level is a disease-specific postnatal feature in Werner syndrome, it might be possible to assume that hypercholesterolemia in Werner syndrome patients has a risk equivalent to familial hypercholesterolemia considering the notion of cumulative LDL cholesterol, which has recently been proposed.



**Figure 1** Schematic flow of metabolic disorder that causes arteriosclerosis in Werner syndrome.

Of course, it remains unclear whether dyslipidemia occurs before the diagnosis of Werner syndrome. However, considering that macrophages are likely to become foamy in Werner syndrome, 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.<sup>52</sup> The analyses of 12 Werner syndrome patients in CS showed that an intensive treatment using strong statin might possibly achieve the lipid control target values. The rate of achieving the LDL cholesterol control target value of high-risk patients in the special health checkup was approximately 60%, whereas that in Werner syndrome patients was  $\geq 90\%$ , 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.

According to the questionnaire investigation of 102 Werner syndrome patients carried out by Imura *et al.* in Japan in 1985, 35.4% of these patients had mild hepatic dysfunction, and fatty liver was suggested as its cause.<sup>53</sup> The analysis on 12 Werner syndrome patients in CS confirmed that approximately 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. A similar mechanism for the onset of fatty liver in the general population; that is, excessive free fatty acids inflow into the liver from the accumulated visceral fat, would underlie the onset of fatty liver in Werner syndrome, although a Werner syndrome-specific mechanism might be involved in the onset of fatty liver.<sup>54</sup>

Recently, an onset of hepatocellular cancer caused by NAFLD or NASH has become the focus of interest. Hepatocellular cancer observed in a 40-year-old Werner syndrome patient of SR might 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 pioglitazone,<sup>55,56</sup> vitamin E<sup>57</sup> and ursodeoxycholic acid<sup>58</sup> in the general population, whereas Takemoto *et al.* reported that astaxanthin, a kind of carotenoid, improved fatty liver in Werner syndrome patients.<sup>43</sup> Another study also showed an effect of resveratrol to improve fatty liver in a Werner syndrome-model animal.<sup>59</sup> Further therapeutic drug development is expected.

## Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

## References

- Goto M. Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. *Med Ageing Dev* 1997; **98**: 239–254.
- The Guideline of Werner Syndrome for Diagnosis and Clinical Practice 2012. <http://www.m.chiba-u.jp/dept/clin-cellbiol/files/5215/0752/8288/guideline.pdf#search=%E3%82%A6%E3%82%A7%E3%83%AB%E3%83%8A%E3%83%BC%E7%97%87%E5%80%99%E7%BE%A4+%E3%82%AC%E3%82%A4%E3%83%89%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%83%B3>
- Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments. *Nutrients* 2017; **9**: 387.
- Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; **106**: 473–481.
- Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; **19**: 81–87.
- Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2015; **50**: 364–377.
- Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E *et al.* From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; **16**: 411–428.

- 8 Mita M, Ishibashi T, Shichishima T, Maruyama Y. Myelodysplastic syndrome with multiple chromosomes aberrations in a patient with Werner's syndrome. *Rinsho Ketsueki* 1996; **37**: 725–730.
- 9 Cho KB, Tanabe Y *et al.* Siblings of Werner syndrome who died of cardiovascular diseases: a case report. *Niigata mMed Soc J* 1996; **110**: 186 (in Japanese).
- 10 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**: 620–623.
- 11 Yamanaka A, Hirai T, Ohtake Y, Kitagawa M. Lung cancer associated with Werner's syndrome: a case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 1997; **27**: 415–418.
- 12 Igarashi M, Shiina Y, Morimoto K *et al.* A case of Werner syndrome that could be saved by inserting a stent into the lesion at the origin of the right coronary artery. *Heart* 1997; **29**: 764–769 (in Japanese).
- 13 Takano S, Kato K, Waguri N *et al.* A case of Werner syndrome with a 5-year progression of aortic stenosis. *Heart* 1997; **29**: 150–154 (in Japanese).
- 14 Okazaki M, Ueda K, Kuriki K. Lateral supramalleolar flap for heel coverage in a patient with Werner's syndrome. *Ann Plast Surg* 1998; **41**: 307–310.
- 15 Kubokawa M, Ikuyama S, Sakai H *et al.* A case of Werner syndrome who were associated with malignant melanoma. *Jpn J Clin Exp Med* 1998; **75**: 2641–2644 (in Japanese).
- 16 Murata K, Hatamochi A, Shinkai H, Ishikawa Y, Kawaguchi N, Goto M. A case of Werner's syndrome associated with osteosarcoma. *J Dermatol* 1999; **26**: 682–686.
- 17 Akiyama K, Takazawa A, Taniyasu N, Sato H. 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**: 303–306.
- 18 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.
- 19 Shimura K, Shimazaki C, Okamoto A *et al.* Werner's syndrome associated with acute myelofibrosis. *Rinsho Ketsueki* 2000; **41**: 123–128.
- 20 Tsuji Y, Kusuzaki K, Kanemitsu K, Matsumoto T, Ishikawa Y, Hirasawa Y. Calcaneal osteosarcoma associated with Werner syndrome. A case report with mutation analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2000; **82**: 1308–1313.
- 21 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**: 292–295.
- 22 Sato O, Nakabayashi K, Ichinose H, Namiki A. A case of Werner syndrome in which lumbar sympathetic ganglion block was effective. *J Jpn Soc Pain Clin* 2001; **8**: 44–46 (in Japanese).
- 23 Nakayama T, Ochiai T, Takahashi Y, Ohkubo K, Hironaga T, Kokubun S. A novel mutation in a patient with Werner's syndrome. *Gerontology* 2002; **48**: 215–219.
- 24 Mori H, Tomiyama T, Maeda N, Ozawa K, Wakasa KI. Lack of amyloid plaque formation in the central nervous system of a patient with Werner syndrome. *Neuropathology* 2003; **23**: 51–56.
- 25 Murakami M, Tsutsumi S, Tezuka N, Kurachi H. Pregnancy complicated with Werner's syndrome. *BJOG* 2003; **110**: 635–636.
- 26 Kawamura H, Tsuchida H, Maczawa Y *et al.* A case of Werner syndrome in which hemodialysis was introduced due to chronic renal failure. *Jpn J Geriatr* 2003; **40**: 282–286 (in Japanese).
- 27 Sogabe Y, Yasuda M, Yokoyama Y *et al.* Genetic analyses of two cases of Werner's syndrome. *Eur J Dermatol* 2004; **14**: 379–382.
- 28 Matsutani R, Watanabe Y, Kato T, Kubo T. A case of Werner syndrome who was associated with a vocal cord polyp. *Larynx Jpn* 2005; **17**: 39–42 (in Japanese).
- 29 Ochi M, Igase M, Nagai A *et al.* A case of Werner syndrome with chromosomal abnormality. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 2006; **43**: 639–642.
- 30 Shimono J, Haratake J. A case of Werner syndrome who was associated with a hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Exp Med* 2006; **83**: 1863–1864 (in Japanese).
- 31 Hashimoto N, Hatanaka S, Yokote K *et al.* A patient with Werner syndrome and adiponectin gene mutation. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; **75**: 27–29.
- 32 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**: 167–170.
- 33 Sakura M, Tsujii T, Yamauchi A *et al.* A case of Werner syndrome with triple cancers of bladder cancer, malignant fibrous histiocytoma, and basal cell carcinoma. *Jpn J Urol Surg* 2007; **20**: 190 (in Japanese).
- 34 Taniguchi Y, Asai Y, Shimoe T *et al.* A experience in treating knee joint skin soft tissue defects by free latissimus dorsi flap transplantation. *J Wakayama Med Soc* 2008; **59**: 134–138 (in Japanese).
- 35 Izumi H, Natori K, Ishihara S *et al.* A case of Werner syndrome with breast cancer and myelodysplastic syndrome. *Jpn J Clin Exp Med* 2008; **85**: 1187–1189 (in Japanese).
- 36 Hashizume H, Sato K, Takagi H *et al.* Werner syndrome as a possible cause of non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Pathol* 2009; **62**: 1043–1045.
- 37 Ohnishi S, Fujimoto M, Oide T *et al.* Primary lung cancer associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 2010; **10**: 319–323.
- 38 Furuya M *et al.* A case of Werner syndrome who was diagnosed during treatment for juvenile-onset diabetes. *Folia Endocrinol Jpn* 2011; **87**: 351 (in Japanese).
- 39 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**: 140–146.
- 40 Sasoh M, Tsukitome H, Matsui Y, Furuta M, Kondo M. Bilateral retinal detachment in Werner syndrome. *Retin Cases Brief Rep* 2014; **8**: 92–94.
- 41 Toda N, Ihara K, Takemoto M, Yokote K, Hara T. Endocrine and metabolic abnormalities in a girl with childhood Werner syndrome: case report. *J Am Geriatr Soc* 2014; **62**: 1404–1405.
- 42 Saito T *et al.* A case of Werner syndrome with type 1 diabetes showing insulin resistance. *Folia Endocrinol Jpn* 2014; **90**: 345.
- 43 Takemoto M, Yamaga M, Furuichi Y *et al.* Astaxanthin improves non-alcoholic fatty liver disease in Werner syndrome with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2015; **63**: 1271–1273 (in Japanese).
- 44 Japan atherosclerosis society (JAS) guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018; **25**: 864–984.
- 45 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.
- 46 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.
- 47 Yokote K, Mori S, Morosaki N *et al.* Dyslipidemia: a complication of Werner syndrome. *Jpn J Geriatr* 1989; **26**: 455–461 (in Japanese).
- 48 Fiorenza C, Chou S, Mantzoros C. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011; **7**: 137–150.
- 49 Stefan N, Schick F, Häring HU. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy Normal weight in humans. *Cell Metab* 2017; **26**: 292–300.
- 50 Stefan N. Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; **8**: 616–627.
- 51 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**: 137–142.
- 52 Mori S, Morisaki N, Saito Y, Yoshida S. Metabolism of acetylated low density lipoproteins by monocyte-derived macrophages from patients with Werner's syndrome. *Arteriosclerosis* 1989; **9**: 644–649.
- 53 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**: 171–185.
- 54 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.
- 55 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**: 2297–2307.
- 56 Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; **135**: 1176–1184.
- 57 Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV *et al.* Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1675–1685.
- 58 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**: 472–479.
- 59 Labbé A, Garand C, Cogger VC *et al.* Resveratrol improves insulin resistance hyperglycemia and hepatosteatosis but not hypertriglyceridemia, inflammation, and life span in a mouse model for Werner syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; **66**: 264–278.





**How to cite this article:** Tsukamoto K, Takemoto M, Kubota Y, *et al.* Management guideline for Werner syndrome 2020 1. Dyslipidemia and fatty liver associated with Werner syndrome. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2020;1–6. <https://doi.org/10.1111/ggi.14095>

## ORIGINAL ARTICLE

## SOCIAL RESEARCH, PLANNING AND PRACTICE

# Management guideline for Werner syndrome 2020.

## 2. Sarcopenia associated with Werner syndrome

Masafumi Kuzuya,<sup>1</sup>  Minoru Takemoto,<sup>2</sup>  Yoshitaka Kubota,<sup>3</sup> Toshibumi Taniguchi,<sup>4</sup> Sei-Ichiro Motegi,<sup>5</sup> Akira Taniguchi,<sup>6</sup> Hironori Nakagami,<sup>7</sup>  Yoshiro Maezawa,<sup>8</sup> Masaya Koshizaka,<sup>8</sup>  Hisaya Kato,<sup>8</sup> Seijiro Mori,<sup>9</sup> Kazuhisa Tsukamoto<sup>10</sup> and Koutaro Yokote<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Department of Community Healthcare & Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University, Nagoya, Japan

<sup>2</sup>Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, School of Medicine, International University of Health and Welfare, Chiba, Japan

<sup>3</sup>Department of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>4</sup>Department of Infectious Diseases, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

<sup>5</sup>Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma, Japan

<sup>6</sup>Department of Orthopaedic surgery, Nara Medical University, Nara, Japan

<sup>7</sup>Department of Health Development and Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

<sup>8</sup>Department of Endocrinology, Hematology and Gerontology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>9</sup>Center for the Promotion of Clinical Investigation, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo, Japan

<sup>10</sup>Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

### Correspondence

Minoru Takemoto, MD, PhD, Department of Diabetes, Metabolism, and Endocrinology, University: School of Medicine, International University of Health and Welfare, 4-3, Kozunomori, Narita, Chiba 286-8686, Japan.

Email: minoru.takemoto@iuhw.ac.jp

Koutaro Yokote, MD, PhD, Department of Endocrinology, Hematology and Gerontology, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan.

Email: kyokote@faculty.chiba-u.jp

*Received: 5 October 2020*

*Revised: 14 October 2020*

*Accepted: 19 October 2020*

**Aim:** Sarcopenia is defined as a condition that combines decreased skeletal muscle mass with weakness or decreased physical function. It is well known that in older adults, the presence of sarcopenia is a risk of frailty, falls and physical dysfunction. Patients with Werner syndrome are characterized by visceral fat accumulation and thin limbs, but the prevalence of sarcopenia in patients with Werner syndrome has not been investigated.

**Methods:** A literature search was conducted using Werner syndrome and skeletal muscle as keywords. We also analyzed data from our 7 Werner syndrome patients.

**Results:** A literature search on the relationship between Werner syndrome and skeletal muscle yielded only one article reported from Japan. According to this paper, a decrease in skeletal muscle mass (appendicular skeletal muscle index) was observed in all 9 Werner syndromes investigated. On the other hand, in our 7 Werner syndrome patients, their appendicular skeletal muscle indexes were below the standard value except for one male patient who had continued resistance exercise.

**Conclusion:** The decrease in skeletal muscle mass frequently occurs in patients with Werner syndrome. However, resistance exercise may prevent the appearance of sarcopenia and requires early intervention in patients with Werner syndrome. **Geriatr Gerontol Int 2020;**

••: •••••.

**Keywords:** clinical medicine, Werner syndrome, geriatric medicine, management guideline, others.

## Introduction

Werner syndrome is frequently associated with a decrease in extremity skeletal muscle mass in adults (below the age of 40 years).

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.

## Sarcopenia

Sarcopenia is characterized by a significant decrease in skeletal muscle mass and muscle weakness or a decline in the physical function with age.<sup>1</sup> It is generally known that the skeletal muscle area decreases by 25–30% and muscle strength by 30–40% by the age of 70 compared with those in the 20s, and muscle mass decreases by about 1–2% every year after the age of 50.<sup>2</sup> The 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 fibers (fast-twitch fibers, white muscle).<sup>2</sup> Sarcopenia is a term coined from “sarco” denoting “flesh” and “penia” representing “poverty” in Greek.<sup>1,2</sup> 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 malnutrition.<sup>1</sup>

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 Japan.<sup>3</sup>

## Sarcopenia in patients with Werner syndrome

A literature search on the relationship between Werner syndrome and skeletal muscle yielded only one article reported from Japan in 2017.<sup>4</sup> According to that report, nine patients with Werner syndrome (four men and five women) with the mean age of  $48 \pm 8.8$  years (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,  $m^2$ :  $<7.0$  kg/ $m^2$  [male],  $<5.4$  kg/ $m^2$  [female] and grip strength:  $<26$  kg [male],  $<18$  kg [female])<sup>5</sup> suggested by Asian Working Group for Sarcopenia.

As to the grip strength, two of four male patients did not meet the diagnostic criteria for sarcopenia, whereas none exceeded the cutoff value of appendicular skeletal muscle indexes. The researchers also assessed the accumulation of visceral fat (evaluated by abdominal computed tomography) 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 patients with Werner syndrome 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 men and three women) with the mean age of  $49.1 \pm 6.8$  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  $<7.0$  kg/ $m^2$  for males and  $<5.7$  kg/ $m^2$  for females)<sup>5</sup> except for one male patient. He was 43 years old and had continued resistance exercise with dumbbells and bodyweight squats from his school days.<sup>6</sup>

As described above, age-related sarcopenia is generally associated with a decrease in skeletal muscle fibers (particularly, fast-twitch fibers) 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 (e.g., walking speed).<sup>1–3,5</sup> Patients with Werner syndrome are likely to develop refractory plantar ulcers, which makes it impossible to measure their walking speed in some cases. Hand deformity also occurs in some cases, making it difficult to measure grip strength, and thus it is not always easy to make a diagnosis of sarcopenia.

## Discussion

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 a 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 patient with Werner syndrome who was not diagnosed with sarcopenia, as in the above example, has also been observed, suggesting possible prevention of sarcopenia by appropriate intervention (e.g., resistance exercise).

## Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

## 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**: 412–423.
- 2 Kuzuya M. Importance of sarcopenia & frailty in geriatrics. *Jpn J Geriatr* 2009; **46**: 279–285. (in Japanese).

- 3 Shimokata H, Shimada H, Satake S, *et al.* Chapter 2 Epidemiology of sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int* 2018;**18**:13-22.
- 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, Kuzuya M, Tanaka F. Evaluation of appendicular skeletal muscle mass in 8 Werner syndrome patients. manuscript in preparation.





**How to cite this article:** Kuzuya M, Takemoto M, Kubota Y, *et al.* Management guideline for Werner syndrome 2020. 2. Sarcopenia associated with Werner syndrome. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2020;1-3. <https://doi.org/10.1111/ggi.14076>



## ORIGINAL ARTICLE

## SOCIAL RESEARCH, PLANNING AND PRACTICE

# Management guideline for Werner syndrome 2020. 3. Diabetes associated with Werner syndrome

Minoru Takemoto,<sup>1</sup>  Yoshitaka Kubota,<sup>2</sup> Toshibumi Taniguchi,<sup>3</sup> Sei-ichiro Motegi,<sup>4</sup> Akira Taniguchi,<sup>5</sup> Hironori Nakagami,<sup>6</sup>  Yoshiro Maezawa,<sup>7</sup> Masaya Koshizaka,<sup>7</sup>  Hisaya Kato,<sup>7</sup> Kazuhisa Tsukamoto,<sup>8</sup> Seijiro Mori,<sup>9</sup> Masafumi Kuzuya<sup>10</sup>  and Koutaro Yokote<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, School of Medicine, International University of Health and Welfare, Chiba, Japan

<sup>2</sup>Department of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>3</sup>Department of Infectious Diseases, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

<sup>4</sup>Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma, Japan

<sup>5</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Nara Medical University, Nara, Japan

<sup>6</sup>Department of Health Development and Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

<sup>7</sup>Department of Endocrinology, Hematology and Gerontology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>8</sup>Department of Internal Medicine, School of Medicine, Teikyo University, Tokyo, Japan

<sup>9</sup>Center for the Promotion of Clinical Investigation, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo, Japan

<sup>10</sup>Department of Community Healthcare & Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University, Nagoya, Japan

## Correspondence

Dr Minoru Takemoto MD PhD,  
Department of Diabetes, Metabolism,  
and Endocrinology, School of  
Medicine, International University of  
Health and Welfare, 4-3, Kozunomori,  
Narita, Chiba 286-8686, Japan.  
Email: minoru.takemoto@iuhw.ac.jp

Received: 5 October 2020

Revised: 19 October 2020

Accepted: 22 October 2020

**Aims:** To evaluate the characteristics of diabetes associated with Werner syndrome.

**Methods:** A literature search was done with search term “Werner syndrome” and “Diabetes”.

**Results and Conclusions:** Prevalence of diabetes is extremely high in Werner syndrome. Diabetes associated with Werner syndrome is classified as “accompanied with other diseases and conditions and the one occurring mainly in association with other genetic syndromes.” This type of diabetes is marked by accumulated visceral fat and high insulin resistance, despite low body mass index. Thiazolidine derivatives and metformin are effective for glycaemic control. New antidiabetic drugs, such as dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists, could be potentially beneficial for patients with Werner syndrome. Furthermore, the establishment of diet therapy as well as exercise therapy is warranted. *Geriatr Gerontol Int* 2020; ••: ••–••.

**Keywords:** clinical medicine, geriatric medicine, others.

## Introduction

Werner syndrome is a disease representing progeria. The 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.<sup>1,2</sup>

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

A1. Approximately 55% of them develop diabetes.

The review article published by Epstein *et al.* in 1966 indicates that diabetes was observed in 55 (28 males and 27 females) of 125 patients diagnosed with Werner syndrome.<sup>1</sup> In Japan, the results of the research on domestic patients with Werner syndrome were reported by Imura *et al.*, of the Health and Welfare Ministry's specific disease hormone receptor mechanism research group (Etsuro Ogata Group) in 1984. These researchers conducted a questionnaire survey consisting of 1930 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 diabetes.<sup>3</sup>

Goto reported that about 70% of patients with Werner syndrome developed type 2 diabetes or borderline diabetes based on the results of the literature review from 1966 to 2004.<sup>4</sup> Goto *et al.* further extended the target year of review to 2008 to review the articles by year and reported that the incidence of diabetes in patients with Werner syndrome 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 time.<sup>5</sup>

As a nationwide epidemiological survey in 2011, a questionnaire survey consisting of 6921 questions was conducted in medical institutions with at least 200 beds, through which 396 patients with Werner syndrome 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 diabetes.<sup>6</sup> As described by Goto *et al.*, the incidence of diabetes in patients with Werner syndrome in Japan was comparable with that reported by Imura *et al.* in 1984.

Q2. What type of diabetes do the patients with Werner syndrome 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 body mass index (BMI).

Epstein *et al.* 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 patients with Werner syndrome. 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 diabetes.<sup>1</sup>

According to the report from Imura *et al.*, the researchers measured the serum insulin levels of 53 patients with Werner syndrome in the glucose tolerance test, observing hyperinsulinemia in 33% 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  $\beta$  cells has been relatively maintained even though insulin resistance is higher in patients with Werner syndrome. 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 fibroblasts.<sup>3</sup>

An onset of diabetes generally correlates with obesity (an increase in BMI), whereas BMIs of most patients with Werner

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

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

\**P* < 0.05, quoted from Yamaga *et al.*<sup>10</sup>

Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation. Comparisons between the two groups were made using Welch's *t*-test. *P* < 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using JMP Pro 12 (SAS Institute Japan, Tokyo, Japan).

BMD (F), bone mineral density (femoral neck); BMD (L), bone mineral density (lumbar spine); BMI, body mass index; BW, body weight; GLFS, geriatric locomotive function scale; SMI, skeletal muscle index; TNF, tumor necrosis factor; VFA, visceral fat area; YAM, young adult mean.

syndrome are <22. Yokote *et al.* reported that accumulated visceral fat, low serum adiponectin levels and increases in tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin-6 were observed in patients with Werner syndrome with diabetes.<sup>7,8</sup> A recent case report has suggested that although it was confirmed in one patient, abnormal glucagon secretion after a food load might be associated with carbohydrate metabolism disorders in patients with Werner syndrome.<sup>9</sup> Recently, the body compositions of Japanese patients with Werner syndrome 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 a predominantly higher BMI and amount of visceral fat (Table 1).<sup>10</sup> 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 patients with Werner syndrome. Diabetes is generally determined by not only genetic background but also changes in environmental factors. Considering that the rate of diabetes occurring in patients with Werner syndrome remains constant, the development of diabetes in patients with Werner syndrome may be greatly influenced by genetic factors rather than environmental factors.

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

A3. Thiazolidine derivatives and metformin are effective for glycemic control.

As reported by Epstein *et al.*, 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  $\gamma$ , an insulin sensitizer.<sup>7,8,11–18</sup> 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, use of metformin,<sup>19</sup> dipeptidyl peptidase 4 inhibitors<sup>9,20</sup> and glucagon-like peptide-1 receptor agonists<sup>21</sup> have been reported, although are few in number. In patients with Werner syndrome, not only short stature and low body weight but also a reduction in the skeletal muscle mass early in life has been observed.<sup>10</sup> 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 the important subjects to be examined.

## Discussion

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 dipeptidyl peptidase

4 inhibitor and/or glucagon-like peptide-1 receptor analog, could be potentially beneficial for patients with Werner syndrome. Furthermore, the establishment of not only diet therapy<sup>22</sup> but also exercise therapy for patients with Werner syndrome is warranted in the future.

## Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

## References

- 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.
- 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.
- Ogata E, Hormone Receptor Mechanism of Specific Diseases Research Group, the Ministry of Health, Labor and Welfare. 1984. (In Japanese.)
- Goto M. Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. *Mech Ageing Dev* 1997; **98**: 239–254.
- Goto M, Ishikawa Y, Sugimoto M, Furuichi Y. Werner syndrome: a changing pattern of clinical manifestations in Japan (1917–2008). *Biosci Trends* 2013; **7**: 13–22.
- 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.
- Yokote K, Hara K, Mori S, Kadowaki T, Saito Y, Goto M. Dysadipocytokinaemia in Werner syndrome and its recovery by treatment with pioglitazone. *Diabetes care* 2004; **27**: 2562–2563.
- Honjo S, Yokote K, Fujishiro T *et al.* Early amelioration of insulin resistance and reduction of interleukin-6 in Werner syndrome using pioglitazone. *J Am Geriatr Soc* 2008; **56**: 173–174.
- 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.
- Yamaga M, Takemoto M, Shoji M *et al.* Werner syndrome: a model for sarcopenia due to accelerated aging. *Aging* 2017; **9**: 1738–1744.
- Takino H, Okuno S, Uotani S *et al.* Increased insulin responsiveness after CS-045 treatment in diabetes associated with Werner's syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; **24**: 167–172.
- Izumino K, Sakamaki H, Ishibashi M *et al.* Troglitazone ameliorates insulin resistance in patients with Werner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 2391–2395.
- Imano E, Kanda T, Kawamori R, Kajimoto Y, Yamasaki Y. Pioglitazone-reduced insulin resistance in patient with Werner syndrome. *Lancet* 1997; **350**: 1365.
- Yokote K, Honjo S, Kobayashi K *et al.* Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. *J Am Geriatr Soc* 2004; **20**: 1582–1583.
- Hattori S, Kasai M, Namatame T, Hattori Y, Kasai K. Pioglitazone treatment of insulin resistance in a patient with Werner's syndrome. *Diabetes care* 2004; **27**: 3021–3022.
- 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**: 167–170.
- Furuya M, Kurokawa R, Fujita N *et al.* A case of Werner syndrome diagnosed during treatment of juvenile diabetes. *Folia Endocrinol Jpn* 2011; **87**: 351–351. (In Japanese.)
- Saito T, Shimoda Y, Tagaya Y *et al.* A case of Werner syndrome with type 1 diabetes showing insulin resistance. *Folia Endocrinol Jpn* 2014; **90**: 345–345. (In Japanese.)
- Yasuda H, Nagata M, Hara K, Moriyama H, Yokono K. Biguanide, but not thiazolidinedione, improved insulin resistance in Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 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. *J Am Geriatr Soc* 2016; **64**: 687–688.
- 22 Yamamoto R, Akasaki K, Horita M *et al.* Evaluation of glucose tolerance and effect of dietary management on increased visceral fat in a patient with Werner syndrome. *Endocr J* 2020. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0304>.




**How to cite this article:** Takemoto M, Kubota Y, Taniguchi T, et al. Management guideline for Werner syndrome 2020. 3. Diabetes associated with Werner syndrome. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2020;1–4. <https://doi.org/10.1111/ggi.14083>

## ORIGINAL ARTICLE

## EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PRACTICE AND HEALTH

# Management guideline for Werner syndrome 2020.

## 4. Osteoporosis associated with Werner syndrome

Seijiro Mori,<sup>1</sup> Minoru Takemoto,<sup>2</sup>  Yoshitaka Kubota,<sup>3</sup> Toshibumi Taniguchi,<sup>4</sup> Sei-ichiro Motegi,<sup>5</sup> Akira Taniguchi,<sup>6</sup> Hironori Nakagami,<sup>7</sup>  Yoshiro Maezawa,<sup>8</sup> Masaya Koshizaka,<sup>8</sup>  Hisaya Kato,<sup>8</sup> Kazuhisa Tsukamoto,<sup>9</sup> Masafumi Kuzuya<sup>10</sup> and Koutaro Yokote<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Center for the Promotion of Clinical Investigation, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, School of Medicine, International University of Health and Welfare, Chiba, Japan

<sup>3</sup>Department of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>4</sup>Department of Infectious Diseases, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

<sup>5</sup>Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan

<sup>6</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Nara Medical University, Nara, Japan

<sup>7</sup>Department of Health Development and Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

<sup>8</sup>Department of Endocrinology, Hematology and Gerontology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>9</sup>Department of Internal Medicine, School of Medicine, Teikyo University, Tokyo, Japan

<sup>10</sup>Department of Community Healthcare & Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University, Nagoya, Japan

### Correspondence

Minoru Takemoto, MD, PhD, Department of Diabetes, Metabolism, and Endocrinology, University School of Medicine, International University of Health and Welfare, 4-3, Kozunomori, Narita, Chiba 286-8686, Japan.

Email: minoru.takemoto@iuhw.ac.jp

Koutaro Yokote, MD, PhD, Department of Endocrinology, Hematology and Gerontology, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan.

Email: kyokote@faculty.chiba-u.jp

Received: 5 October 2020

Revised: 14 October 2020

Accepted: 19 October 2020

**Keywords:** osteoporosis, Werner syndrome.

CQ1. What percentage of patients with Werner syndrome develops 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.

Werner syndrome is a typical genetic progeroid syndrome characterized by pathological conditions similar to age-related various changes that present early in life. Among them, osteoporosis is a characteristic sign of premature aging observed in patients with Werner syndrome.

According to a report summarizing clinical characteristics of 24 patients with Werner syndrome by Murata and Nakashima,<sup>1</sup> 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 patients with Werner syndrome reported in Japan.

As the above report by Murata and Nakashima was made before bone densitometry (using dual energy X-ray absorptiometry) had become generalized, it was unclear whether the incidence of osteoporosis in patients with Werner syndrome using the current diagnostic criteria for primary osteoporosis<sup>2</sup> was as high as that reported in previous studies. Therefore, a more detailed assessment of osteoporosis was made in 10 patients with Werner syndrome visiting Chiba University Hospital.<sup>3</sup> As shown in Table 1, the patients consisted of five men and five women. 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 dual

**Table 1** Bone density in 10 patients with Werner syndrome

Case	Sex	Age	WRN mutation	Bone density in the lumbar spine (L <sub>2-4</sub> )			Bone density in the femoral neck		
				g/cm <sup>2</sup>	T-score SD	%YAM	g/cm <sup>2</sup>	T-score SD	%YAM
1	M	57	6/6	0.730	-2.7 <sup>†</sup>	70 <sup>‡</sup>	0.601	-2.1	70 <sup>‡</sup>
2	F	60	6/6	0.804	-2.1	78	0.452	-3.1 <sup>†</sup>	57 <sup>‡</sup>
3	F	57	4/6	0.790	-1.9	78	0.351	-4.0 <sup>†</sup>	45 <sup>‡</sup>
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 <sup>‡</sup>
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 <sup>†</sup>	59 <sup>‡</sup>
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 <sup>‡</sup>

<sup>†</sup>T-score  $\leq$  -2.5.

<sup>‡</sup>YAM  $\leq$  70%.

YAM, young adult mean value.

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

Factor	Odds ratio (95% CI)	P
Genotype: AA/AG vs. GG	2.528 (1.194–5.350)	0.0154
Sex: women vs. men	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

CI, confidence interval.

energy X-ray absorptiometry, and  $\leq$ 70% of the young adult mean value or T-score of  $\leq$ -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.

CQ.2 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 long 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 patients with Werner syndrome.<sup>4</sup>

The researchers examined osteoporosis in a 43-year-old white female patient. The spine radiograph showed fragility compression fractures in almost all thoracolumbar spines. Her bone density stood at 0.776 g/cm<sup>2</sup> in the lumbar spine and 0.441 g/cm<sup>2</sup> in the femoral neck, which was equivalent to -2.38 and -3.93 SD, respectively, compared with the mean values in women 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, which showed 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 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-1.<sup>5</sup> They measured changes in bone density and the bone metabolism marker of patients with Werner syndrome with osteoporosis before and after daily subcutaneous injection of recombinant human IGF-1 for 6 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 post-treatment 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 patients with Werner syndrome 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, particularly in the lower extremities. As arthrogyposis 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 one reason why osteoporosis in Werner syndrome tends to be more severe in the lower extremities.

CQ3. Is osteoporosis related with WRN gene polymorphism?

A3. Research results showing the relation between the WRN gene polymorphism and osteoporosis 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

**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 (years)	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 (m)	150	11.4	140	38.5	-11.2 (-32.6-10.1)	0.279
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	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
Skeletal muscle mass index (kg/m <sup>2</sup> )	5.51	0.54	5.55	0.52	0.03 (-0.31-0.37)	0.850
Bone density in the lumbar spine (g/cm <sup>2</sup> )	0.79	0.14	0.73	0.17	-0.07 (-0.14-0.00)	0.068
Bone density in the femoral neck (g/cm <sup>2</sup> )	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.

CI, confidence interval; SD, standard deviation.

product of the gene responsible for Werner syndrome, has been considered to play a role mainly in the DNA repair process. It has been observed that the *WRN* gene is expressed in human dermal fibroblasts,<sup>6</sup> 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, research providing a new insight concerning this topic has been reported.

It has been known that there are single nucleotide polymorphisms at eight positions in the *WRN* gene: four of them involve amino acid substitution, while the other four do not.<sup>7</sup> Some researchers have already reported examination results of a relationship particularly with rs1346044 (T>C, Cys1367Arg), i.e., a polymorphism with the 1367th cysteine residue being replaced with an arginine residue, and osteoporosis.<sup>8</sup> 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, which resulted 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 1632 consecutive autopsy cases (mean age: 81; 924 men and 708 women) in Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital.<sup>9</sup> 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. In addition, the study found that the above odds ratio in women was 2.983 times as high as that in men, 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 was found to have a significant association with the femoral fracture by analyzing its relationship with the bone density using DNAs taken from 251 patients with postmenopausal osteoporosis (mean age: 71 years) in Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital.<sup>9</sup> Table 3 shows the relationship between the genotype of rs2230009 and each clinical indicator in these patients. 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. Therefore, 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 are potentially involved in the onset of osteoporosis associated with Werner syndrome.

CQ4. How should osteoporosis in patients with Werner syndrome 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 the treatment of osteoporosis.<sup>10</sup>

As a typical drug to decrease the risk of osteoporosis-related fractures, bisphosphonates have been widely used. A report indicated that etidronate, one of the bisphosphonates, has ameliorated painful soft tissue calcification,<sup>11</sup> 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 parathyroid hormone (teriparatide) is considered effective. As sarcoma frequently develops in patients with Werner syndrome, the use of parathyroid hormone requires special attention to the development of osteosarcoma.

## Discussion

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, particularly in the lower extremities in patients with Werner syndrome. As arthrogyrosis is associated with dermal sclerosis in the lower extremities or ulcerative lesions in the foot region occur in patients with Werner syndrome, the bones of the lower limbs are easily influenced by disuse and inflammatory changes. These are considered one of the reasons that osteoporosis associated with Werner syndrome may become more severe in the lower extremities. On the other hand, the research results indicating the association between *WRN* gene polymorphism and osteoporosis have also been reported, suggesting that an onset of osteoporosis might be 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 conventional treatment for this bone disease. Given that disuse may possibly be involved in the pathogenesis of osteoporosis, prevention against disuse through active rehabilitation is also important.

## Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

## 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, Takemoto M, Yokote K. 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, Pak CY. 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, Ueki H. 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, Koshizuka Y, Nakamura K, Kawaguchi H. 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 Orimo H, Osteoporosis Prevention and Treatment Guideline 2015 Edition (in Japanese)., Committee for making Osteoporosis Prevention and Treatment Guidelines (edit), Life Science Publishing Co., Ltd, pp. 53–123. 2015.
- 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.




**How to cite this article:** Mori S, Takemoto M, Kubota Y, et al. Management guideline for Werner syndrome 2020. 4. Osteoporosis associated with Werner syndrome. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2020;1–4. <https://doi.org/10.1111/ggi.14078>



## ORIGINAL ARTICLE

## SOCIAL RESEARCH, PLANNING AND PRACTICE

# Management guideline for Werner syndrome 2020. 5. Infection associated with Werner syndrome

Toshibumi Taniguchi,<sup>1</sup> Minoru Takemoto,<sup>2</sup>  Yoshitaka Kubota,<sup>3</sup> Sei-ichiro Motegi,<sup>4</sup> Akira Taniguchi,<sup>5</sup> Hironori Nakagami,<sup>6</sup>  Yoshiro Maezawa,<sup>7</sup> Masaya Koshizaka,<sup>7</sup>  Hisaya Kato,<sup>7</sup> Seiji Mori,<sup>8</sup> Kazuhisa Tsukamoto,<sup>9</sup> Masafumi Kuzuya<sup>10</sup> and Koutaro Yokote<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

<sup>2</sup>Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, School of Medicine, International University of Health and Welfare, Chiba, Japan

<sup>3</sup>Department of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>4</sup>Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan

<sup>5</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Nara Medical University, Nara, Japan

<sup>6</sup>Department of Health Development and Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

<sup>7</sup>Department of Endocrinology, Hematology and Gerontology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>8</sup>Center for the Promotion of Clinical Investigation, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo, Japan

<sup>9</sup>Department of Internal Medicine, School of Medicine, Teikyo University, Tokyo, Japan

<sup>10</sup>Department of Community Healthcare & Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University, Nagoya, Japan

## Correspondence

Dr. Minoru Takemoto, MD, PhD, Department of Diabetes, Metabolism, and Endocrinology, School of Medicine, International University of Health and Welfare, 4-3, Kozunomori, Narita, Chiba 286-8686, Japan.

Email: minoru.takemoto@iuhw.ac.jp

Koutaro Yokote, MD, PhD, Department of Endocrinology, Hematology and Gerontology, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan.

Email: kyokote@faculty.chiba-u.jp

Received: 5 October 2020

Accepted: 8 October 2020

**Keywords:** Infection, Werner syndrome.

## Introduction

Werner syndrome is characterized by symptoms such as atrophy of subcutaneous tissues, decreased blood flow<sup>1</sup> and lower activity of fibroblast cells<sup>2</sup> due to metabolic disorders in connective tissues,<sup>3</sup> which may easily cause refractory skin ulcers.<sup>4</sup> Furthermore, it may occur with type 2 diabetes,<sup>5</sup> 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 in patients with diabetes, leading to failure of conservative treatment and necessitating surgical excision of the infected site. It is considered that the goal to treat an infection caused by refractory skin ulcers in patients with Werner syndrome is to minimize exacerbation of the ulcerated skin lesion by detecting signs of infection early and treating it.

## Treatment guidelines for infections in dermal ulcers

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 patients with Werner syndrome compared with those of patients with diabetes, thereby raising a risk of long-term and chronic infection. Prolonged infection could cause the 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 antimicrobial. For poorly controlled infection, debridement and surgical excision are needed at an appropriate time. Thus it is essential to work with plastic surgeons and orthopedists.

## Laboratory examination and diagnosis

When treating diabetic foot infections, we recommend a microbiological diagnostic method. To assess the severity of a diabetic foot infection, it is recommended by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) to collect samples in the following way.<sup>6</sup>

1. Clean area of the wound, perform debridement and biopsy a deep tissue or take samples by curettage.

**Table 1** Examples of antimicrobials for mild or long-term/chronic cases

Antimicrobial drug <sup>†</sup>	Comments
Oral administration of cephalexin (500 mg) every 6 h	Covers Gram-positive bacteria
Oral administration of amoxicillin (250 mg)/clavulanate (125 mg) + amoxicillin (250 mg) every 8 h	Cover anaerobic bacteria
Oral administration of two sulfamethoxazole (400 mg)/trimethoprim (80 mg) Tablets every 12 h	Cover MRSA
Oral administration of minocycline (100 mg) every 12 h	Covers MRSA
Oral administration of clindamycin (300 mg) every 8 h	Covers anaerobic bacteria and some MRSA
Oral administration of levofloxacin (500 mg) every 24 h	Covers <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Often used in combination with clindamycin

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

<sup>†</sup>Dosage and dose regimen need to be adjusted according to renal function.

**Table 2** Examples of antimicrobials for moderate to severe cases

Antimicrobial drug <sup>†</sup>	Comments
Intravenous injection of 3 g of ampicillin/sulbactam every 6 h	Covers Gram-positive bacteria and anaerobic bacteria First-line drug in cases of no drug-resistant strains
Intravenous injection of 4.5 g of piperacillin/tazobactam every 6 h	Covers Gram-positive bacteria, anaerobic bacteria and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Intravenous injection of 2 g of cefepime every 12 h and 500 mg of metronidazole every 8 h	Covers drug-resistant Gram-negative bacteria except <i>Pseudomonas aeruginosa</i> as well
Intravenous injection of 1 g of meropenem every 8 h	Covers ESBL-producing Gram-negative bacteria and anaerobic bacteria as well
Vancomycin <sup>‡</sup>	Covers Gram-positive bacteria and MRSA
Daptomycin <sup>§</sup>	Covers Gram-positive bacteria and MRSA In cases where vancomycin cannot be used

ESBL, extended spectrum beta lactamase; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

<sup>†</sup>Dosage and dose regimen need to be adjusted according to renal function.

<sup>‡</sup>Dosage and frequency based on body weight and drug blood level.

<sup>§</sup>Dosage and frequency based on body weight.

2. Puncture fluid of purulent discharge.
3. Obtain bone biopsy tissue in cases of suspected osteomyelitis.

When a sample is obtained from a wound without clinical symptoms of infection (obtained from an area of the wound without debridement, or obtained simply by swabbing an area of the wound), normal bacterial flora, which may not be the cause of infection can be detected, which poses the risk of administering unnecessary 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 performed.<sup>7</sup> If the bone is exposed, osteomyelitis is suspected, which necessitates a culture from biopsied bone tissue.<sup>8</sup>

## Selection of therapeutic drugs

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

1. Risk of methicillin-resistant *S. aureus*.
2. History of antimicrobial use within a month; if present, Gram-negative bacteria need to be covered.
3. Risk of *Pseudomonas* infection.
4. Determination of the severity.

Example of antimicrobials for (i) mild or long-term/chronic, and (ii) moderate to severe cases are shown in Tables 1 and 2 respectively.

## Treatment duration

The goal of treatment is to ameliorate symptoms of infection (red flare, pain and swelling). Treatment duration corresponds to that for diabetes foot infection,<sup>6</sup> but if the infected skin tissue is poorly healed, it should be determined on a case-by-case basis.

## Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

## References

- 1 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.
- 2 Hatamochi A, Arakawa M, Takeda K, Ueki H. Activation of fibroblast proliferation by Werner's syndrome fibroblast-conditioned medium. *J Dermatol Sci* 1994; **7**: 210–216.
- 3 Muftuoglu M, Oshima J, von Kobbe C, Cheng WH, Leistriz DF, Bohr VA. The clinical characteristics of Werner syndrome: molecular and biochemical diagnosis. *Hum Genet* 2008; **124**: 369–377.
- 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 longevity 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–e173.
- 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**: 721–723.
  - 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* 2011; **9**: 214–216.
  - 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**: 790–797.

**How to cite this article:** Taniguchi T, Takemoto M, Kubota Y, et al. Management guideline for Werner syndrome 2020. 5. Infection associated with Werner syndrome. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2020;1–3. <https://doi.org/10.1111/ggi.14073>

## ORIGINAL ARTICLE

## EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PRACTICE AND HEALTH

# Management guideline for Werner syndrome 2020. 6. Skin ulcers associated with Werner syndrome: Prevention and non-surgical and surgical treatment

Yoshitaka Kubota,<sup>1</sup> Minoru Takemoto,<sup>2</sup>  Toshibumi Taniguchi,<sup>3</sup> Sei-ichiro Motegi,<sup>4</sup> Akira Taniguchi,<sup>5</sup> Hironori Nakagami,<sup>6</sup>  Yoshiro Maezawa,<sup>7</sup> Masaya Koshizaka,<sup>7</sup>  Hisaya Kato,<sup>7</sup> Seiji Mori,<sup>8</sup> Kazuhisa Tsukamoto,<sup>9</sup> Masafumi Kuzuya<sup>10</sup> and Koutaro Yokote<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>2</sup>Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, School of Medicine, International University of Health and Welfare, Chiba, Japan

<sup>3</sup>Department of Infectious Diseases, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

<sup>4</sup>Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan

<sup>5</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Nara Medical University, Nara, Japan

<sup>6</sup>Department of Health Development and Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

<sup>7</sup>Department of Endocrinology, Hematology and Gerontology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>8</sup>Center for the Promotion of Clinical Investigation, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo, Japan

<sup>9</sup>Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>10</sup>Department of Community Healthcare & Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University, Nagoya, Japan

**Aim:** To provide guidelines on the diagnosis, treatment, and prevention of skin ulcers in Werner syndrome.

**Methods:** This article was based on literature from 1996, when WRN was identified as a gene responsible for Werner syndrome, and we evaluated several authentic clinical cases of genetically diagnosed patients. There were 63 patients with Werner syndrome in the Japanese reports retrieved from Medical Online between January 1996 and December 2017. There were 56 patients with Werner syndrome in English reports written by Japanese authors and retrieved from PubMed during the same period.

**Results:** 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. The reported ulcers were often located at the distal one-third of the lower legs. There were 8 patients with callosities in the foot in the Japanese reports and 9 patients in the English reports. A skin ulcer in Werner syndrome is generally intractable. Weight-bearing ulcers or callosity should be critically assessed in surgical procedures because they have effects on patient pain and gait. By adopting a recently advanced technique to facilitate wound healing, the cases of ulcers that were difficult to treat and those requiring major operations can be closed with minimally invasive surgery.

**Conclusions:** Skin ulcers in Werner syndrome are refractory, and they lead to reduced quality of life of patients. A callosity in Werner syndrome is an important therapeutic target for the prevention of ulcers. *Geriatr Gerontol Int* 2020; ●●: ●●–●●.

**Keywords:** callosities, foot ulcer, osteomyelitis, shoes, werner syndrome.

**Correspondence**

Minoru Takemoto, MD, PhD,

Department of Diabetes,  
Metabolism, and Endocrinology,  
School of Medicine, International  
University of Health and Welfare,  
4-3, Kozunomori, Narita, Chiba  
286-8686, Japan.  
Email: minoru.takemoto@iuhw.  
ac.jp

Received: 5 October 2020

Revised: 2 November 2020

Accepted: 4 November 2020

## Introduction

Skin ulcers are commonly observed in Werner syndrome (WS). This article explores the epidemiology, diagnosis, treatment and prevention of ulcers in WS from a surgical perspective.

Skin ulcers in WS are refractory, and they lead to a reduced quality of life for patients. Foot ulcers in WS require special care because its clinical presentation is similar but not identical to that of ischemic limb ulcers or diabetic ulcers, both of which have recently increased in prevalence. As WS is an extremely rare disease, it is difficult to gain adequate experience in treating it. It is also difficult to create evidence-based guidelines based on clinical trials involving several patients. Nonetheless, it is necessary to make an appropriate diagnosis and provide treatment tailored to the skin ulcer in each patient with WS. In addition, ulcers in these patients are refractory, which necessitates prevention. Based on these observations, guidelines on the diagnosis, treatment and prevention of skin ulcers in WS based on case reports, including ours, are important. This article also explores elbow ulcers, as well as other lower-limb ulcers, which occur commonly in WS.

## Literature

Most studies on WS are case reports; there are only a few case series. This article was based on literature from 1996, when *WRN* was identified as a gene responsible for WS, and we evaluated several authentic clinical cases of genetically diagnosed patients.

There were 63 patients with WS in the Japanese reports retrieved from Medical Online between January 1996 and December 2017. There were 56 patients with WS in English reports written by Japanese authors and retrieved from PubMed during the same period. Both reports were used in this study. However, these Japanese reports included abstracts of conference presentations; thus, some cases overlapped. Similarly, cases reported in Japanese could overlap with those in English.

## Overview of skin ulcers

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

A1. Approximately 40% of patients with Werner syndrome have skin ulcers.

WS is a very rare disease, and it is difficult to determine accurately the morbidity and prevalence of complications of skin ulcers. Records on skin ulcers were found in 27 (43%) of 63 patients and 22 (40%) of 56 patients from the Japanese and

English reports, respectively (Table 1). The reported ulcers were often located at the olecranon of the elbow joint in the upper limbs; ulcers were observed at sites below the distal one-third of the lower legs in several cases. There have also been reports of ulcers in the extensor surfaces of the knee joints.

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

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

Patients with WS often have thin lower limbs and dry skin. Poikiloderma and scleroderma-like changes occur on the foot, particularly on the distal one-third of the lower legs (Fig. 1). The distal one-third of the lower legs and foot will be discussed subsequently. The skin is often poorly extensible and shiny. The contraction of the ankle often limits the range of motion with the pes equinus position. Flat foot is a typical symptom of WS. Flame-like calcification in the Achilles tendon shown on radiographs is a typical symptom in WS, and skin ulcers are sometimes observed. In addition, WS may be associated with lateral and medial malleoli on the ankle and multiple leg ulcers. Callosities are also frequently observed. Even on an ulcer-free foot in relatively good condition, a callosity is often observed when critically assessed. 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.

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

Body part	No. of cases in the Japanese reports ( <i>n</i> = 63)	No. of cases in the English reports ( <i>n</i> = 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%)



**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) Foot is in relatively good condition without ulcers yet with a callosity on the heel region.

The incidence of carbohydrate metabolism disorders in patients with WS was high at 43% and 39% in the Japanese and English reports, respectively (Table 2). The clinical presentation of a foot ulcer in WS is partly similar to, but not necessarily identical to, that in diabetes or hypertension, which has been increasing in prevalence recently. This requires attention. Hypertension was not necessarily found in several cases. Lower limb ischemia was also not observed in several WS cases. In WS, a decrease in sensation is not common unless there is diabetes. It should be noted that the ulcers in WS are caused by multiple factors; among them, scleroderma-like changes and foot deformities are the most common. Furthermore, defective wound healing may also contribute to the development of foot ulcers in WS.

**Q4. Are there ulcers associated with malignancy?**

**A4. Yes, such ulcers are occasionally seen.**

Malignancy is prevalent in WS. The incidence of a non-epithelial tumor in patients with WS has also been reported to be higher than that in the healthy population. Regarding the association with skin ulcers, a study reported that calcaneal osteosarcoma was observed in a patient with a heel ulcer.<sup>1</sup> Malignancies should be considered as differential diagnoses for skin ulcers in patients with WS.

**Q5. Are callosities frequently observed?**

**A5. Yes, they are frequently observed.**

Callosities occur frequently on the feet of patients with WS. There were eight patients with callosities in Japanese reports and nine patients in English reports. Callosities cause pain and decrease quality of life, and an ulcer may occur at a site of callosity. Moreover, pain caused by a callosity worsens gait, which contributes to an increased load on the other sites, and subsequent

development of new callosities or ulcers. Accordingly, a callosity in WS is an important therapeutic target for the prevention of ulcers.

WS is characterized by hardened and poorly extensible skin. In addition, symptoms, including flat foot, toe deformity and ankle contracture, may progress. These conditions cause high callosities in WS.

As mentioned above, a callosity may become the origin of a skin ulcer. Thus, for patients with WS who have a callosity without a skin ulcer, prevention is necessary, considering the risk of developing an ulcer. Such cases have been reported in two patients from Japanese reports and five from English reports. The importance of interventions for preventing or treating callosities in ulcer-free patients with WS is underscored by the following among others: (i) several patients do not take preventive measures, including the use of a foot orthosis and shoe orthosis because they have never developed an ulcer or experienced refractory ulcers; and (ii) patients with mild symptoms are quite active, and therefore high pressure is applied to the callosities over a long period. In our patient, a load on a callosity on the heel ruptured the calcaneal bony cortex, leading to calcaneal bone osteomyelitis (Fig. 2). Although this patient presented with changes typical of WS, including poikiloderma, scleroderma-like skin changes, and ankle contracture of the distal one-third of the lower legs to the foot, the skin on the lower legs and feet were in relatively good condition. The causes of a heel ulcer were considered to include failure to treat a callosity on the heel, use of commercial shoes, and repeated and continuous pressure applied to a callosity on the heel due to the patient's activities.

These observations demonstrate that a callosity is a prodrome of skin ulcers in WS. The interventions for callosities may prevent severe and difficult-to-treat conditions such as skin ulcers and osteomyelitis.

**Diagnosis**

**Q6. Are macroscopic evaluations of ulcers important?**

**A6. Yes, they are important.**

As macroscopic findings, the records of sites and characteristics 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)<sup>2</sup> in mind, to reduce the number of omissions. DESIGN-R® provides criteria for evaluating pressure ulcers, yet it can also be used to assess ulcers other than pressure ulcers. The evaluation items are depth, amount of exudate, size, inflammation/infection, granulation tissue, necrotic tissue and pocket.

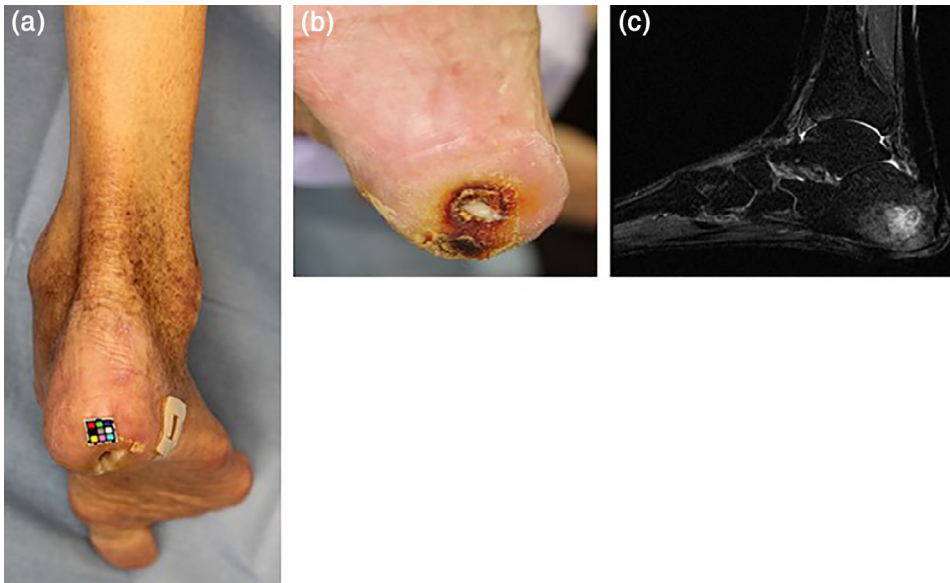
DESIGN-R is a detailed evaluation method that can be utilized for therapeutic effect determination and assessment of time-dependent changes. Its limitations include slightly cumbersome records.

The following are points that are considered important in the assessment of ulcers in WS.

1. Depth of an ulcer: an ulcer in WS easily reaches the bone or the articular cavity. It is necessary to consider the possibility of osteomyelitis in case of the rupture of the ulcer and extension to the bone marrow, osteomyelitis and purulent arthritis in case of an ulcer reaching the articular cavity.
2. Amount of exudate: in cases of purulent exudates, the possibility of osteomyelitis or purulent arthritis should be considered.
3. Size: it is important to determine the condition of an ulcer and the therapeutic effects.

**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%)



**Figure 2** A case of a calcaneal callosity developing into possible calcaneal bone osteomyelitis. (a) Skin is generally in good condition from the distal one-third of the lower extremities to the foot region. (b) Pus from the ulcer on the heel region. (c) Magnetic resonance imaging: sagittal section of the foot. Fat-suppressed T2-weighted image shows high signal intensity in the calcaneal bone marrow, which reflects osteomyelitis.

4. Inflammation/infection: it is important to identify the focus of the infection, which may be the skin and soft tissue, bone marrow, or articular cavity.
5. Granulation tissue: generally, granulation is poor at the site of an ulcer in WS. 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, i.e., nature, depth and range of necrotic tissue.
7. Pocket: in several patients with WS, the formation of a pocket in a foot ulcer may become a problem.

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

A7. Plain radiography and computed tomography are helpful for examining the shape of the entire foot and the conditions of individual bones of the foot.

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

Q8. Is magnetic resonance imaging examination useful?

A8. Magnetic resonance imaging examination is useful for a suspected case of osteomyelitis (Fig. 2).

Q9. Is vascular evaluation necessary?

A9. Yes, it is necessary.

In cases of lower-limb ischemia, it is necessary to assess the possibility of revascularization. Lower-limb ischemia should be considered in patients with a history of hypertension or diabetes, cold feet, or non-palpable dorsalis pedis and posterior tibial pulses. There were suspected cases of lower-limb ischemia in one patient from the Japanese and two from the English reports. One of these patients reportedly showed revascularization after a femoropopliteal artery bypass surgery using a saphenous vein.<sup>3</sup>

## 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 WS is generally intractable. Weight-bearing ulcers or callosity should be critically assessed in surgical procedures because they have effects on patient pain, gait and quality of life. Even if a wound is finally closed surgically, using procedures such as skin grafting and flap surgery, preparation before wound closure can influence the outcomes. By adopting a recently advanced technique to facilitate wound healing, the cases of ulcers that were difficult to treat and those requiring major operations can be closed with minimally invasive surgery. The attempt to improve the condition of an ulcer preoperatively is called wound bed preparation, and its importance cannot be overemphasized. In addition, progress in regenerative medicine may introduce other treatment options in the future, which may include cultured tissue grafting. This section discusses the progression from wound bed preparation to surgery in patients with WS, incorporating our experience.

### *Debridement and curettage*

In the management of skin ulcers, the removal of necrotic tissue and cleaning of the wound surface are important. Thus, daily cleaning of wound surfaces by patients is necessary. At the same time, curettage and surgical debridement are desirable every time they visit medical institutions. In addition, chemical debridement, which involves the enzymatic removal of necrotic tissue, is one of the options for daily debridement.

For obviously infected wounds, incisional drainage or debridement should be performed immediately. Lately, ulcers with no obvious symptoms of infection but increased bacterial volume, called critical colonization, has attracted attention. The critically colonized bacterial mass forms a biofilm of glycocalyx and other components, disrupts host immunity and affects the effectiveness of external medicine, and inhibits wound healing. A soft yellow-to white-colored tissue attached to the surface of an ulcer (sometimes called a slough) may include a biofilm, which is suggestive of critical colonization. In addition, NERDS has also been reported as a clinical finding suggestive of critical colonization<sup>4</sup> (Table 3). It is considered effective, as a countermeasure against critical colonization, to remove soft yellow- to white-colored tissue attached to the bottom of an ulcer using a sharp spoon or other

**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 using the terms shown above (quoted from Woo and Sibbald<sup>4</sup>).

instrument when the ulcer in WS is examined; this procedure removes the biofilm and reduces bacterial volume.

Debridement is useful for the diagnosis because it facilitates the determination of the range and depth of an ulcer. During the procedure, it is also important to collect samples for bacterial cultivation from wounded surfaces, necrotic tissue or pus. Some ulcers extend to the bone marrow, and osteomyelitis may be found during debridement. In such cases, pus should be obtained from the bone marrow for bacterial cultivation.

Pain is the most common hindrance in performing debridement for patients with WS. They frequently develop carbohydrate metabolism, yet have less perceptual decline than patients with diabetic ulcers and stronger pain than healthy people during the procedure. This often makes debridement without anesthesia difficult. In the case of local infiltration anesthetic injection, the hardening of tissue worsens the pain caused by the injection and prevents the injected anesthetic agent from penetrating the tissue, which increases the dose requirement and decreases the effectiveness of analgesia. One of the measures is block injection to sites with soft skin away from an ulcer such as the center of the lower thigh (Fig. 3). In any case, the significance and necessity of

debridement in WS should be explained to patients, followed by adequate preparations before applying this procedure.

### Topical medication

It is important to use an appropriate topical medication for an ulcer. The basic idea of moist wound healing in ulcer treatment is to maintain an adequately moist environment and facilitate wound healing. However, ulcers in WS rarely heal with drugs that directly promote a moist environment and wound healing (Vaseline ointment, prostaglandin-containing ointment and basic fibroblast growth factor [bFGF] spray) alone. The critical colonization of bacteria is often addressed with iodine preparation or silver preparation. Heavy exudation exceeding the range of moist wound healing inhibits this process, and thus preparations with a water-absorbing base (cadexomer iodine and iodine-sucrose preparations) are often used to absorb exudates.

### Washing

Washing a wound surface is considered effective. There is little evidence on the effectiveness of washing, but a clinical consensus on efficacy is considered to have been reached. Wound irrigation with a shower by a patient acts as self-care and is one of the desirable personal hygiene measures. Accordingly, washing the foot in the shower just because an ulcer should be avoided, despite the lack of reason, to control a wound.

On the other hand, the following risks caused by washing should be considered, i.e., (i) multidrug-resistant bacteria in the environment are attached to a wound surface, and (ii) multidrug-resistant bacteria on a wound surface may spread to the environment.

Water-related equipment (e.g., water faucets, showerheads, bathtubs, perineal irrigation bottles) may be contaminated by various bacteria in medical institutions. Wound irrigation is likely to cause contamination of the environment by splatter. In light of the



**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 at a site with the soft skin slightly distal from the center of the lower limb for a sural nerve block. 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 to the ulcers, negative pressure wound therapy (NPWT) started. (d) Post-NPWT: 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.



above risks in (i) and (ii), a wound should be irrigated following standard preventive measures.

### **Negative pressure wound therapy**

Negative pressure wound therapy (NPWT) has been widely used to treat refractory ulcers in recent years. It promotes neovascularization and granulation by continuous negative pressure and facilitates ulcer healing by controlling exudates. It was effective to an extent in our cases (Fig. 3), and it should be proactively employed in the future. General precautions for NPWT include (i) not using infected wounds, and (ii) paying attention to skin diseases around ulcers, which should also be followed accordingly in WS. Skin ulcers associated with purulent arthritis frequently occur in WS. Infected ulcers are not an indication for NPWT monotherapy, but a combination with continuous irrigation may be effective.

Caution should be exercised when administering NPWT for the foot in WS because the tissue is severely indurated and the skin and soft tissue are thin and close to the bone, leading to the likelihood of developing skin and soft tissue disorders following pressure from a foaming agent. A foaming agent should be cut into an appropriate width and thickness for effective use.

### **Surgical procedure**

#### *Attachment of artificial dermis*

The skin and soft tissues in WS become thin and indurated, which likely causes loss of all layers of the bone and tendon. The artificial dermis is essential for treating foot ulcers in WS (Fig. 3). In WS, the bony cortex is often ruptured, leading to exposure of the bone marrow, but an artificial dermis can also be attached to the exposed bone marrow. Dermis-like tissue is constructed on the surface of the exposed bone marrow to prevent osteomyelitis and enable epidermization.

#### *Skin grafting*

Several skin ulcers in WS had previously been accompanied by bone exposure at the regions of loss of periosteum and aponeurosis, and it is difficult to perform skin grafting. However, the advent of the artificial dermis, bFGF preparation and NPWT has increased the number of cases that can have a base bed for skin grafting for ulcers in WS; patients undergoing skin grafting may also be on the increase. Descriptions of skin grafting were found in one case from the Japanese report and two cases from the English reports. Figure 3 shows the cases of skin grafting on the lateral malleolus in the ankle.

#### *Flap surgery*

With or without WS, the percentage of comparatively major surgeries, such as flap surgery, has decreased for the treatment of intractable ulcers, and their roles have been relatively declining. This is attributable to drug advances, including topical medication and bFGF preparations, advent of the artificial dermis, which has made skin grafting possible even in previously contraindicated situations, and a powerful granulating effect and reduction of ulcers by NPWT. On the other hand, flap surgery can close ulcers that could not be closed by other therapeutic procedures; ulcers can be closed using thick skin and soft tissue, and the duration of treatment shortens.

#### *Elbow ulcers*

The olecranon bone is curved, and highly flexible soft tissue is required because of the elbow flexion–extension movements. Furthermore, the articular cavity is often exposed in elbow ulcers of patients with WS. For these reasons, flap surgery may be appropriate in several cases instead of skin grafting. Regarding flap surgery for elbow ulcers, there have been reports on the use of radial recurrent flaps,<sup>5</sup> flexor carpi ulnaris muscle flaps,<sup>6</sup> and radial forearm flaps.<sup>7</sup> Other than those above, skin grafting<sup>8</sup> and partial osteotomy<sup>9</sup> have been reported.

#### *Knee ulcers*

Flap surgery is highly applicable to ulcers with an exposed knee-joint cavity. There are reports on cases of anterior tibial artery flap, sartorius muscle flap and free latissimus dorsi myocutaneous flap.<sup>10,11</sup>

#### *Heel ulcers*

A free serratus anterior muscle flap has been reported for a heel ulcer associated with osteomyelitis.<sup>12</sup>

#### *Ulcers in the Achilles tendon*

Calcification with a flame-like shape in the Achilles tendon observed on radiographs is a characteristic finding of WS. The infection of calcification often causes ulcers in the Achilles tendon. It has been reported to be treated with a lateral supramalleolar flap.<sup>13</sup>

#### *Amputation*

Amputation of the affected parts cannot be avoided in some refractory ulcers. Records on amputation were found for one case each of the foot and toe from Japanese reports and one case below the knee and another case of the toe from English reports. A case of below-the-knee amputation caused by calcaneal osteosarcoma has also been reported.<sup>1</sup>

#### **Others**

#### *Hyperbaric oxygen therapy*

Hyperbaric oxygen therapy for calcaneal ulcers accompanied by calcaneal osteomyelitis has been reported.<sup>14</sup>

#### *Lumbar sympathetic ganglion block*

There are reports on the lumbar sympathetic ganglion block for foot ulcers and pain.<sup>15,16</sup>

#### **Skin care**

#### *Moisture retention*

In WS, skin dryness is frequently observed, particularly in the lower leg and foot. It may become a predisposing factor for callosities and the exacerbation of skin ulcers. Desquamation or rash caused by cutaneous dryness is considered to induce contamination in surgical wounds and inhibit wound healing. The application of a moisturizer may be effective.

## **Management**

Q11. Is the management for a callosity necessary?

A11. Yes, it is necessary.

Callosities frequently occur in the foot in WS (Fig. 1b), and they may induce skin ulcers, rupture of the bony cortex in the calcaneal bone, and osteomyelitis (Fig. 2). Special attention should be paid to the callosity in the weight-bearing portion of the foot. Once an ulcer or osteomyelitis occurs in WS, it may become



**Figure 4** Samples of shoe-shaped orthoses: (a) outdoor type shoes; (b) indoor type shoes.

intractable, and preventive measures against these symptoms are implemented when a callosity is observed. Therefore, proactive intervention for callosities is important.

### Prevention against callosities

A callosity occurs when excessive pressure is prolonged. It is important to avoid excess pressure on the feet to prevent callosity formation.

Use of an appropriate foot orthosis or shoe-shaped orthosis, which is tailored to each patient's foot, may prevent a callosity and an ulcer. An article reported the use of foot orthosis and a shoe-shaped orthosis for two patients with WS.<sup>17</sup> 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 were proactively made (Fig. 4). There are outdoor shoe types and indoor shoe types, which are tailored to the lifestyle of each patient by a prosthetist. These shoes are more comfortable than commercial shoes made for healthy people, and they relieve pain. We are currently examining the effects of these orthoses on callosities and ulcers. A toe deformity may progress rapidly in WS, which often renders a prepared orthosis unsuitable after a brief period.

Orthoses can be applied to the lower and upper extremities, such as the elbow joint.

### Treatment of callosity

Proactive treatment of a callosity is desirable in WS., Treatment should be continued, given that a callosity recurs unless continuous excessive pressure, the cause, is eliminated. The specific methods include the following.

#### Shaving of a callosity

The thickness of a callosity may be reduced with a razor, and the shape of a callosity may be smoothed. This makes it possible to prevent extremely heavy pressure from being applied to the narrow range of the skin.

#### Attachment of salicylic acid preparation

By attaching a salicylic preparation, keratin can be macerated and manually exfoliated.

#### Use of an appropriate foot orthosis or shoe-shaped orthosis

A foot orthosis or shoe-shaped orthosis tailored to each patient's foot may be effective not only for the prevention of callosity and ulcer but also for their treatment.

## Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

## References





- 1 Nakamura Y, Shimizu T, Ishikawa Y *et al.* Triple primary sarcoma in Werner syndrome with a novel mutation. *Rheumatology* 2003; **42**: 798–800.
- 2 Japanese Society of Pressure Ulcers. *DESIGN-R*. <http://www.jspu.org/jpn/info/design.html>. (in Japanese).
- 3 Akiyama K, Takazawa A, Taniyasu N, Sato H. Revascularization of femoropopliteal artery occlusion in Werner's syndrome. Report of a case and review of surgical literature in cardiovascular lesions. *J Cardiovasc Surg* 2000; **41**: 303–306.
- 4 Woo KY, Sibbald RG. A cross-sectional validation study of using NERDS and STONEES to assess bacterial burden. *Ostomy Wound Manage* 2009; **55**: 40–48.
- 5 Hayashi T, Motomura H. Experience of radial recurrent flap for intractable ulcers in patients with Werner syndrome. *J Jpn Soc Plast Reconstr Surg* 2009; **52**: 291 (in Japanese).
- 6 Abe Y, Doi K, Hattori Y, Ikeda K. Experience in treating Werner syndrome with bilateral intractable olecranon ulcers. *Yamaguchi Med J* 2003; **52**: 1–2 (in Japanese).
- 7 Ooshima S, Katou H, Minami A, Suenaga N, Iwasaki M, Tazaki Y. A case of radial forearm flap for intractable skin ulcer of the elbow due to Werner syndrome. *Hokkaido J Orthop Traumatol* 2001; **43**: 24–27 (in Japanese).
- 8 Tamori Y, Takahashi T, Nakajima S *et al.* A case of Werner syndrome identifying a complex heterozygotes mutation in the WRN gene. *J Japanese Soc Intern Med* 2011; **100**: 642–1644 (in Japanese).
- 9 Akimoto H, Sasaki T. A sibling with Werner syndrome with congenital elbow dislocation. *Tohoku Arch Orthop Surg Dent Traumatol* 1999; **43**: 175 (in Japanese).
- 10 Taniguchi Y, Asai Y, Shimoe T *et al.* Experience in treating knee joint skin soft tissue defects by free latissimus dorsi flap transplantation. *J Wakayama Med Soc* 2008; **59**: 134–138 (in Japanese).
- 11 Taniguchi Y, Tamaki T. 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 Suzuki S, Fukui T, Imagawa K, Fujibayashi M, Kohno T, Miyasaka M. A case of heel ulcer suspected of WS. *Skin Surg* 2015; **24**: 45 (in Japanese).
- 13 Okazaki M, Ueda K, Kuriki K. Lateral supramalleolar flap for heel coverage in a patient with Werner's syndrome. *Ann Plast Surg* 1998; **41**: 307–310.
- 14 Yamamoto K, Imakiire A, Miyagawa N, Kasahara T. A report of two cases of Werner's syndrome and review of the literature. *J Orthop Surg* 2003; **11**: 224–233.
- 15 Shinokawa M, Kamijima K, Kiyonaga N *et al.* A case in which lumbar sympathetic ganglion block was effective for intractable leg ulcer of WS. *J Jpn Soc Pain Clin* 2014; **2**: 164–165 (in Japanese).
- 16 Satoh O, Nakabayashi K, Ichinose H, Namiki A. A case of WS in which lumbar sympathetic ganglion block was effective. *J Jpn Soc Pain Clin* 2001; **2**: 96–98 (in Japanese).
- 17 Suzuki Y, Ohshima Y. Two cases of Werner syndrome with a chief complaint of gait disturbance. *Jpn J Rehabil Med* 2000; **37**: 180 (in Japanese).

**How to cite this article:** Kubota Y, Takemoto M, Taniguchi T, et al. Management guideline for Werner syndrome 2020. 6. Skin ulcers associated with Werner syndrome: Prevention and non-surgical and surgical treatment. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2020;1–7. <https://doi.org/10.1111/ggi.14096>

## ORIGINAL ARTICLE

## EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PRACTICE AND HEALTH

# Management guideline for Werner syndrome 2020. 7. Skin ulcer associated with Werner syndrome dermatological treatment

Sei-ichiro Motegi,<sup>1</sup>  Minoru Takemoto,<sup>2</sup>  Toshibumi Taniguchi,<sup>3</sup> Yoshitaka Kubota,<sup>4</sup> Akira Taniguchi,<sup>5</sup> Hironori Nakagami,<sup>6</sup>  Yoshiro Maezawa,<sup>7</sup> Masaya Koshizaka,<sup>7</sup>  Hisaya Kato,<sup>7</sup> Seijiro Mori,<sup>8</sup> Kazuhisa Tsukamoto,<sup>9</sup> Masafumi Kuzuya<sup>10</sup> and Koutaro Yokote<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma, Japan

<sup>2</sup>Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, School of Medicine, International University of Health and Welfare, Chiba, Japan

<sup>3</sup>Department of Infectious Diseases, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

<sup>4</sup>Department of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>5</sup>Department of Orthopaedic surgery, Nara Medical University, Nara, Japan

<sup>6</sup>Department of Health Development and Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

<sup>7</sup>Department of Endocrinology, Hematology and Gerontology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>8</sup>Center for the Promotion of Clinical Investigation, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo, Japan

<sup>9</sup>Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>10</sup>Department of Community Healthcare & Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University, Nagoya, Japan

Skin ulcers in Werner's syndrome often arise from hyperkeratotic lesions and trauma to pressure points such as the plantar region, and are more difficult to treat than wound healing in healthy individuals. Multiple factors contribute to the intractable skin ulcers in Werner's syndrome, including skin thinning, sclerosis, fatty tissue loss, impaired blood flow, calcification, and excessive pressure due to osteoarticular deformity. Treatment includes topical application of a keratolytic agent for keratosis around the ulcer. Treatment of ulcers is the same as for normal ulcers, and if the ulcer is associated with infection and necrotic tissue, surgical debridement with a scalpel or scissors should be performed as much as possible after washing with saline or mildly warm water or with an antibacterial agent. Topical medications that promote softening and debridement of the necrotic tissue are used with careful control of moisture in the wound. Topical agents that promote granulation should be used in wounds where necrotic tissue has been removed without infection. Dressings to maintain a moist environment in the wound may also be useful. If the wound does not improve with conservative treatment, surgical treatment should be considered. **Geriatr Gerontol Int** ••; ••: ••–•• **Geriatr Gerontol Int** 2020; ••: ••–••.

**Keywords:** clinical medicine, geriatric medicine, management guideline, Werner syndrome.

## Correspondence

Minoru Takemoto MD PhD,  
Department of Diabetes,

Metabolism, and Endocrinology,  
University: School of Medicine,  
International University of Health  
and Welfare, 4-3, Kozunomori,  
Narita, Chiba 286-8686, Japan.  
Email: minoru.takemoto@iuhw.ac.jp  
Koutaro Yokote MD PhD,  
Department of Endocrinology,  
Hematology and Gerontology, Chiba  
University Graduate School of  
Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku,  
Chiba 260-8670, Japan.  
Email: kyokote@faculty.chiba-u.jp

Received: 5 October 2020

Revised: 14 October 2020

Accepted: 18 October 2020

## Introduction

A skin ulcer in Werner syndrome is caused by various factors. It has been said that impaired metabolism of the connective tissue component is involved.<sup>1</sup> In addition, the following factors are considered 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 hardening 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 lesion.<sup>2</sup>

A skin ulcer occurs more commonly at sites on which pressure is exerted, including the Achilles tendon, ankle, elbow and plantar region.<sup>3</sup> It sometimes presents with prodromal symptoms of a corn, callus and trauma. Owing 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 easily.<sup>2</sup> Patients with Werner syndrome often develop tumors, and thus, it is desirable to consult a dermatologist when in doubt to consider the possibility of a refractory skin ulcer attributed to squamous cell carcinoma or a malignant melanoma. In particular, careful attention is needed, as patients with Werner syndrome can develop acral lentiginous malignant melanoma, occurring commonly on the sole of the foot, at a high rate.<sup>4</sup>

## Treatment guidelines

A skin ulcer in Werner syndrome is attributed to the above factors, which makes it intractable. It is conservatively treated with topical medications and wound dressings first, while systemic treatment including diabetic control needs to be performed concurrently. 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 where a skin ulcer is not improved with conservative medical treatment, surgical treatment should be considered.

## Local treatment

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 breaking down necrotic tissue protein cause an extracellular matrix acting as a scaffold of tissue to be breaks down, leading to failure to reconstruct tissues in the chronic cutaneous wound.<sup>5</sup> In addition, impaired molecular composition in the effusion lowers the division potential of the cell that is involved in tissue reconstruction.<sup>5</sup> To facilitate the healing process of a chronic wound, topical medications to eliminate causes that interfere with healing, and topical medications or wound dressings that accelerate the repairing process need to be appropriately selected before use.<sup>6</sup>

### *In cases where a skin ulcer is associated with infection or necrotic tissue*

The skin ulcer is washed with saline or lukewarm water, followed by surgical debridement of the necrotic tissue using a scalpel and a scissor as much as possible. If it is in the process of being infected or already infected, the ulcer is disinfected with povidone iodine, chlorhexidine gluconate or benzalkonium chloride to control infection.<sup>6</sup> In case of failure to perform debridement, chemical debridement is conducted using necrotic tissue removers including CADEX OINTMENT<sup>®</sup>, Isodine gel<sup>®</sup> and Bromelain ointment<sup>®</sup>. GEBEN cream<sup>®</sup> containing more water facilitates softening and dissolving of necrotic tissue, which is effective treatment for a wound site with a small effusion. In cases with heavy exudate from a wound site due to infection or intense inflammation, CADEX OINTMENT<sup>®</sup> and U-Pasta<sup>®</sup> KOWA are effective in absorbing the exudate. As to an ulcer associated with infection or necrotic tissue, closure of an ulcer can worsen infection, and thus it should not be treated with wound dressings (closed dressings) but mainly using antibacterial therapy available in topical preparations.<sup>6</sup>

### *Granulation/epithelium formation stage*

At an infection-free wound site after necrotic tissue has been removed, granulation is generally formed, whereas it is not easily

formed in most skin ulcers occurring in patients with Werner syndrome. Therefore, a wound site should be washed with saline or lukewarm water, followed by application of granulation promoting drugs, including Olcenon Ointment<sup>®</sup>, Prostandin Ointment<sup>®</sup> and Reflap Ointment<sup>®</sup>. A basic fibroblast growth factor (Fibrast spray<sup>®</sup>) is also effective, but attention is required because skin ulcers in a patient with Werner syndrome are often associated with malignancy.

Granulation tissue can then fill the ulcer, leading to epithelization. At this stage, epithelization promoters including Prostandin Ointment<sup>®</sup> and Actosin Ointment<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>), chitin (Beschitin<sup>®</sup>), hydrofiber (AQUACEL<sup>®</sup>), hydropolymer (TIELLE<sup>®</sup>) and polyurethane foam (HYDROSITE<sup>®</sup>) are effective with heavy exudate.<sup>6</sup>

Recently, a case has been reported where endothelin receptor antagonist successfully treated a refractory ulcer.<sup>7</sup>

## Surgical treatment

In many cases, there are difficulties in healing skin ulcers using skin grafting, while the attachment of artificial dermis<sup>8</sup> and flap reconstruction<sup>9,10</sup> are often more effective. It is also necessary to consider the possibility that debridement may enlarge an ulcer due to decreased fibroblast division capacity.<sup>8</sup>

## Discussion

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 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 ulcers, a keratin softener is used topically for the hyperkeratosis around an ulcer. Treatment for an ulcer associated with Werner syndrome is the same as that for a common ulcer. However, if it is accompanied by infection or necrotic tissue, the ulcer is washed with saline or lukewarm water or disinfected with antiseptic, followed by surgical debridement for necrotic tissue using a scalpel and a scissor as much as possible. Topical medications that

promote softening and dissolving of necrotic tissue are used concurrently, with careful attention paid to moisture control at the surgical wound site. For infection-free wound sites after the necrotic tissue has been removed, topical medications for 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.

## Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

## References




- 1 Hatamochi A. Werner syndrome and connective tissue. *Rinsyo Derma* 1996; **38**: 1529–1536 (in Japanese).
- 2 Banno T. Werner syndrome. *Rinsyo Derma* 2000; **42**: 1512–1513 (in Japanese).
- 3 Goto M. Werner syndrome. *Rinsyo Derma* 1997; **39**: 1095–1102 (in Japanese).
- 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 Ohura N, Harii K. Chronic wound. *J Therapy* 2009; **91**: 237–242 (in Japanese).
- 6 Inoue Y, Kaneko S, Kano H *et al.* Wound/pressure ulcer/burn guidelines: general guidelines for wounds. *Jpn J Dermatol* 2017; **127**: 1659–1687 (in Japanese).
- 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–e55.
- 8 Numata T, Funasaka Y, Nagai H *et al.* A case of Werner syndrome treated with artificial dermis. *Rinsyo Derma* 1998; **40**: 1703–1705 in Japanese.
- 9 Terashi H, Ishii Y, Murakami I *et al.* Experience in treating intractable ulcers of the Achilles tendon of Werner syndrome. *Rinsyo Derma* 1994; **36**: 749–751 (in Japanese).
- 10 Taino H, Yajima H, Tatsumi H *et al.* Treatment experience for Achilles tendon skin ulcer caused by Werner syndrome. *Cent Jpn J Orthop Surg Traumatol* 2002; **45**: 1005–1006 (in Japanese).

**How to cite this article:** Motegi S, Takemoto M, Taniguchi T, et al. Management guideline for Werner syndrome 2020. 7. Skin ulcer associated with Werner syndrome dermatological treatment. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2020;1–3. <https://doi.org/10.1111/ggi.14077>

## ORIGINAL ARTICLE

## SOCIAL RESEARCH, PLANNING AND PRACTICE

# Management guideline for Werner syndrome 2020 8. Calcification in tendons associated with Werner syndrome

Akira Taniguchi,<sup>1</sup> Yasuhito Tanaka,<sup>1</sup> Minoru Takemoto,<sup>2</sup>  Yoshitaka Kubota,<sup>3</sup> Toshibumi Taniguchi,<sup>4</sup> Sei-ichiro Motegi,<sup>5</sup> Hironori Nakagami,<sup>6</sup>  Yoshiro Maezawa,<sup>7</sup> Masaya Koshizaka,<sup>7</sup>  Hisaya Kato,<sup>7</sup> Kazuhisa Tsukamoto,<sup>8</sup> Seiji Mori,<sup>9</sup> Masafumi Kuzuya<sup>10</sup> and Koutaro Yokote<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Nara Medical University, Nara, Japan

<sup>2</sup>Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, School of Medicine, International University of Health and Welfare, Chiba, Japan

<sup>3</sup>Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>4</sup>Department of Infectious Diseases, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

<sup>5</sup>Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan

<sup>6</sup>Department of Health Development and Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

<sup>7</sup>Department of Endocrinology, Hematology and Gerontology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>8</sup>Department of Internal Medicine, School of Medicine, Teikyo University, Tokyo, Japan

<sup>9</sup>Center for the Promotion of Clinical Investigation, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo, Japan

<sup>10</sup>Department of Community Healthcare & Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University, Nagoya, Japan

## Correspondence

Professor Koutaro Yokote MD PhD, Department of Endocrinology, Hematology and Gerontology, Chiba University Graduate School of Medicine,

**Aim:** To clarify the diagnostic value of the calcification in the Achilles tendon for Werner syndrome.

**Methods:** Calcification of the Achilles tendon in the plain radiograph was investigated in 92 patients with Werner syndrome provided from the nationwide secondary survey in 2010. And the same investigation was performed for 2151 feet in 1853 patients without Werner syndrome, who underwent foot and ankle surgeries at the department of orthopaedic surgery in Nara Medical University from 2004 to 2015.

**Result and Conclusion:** Achilles tendon calcification was observed in 70 (76.1%) out of 92 patients with Werner syndrome, whereas that was observed only in 19 feet (0.88%) without Werner syndrome, accompanied by 1 to 4 calcified masses with a maximum diameter ranging from 9.7mm to 63.2mm. The frequency of Achilles tendon calcification in patients with Werner syndrome is far higher than that of patients without Werner syndrome. Achilles tendon calcification could be included in the diagnostic criteria for Werner syndrome. **Geriatr Gerontol Int 2020; ●●: ●●-●●.**

**Keywords:** Achilles tendon, calcification, flame-like.

1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba  
260-8670, Japan.  
Email: kyokote@faculty.chiba-u.jp

Received: 6 October 2020

Revised: 20 October 2020

Accepted: 22 October 2020

## Calcification in tendons is observed in patients with Werner syndrome

Asymmetrical calcification in ligaments and tendons has been reported in patients with Werner syndrome, the mechanism of which remains unclear.<sup>1</sup> Multiple calcifications of articular capsules and tendinous insertions might be observed in the hand, wrist, foot, knee and elbow.<sup>2</sup> The Achilles tendon might also be calcified,<sup>3</sup> and characteristically shaped calcified substances might be widely observed in some cases.<sup>4</sup> Ectopic calcification has also been previously reported in one-third of Werner syndrome patients,<sup>5</sup> and it has recently been reported in 85.3% of patients.<sup>6</sup> The Na-Pi cotransporter (Pit-1), which plays a vital role in phosphoric acid uptake, has been observed to increase in the fibroblast cells of the skin tissue in patients with Werner syndrome.<sup>6</sup>

### *Achilles tendon calcification in patients with Werner syndrome differs from that in patients without Werner syndrome*

The results of a recent investigation showed that a bone spur on the calcaneus at the insertion of the Achilles tendon, which might be confused with calcified Achilles tendon, is caused by the apoptosis of fibrocartilaginous components on the surface of the Achilles tendon insertion, and subsequent enchondral ossification. This mechanism proves that bony spurs differ from calcified Achilles tendons.<sup>7</sup>

Some studies reported calcification in the Achilles tendon to be found in patients with Achilles tendinitis and Achilles enthesitis,<sup>8,9</sup> whereas another study reported it to be observed after the operative treatment of Achilles tendon rupture.<sup>10</sup> Patients with Werner syndrome develop multiple blocky calcifications in a wide area of the Achilles tendon with a flame-shaped calcification pattern, which clearly differs from Achilles tendon calcification in patients without Werner syndrome.

### *Calcification of the Achilles tendon found in a plain radiograph is useful for the diagnosis of Werner syndrome*

There are clear differences between Achilles tendon calcification in patients with Werner syndrome and those without Werner syndrome in terms of frequency, area and pattern of occurrence. In 2010, a nationwide secondary survey was carried out 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. This survey showed that Achilles tendon calcification was observed in 70 (76.1%) out of 92 patients with Werner syndrome who participated in the survey and submitted their responses regarding calcification of the Achilles tendon. Plain radiographs of 2151 feet belonging to 1853 patients without Werner syndrome, who underwent foot and ankle surgeries at the Department of Orthopedic Surgery in Nara Medical University between 2004 and 2015, showed that Achilles

tendon calcification was observed in just 19 feet (0.88%). The finding of calcification in the Achilles tendon was also accompanied by one to four calcified masses with a maximum diameter ranging from 9.7 to 63.2 mm.



**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).



**Figure 4** Isolated lesion with 14-mm length in a patient without Werner.

The frequency of Achilles tendon calcification in patients with Werner syndrome is far higher than that in patients without Werner syndrome; thus, it is beneficial to incorporate Achilles tendon calcification into the diagnostic criteria for Werner syndrome.

### Achilles tendon calcification includes

1. A calcification seen on a plain radiograph with a length of at least 2 cm that is not contiguous with the calcaneus (a single large segmental calcification; Fig. 1).

2. At least two calcific masses with a length not exceeding 2 cm and not contiguous with the calcaneus (several small segmental calcific masses; Fig. 2).
3. Clearly abnormal flame-like calcification in a large area of the Achilles tendon (Fig. 3).
4. A typical pattern of Achilles tendon calcification in patients without Werner is shown in Figure 4.

In cases where any one of the above items applies, a diagnosis should be made, keeping in mind that a patient might develop Werner syndrome-specific Achilles tendon calcification.

### Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

### 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**: 843–846.
- 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, 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 *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. *Arthritis Rheum* 2000; **43**: 576–583.
- 8 Courville XF, Coe MP, Hecht PJ. Current concepts review: non-insertional 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.

**How to cite this article:** Taniguchi A, Tanaka Y, Takemoto M, et al. Management guideline for Werner syndrome 2020 8. Calcification in tendons associated with Werner syndrome. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2020;1–3. <https://doi.org/10.1111/ggi.14084>



## Fibroblasts from different body parts exhibit distinct phenotypes in adult progeria Werner syndrome

Hisaya Kato<sup>1,2</sup>, Yoshiro Maezawa<sup>1,2</sup>, Naoya Takayama<sup>3</sup>, Yasuo Ouchi<sup>3,4</sup>, Hiyori Kaneko<sup>1,2</sup>, Daisuke Kinoshita<sup>1,5</sup>, Aki Takada-Watanabe<sup>1</sup>, Motohiko Oshima<sup>6</sup>, Masaya Koshizaka<sup>1,2</sup>, Hideyuki Ogata<sup>7</sup>, Yoshitaka Kubota<sup>7</sup>, Nobuyuki Mitsukawa<sup>7</sup>, Koji Eto<sup>3,8</sup>, Atsushi Iwama<sup>6</sup>, Koutaro Yokote<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Hematology and Gerontology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chuo-Ku, Chiba 260-8670, Japan

<sup>2</sup>Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Chiba University Hospital, Chuo-Ku, Chiba 260-8670, Japan

<sup>3</sup>Department of Regenerative Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, Chuo-Ku, Chiba 260-8670, Japan

<sup>4</sup>Gene Expression Laboratory, Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, CA 92037, USA

<sup>5</sup>Department of Diabetes and Metabolism, Asahi General Hospital, Asahi-Shi, Chiba 289-2511, Japan

<sup>6</sup>Division of Stem Cell and Molecular Medicine, Center for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Minato-Ku, Tokyo 108-8639, Japan

<sup>7</sup>Department of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Chuo-Ku, Chiba 260-8670, Japan

<sup>8</sup>Department of Clinical Application, Center for IPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, Shogoin, Sakyo-Ku, Kyoto 606-8507, Japan

**Correspondence to:** Hisaya Kato, Yoshiro Maezawa, Koutaro Yokote; **email:** [hisayakato@chiba-u.jp](mailto:hisayakato@chiba-u.jp), [yoshiromaezawa@chiba-u.jp](mailto:yoshiromaezawa@chiba-u.jp), [kyokote@faculty.chiba-u.jp](mailto:kyokote@faculty.chiba-u.jp)

**Keywords:** Werner syndrome, dermal fibroblasts, adipogenesis, chondrogenesis, osteogenesis

**Received:** September 5, 2020

**Accepted:** February 8, 2021

**Published:** February 24, 2021

**Copyright:** © 2021 Kato et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/) (CC BY 3.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

### ABSTRACT

Werner syndrome (WS), also known as adult progeria, is characterized by accelerated aging symptoms from a young age. Patients with WS experience painful intractable skin ulcers with calcifications in their extremities, subcutaneous lipoatrophy, and sarcopenia. However, there is no significant abnormality in the trunk skin, where the subcutaneous fat relatively accumulates. The cause of such differences between the limbs and trunk is unknown. To investigate the underlying mechanism behind these phenomena, we established and analyzed dermal fibroblasts from the foot and trunk of two WS patients. As a result, WS foot-derived fibroblasts showed decreased proliferative potential compared to that from the trunk, which correlated with the telomere shortening. Transcriptome analysis showed increased expression of genes involved in osteogenesis in the foot fibroblasts, while adipogenic and chondrogenic genes were downregulated in comparison with the trunk. Consistent with these findings, the adipogenic and chondrogenic differentiation capacity was significantly decreased in the foot fibroblasts *in vitro*. On the other hand, the osteogenic potential was mutually maintained and comparable in the foot and trunk fibroblasts. These distinct phenotypes in the foot and trunk fibroblasts are consistent with the clinical symptoms of WS and may partially explain the underlying mechanism of this disease phenotype.

## INTRODUCTION

Werner syndrome (WS) is a rare autosomal recessive premature aging disorder that begins at a young age with graying and loss of hair and cataracts, followed by accelerated aging symptoms such as diabetes, atherosclerosis, and cancer [1–4]. The median life expectancy is in the mid-50s, and most deaths are due to arteriosclerosis and malignancy [5]. Owing to the founder mutation, a high incidence of WS is observed in Japan [6, 7].

The causative gene is WRN, which is located on chromosome 8 and is involved in DNA replication, DNA repair, and telomere maintenance [8]. WS fibroblasts with deficient or dysfunctional WRN proteins show premature cellular senescence *in vitro* [9]. This phenotype is largely dependent on telomere shortening and can be overcome by telomerase overexpression [10, 11].

WS mimics various symptoms of general aging. However, there are also phenotypes specific to WS, such as refractory skin ulcers with severe pain in the extremities, which affect over 80% of patients and may even result in limb amputation [12]. Common sites for ulceration are the heels, soles, toes, Achilles tendons, and elbows. Painful subcutaneous calcification has been reported to precede skin ulcers [13]. The atrophy of subcutaneous fat and muscle when present in the extremities resembles branches of dried trees, which is diagnosed as sarcopenia [14]. In contrast, there is an accumulation of subcutaneous fat in the trunk [15, 16]. While the skin of the extremities, frequently accompanied by ulcers, is atrophic and tight, that of the trunk retains its elasticity and does not develop ulcers. The underlying mechanism behind these differences remains unknown.

To clarify the relationship between the skin properties and the high prevalence of skin ulcers in the extremities, we established fibroblasts from the skin of the trunk and that of the foot from the vicinity of ulceration in two WS patients.

## RESULTS

### Foot fibroblasts exhibited reduced proliferation compared to the trunk fibroblasts in a telomere-dependent manner

In WS, the skin in the extremities atrophies and hardens, and a skin ulcer develops, while there is no obvious abnormality in the trunk skin. Therefore, plastic surgery is often performed to graft skin from the trunk to the ulcer site in order to treat the skin ulcers. In this

study, we established fibroblasts from the foot skin (normal skin adjacent to the ulcer) and trunk skin (graft) of two WS patients (WS1 and WS2) who were admitted to our hospital for plastic surgery. We hypothesized that the difference in skin symptoms between the limb and trunk was related to a reduced proliferative capacity of the limb fibroblasts compared to that of the trunk. As expected, the proliferation rate of foot skin-derived fibroblasts was lower than that of the trunk (Figure 1A). In previous reports, the cause of the reduced proliferative potential of WS fibroblasts was explained by shortened telomere length [10, 11]. Consistent with these reports, there was a significant difference in the telomere lengths between the foot and trunk fibroblasts (Figure 1B, 1C and Supplementary Figure 1). These results suggest that the difference in proliferation ability between skin fibroblasts of the foot and trunk is dependent on the telomere length.

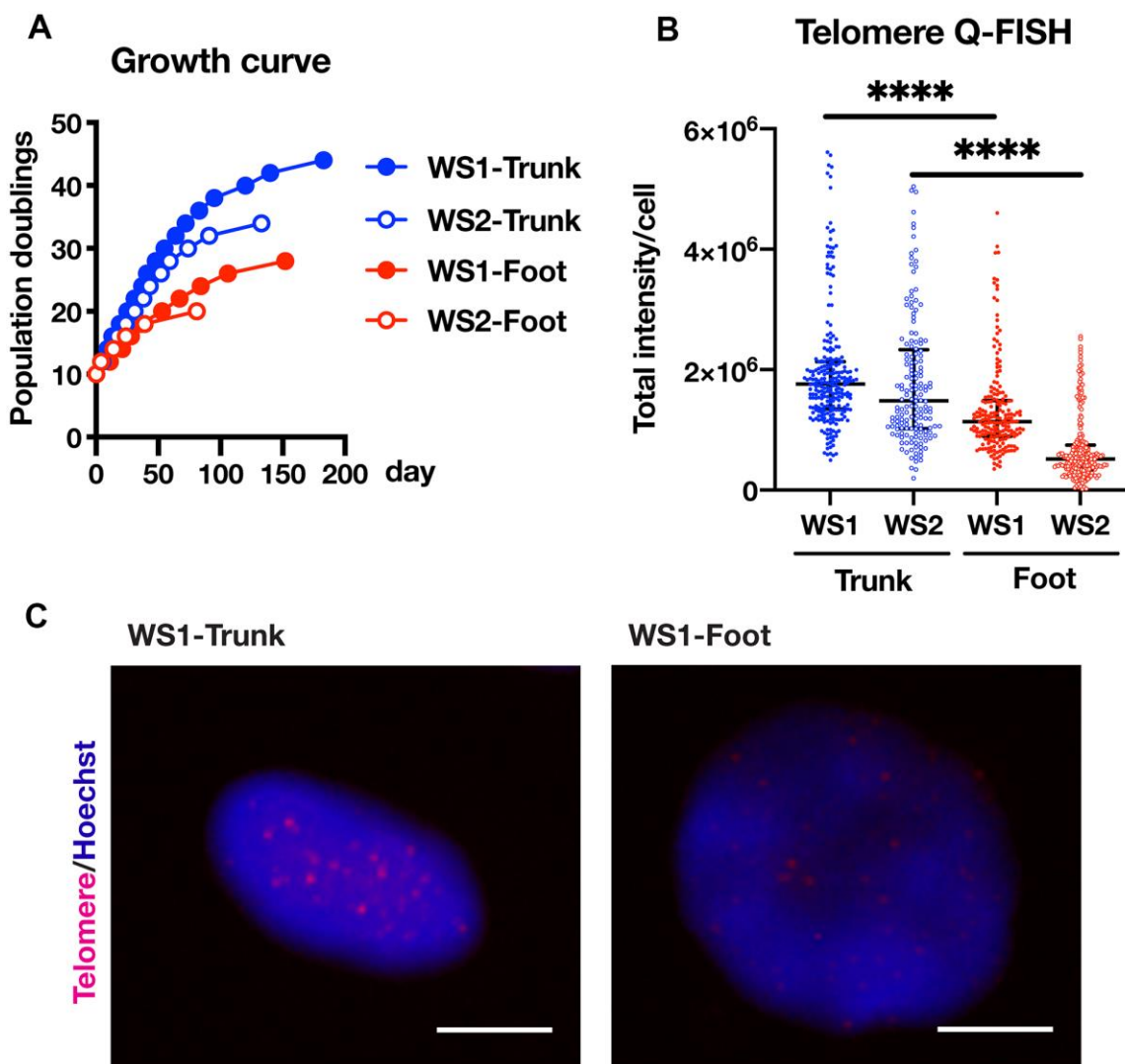
### Foot and trunk fibroblasts in WS showed differential expression of genes, especially those involved in embryogenesis and differentiation

Next, transcriptome analysis was performed using RNA sequences to characterize the gene expression profiles of the foot and trunk fibroblasts. In the hierarchical clustering analysis, the WS foot and trunk fibroblasts were classified into different clusters beyond individual differences (Supplementary Figure 2A and Supplementary Table 1). The analysis of differentially expressed genes (DEGs) was performed to identify genes with more than 2-fold differences in expression, and a total of 140 up-regulated and 119 down-regulated genes were identified in the foot (Figure 2A and Supplementary Tables 2, 3). Enrichment analysis of DEGs revealed that their pathways are mainly involved in differentiation and embryogenesis (Figure 2B). Among them, Homeobox A13 (HOXA13) was explicitly expressed in the foot, while Homeobox B5 (HOXB5), Homeobox B6 (HOXB6), Homeobox B7 (HOXB7), and Homeobox D4 (HOXD4) expression were specific to the trunk (Figure 2C), which is consistent with the site-specific gene expression of fibroblasts from normal individuals in previous reports [17, 18]. Intriguingly, the foot fibroblasts showed an elevated expression of genes that relate to the promotion of osteogenesis and suppression of adipogenesis and chondrogenesis, including Stathmin 2 (STMN2), Copine 7 (CPNE7), Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type B (PTPRB), Solute Carrier Family 2 Member 5 (SLC2A5), and HOXA Distal Transcript Antisense RNA (HOTTIP) (Figure 2C) [19–23]. In contrast, in the fibroblasts of the trunk, the expression of the following genes were increased; Clusterin (CLU), Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPARG), Insulin-Like Growth Factor 2 MRNA

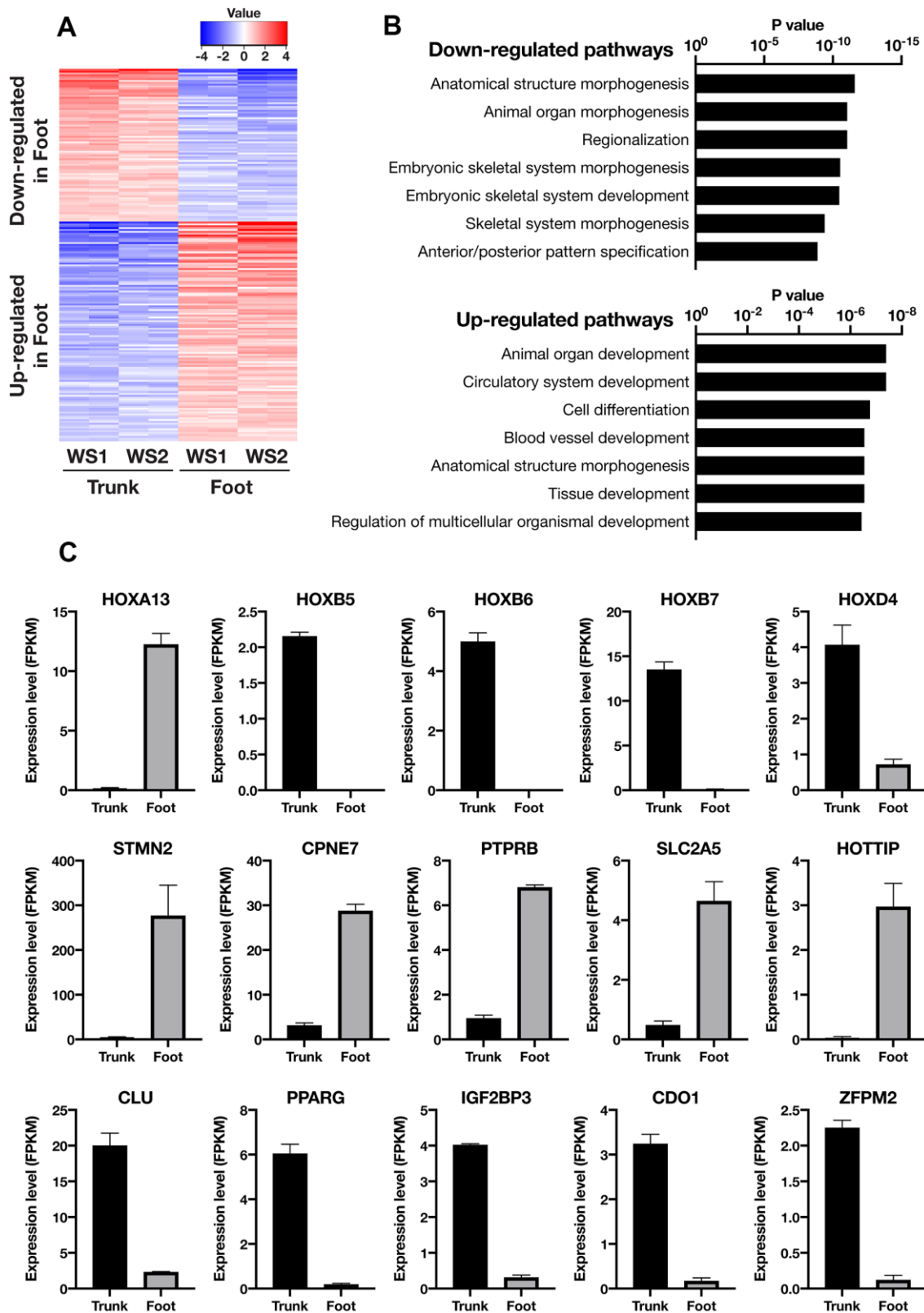
Binding Protein 3 (IGF2BP3), Cysteine Dioxygenase Type 1 (CDO1), and Zinc Finger Protein, FOG Family Member 2 (ZFPM2) (Figure 2C), which are associated with the promotion of adipogenesis or chondrogenesis and suppression of osteogenesis [24–29]. However, regarding senescence-associated genes, no significant differences were observed in the expression of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1A (CDKN1A, p21) and Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A (CDKN2A, p16) (Supplementary Figure 2B) [30, 31]. These results suggest that the foot and trunk fibroblasts in WS have distinct gene expressions that regulate mesenchymal-lineage differentiation, but these differences are independent of cellular senescence.

### Foot fibroblasts in WS were less capable of adipogenesis compared with the trunk

WS patients present with subcutaneous lipoatrophy in the extremities, while subcutaneous fat tends to accumulate in the trunk. Several reports have previously shown that human dermal fibroblasts can differentiate into mesodermal lineages *in vitro*, including adipocytes [32–34]. Taken together with the above results, we hypothesized that the adipogenesis potential is lower in foot fibroblasts than in the trunk. Thus, we investigated the adipogenic capacity of WS fibroblasts by culturing them in the adipogenic differentiation medium. After induction of adipogenesis, Oil red O staining results



**Figure 1. Foot fibroblasts exhibited reduced proliferative capacity compared to that from the trunk in a telomere length-dependent manner.** (A) Growth curves of the fibroblasts from the trunk and foot in two WS patients. (B) Telomere length quantification through Q-FISH. Data are median values ± interquartile range of each cell line. More than 150 cells for each cell line were analyzed. For statistical analysis, Mann Whitney test was performed (\*\*\*\*p<0.0001). (C) Representative image of telomere Q-FISH of WS1. Bar = 10 μm.



**Figure 2. Transcriptome analysis showed distinct gene expression profiles between the trunk and foot fibroblasts.** (A) Heatmap of differentially expressed genes between the trunk and foot. Cutoff:  $|\log_2(\text{Foot}/\text{Trunk})| > 1$  and  $\text{FDR} < 0.05$ . (B) List of the top seven Gene Ontology (GO: biological process) terms and corresponding p values related to Figure 2A. (C) Differentially expressed genes specifically involved in embryonic development and mesenchymal cell differentiation. Data are means  $\pm$  SEM of two patients (technically  $n=2$  in each sample).

showed foot fibroblasts with significantly fewer oil droplets than the trunk (Figure 3A, 3B and Supplementary Figure 3). In gene expression analysis by qRT-PCR, adipocyte marker genes, PPARG, Fatty Acid Binding Protein 4 (FABP4), CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha (CEBPA), and Leptin (LEP) were significantly decreased in the foot group compared with the trunk (Figure 3C) [35]. These results indicate that the trunk fibroblasts of WS maintain adipogenic capacity but the foot fibroblasts do not.

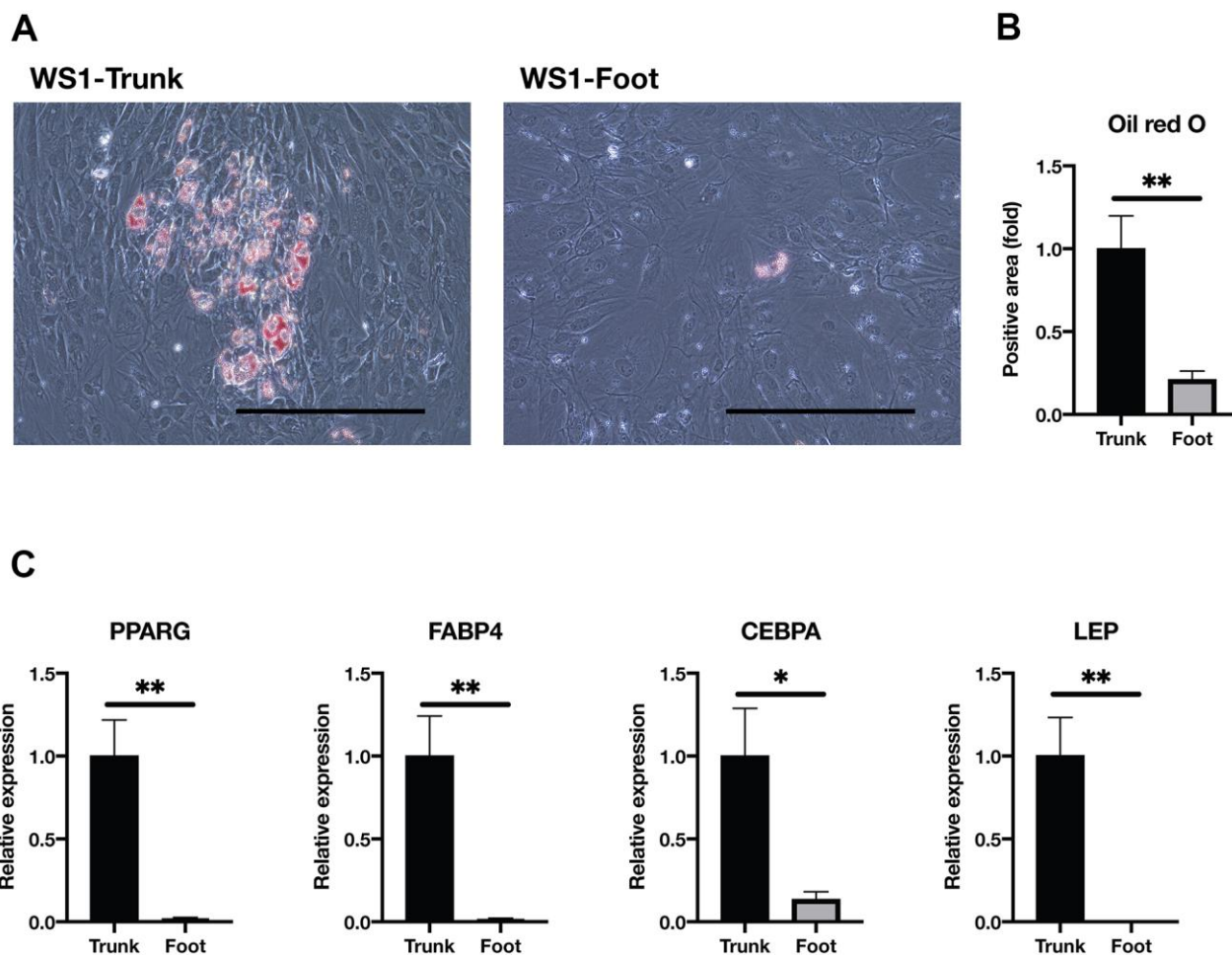
### Foot fibroblasts in WS exhibited an attenuated capacity for chondrogenesis

Next, we performed chondrogenic differentiation to confirm a disparity in chondrogenesis between the trunk and foot fibroblasts. After the induction of chondrogenesis using the pellet method, the spheroid

diameter was significantly smaller in the foot fibroblasts from WS1 than in the trunk group (Figure 4A, 4B). On the other hand, WS2 foot fibroblasts failed to maintain spheroid morphology (Supplementary Figure 4). The chondrogenesis differentiation marker, SRY-Box Transcription Factor 9 (SOX9), was significantly decreased in the foot group, and this tendency was also observed for Aggrecan (ACAN) (Figure 4C) [36]. These results suggest that WS foot fibroblasts tend to have a reduced capacity for chondrogenic differentiation compared with the trunk.

### Foot and trunk fibroblasts in WS were equally capable of osteogenesis

Next, the osteogenic differentiation ability was compared. After culturing in the osteogenesis medium, no clear difference was observed in the Alizarin red-



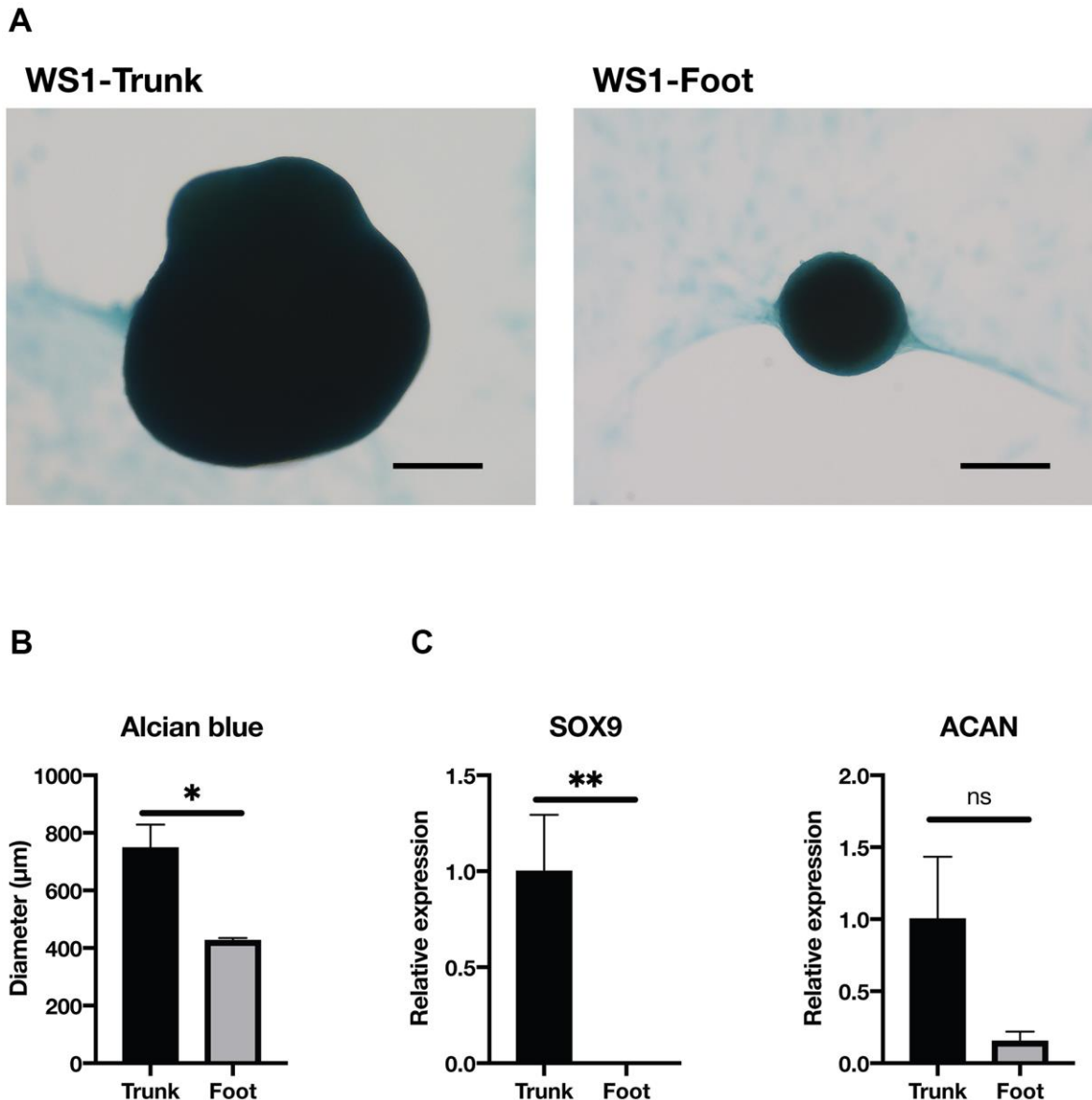
**Figure 3. Adipogenesis was impaired in the foot fibroblasts.** (A) Representative images of Oil red O staining after two weeks induction of adipogenesis in the trunk and foot fibroblasts of WS1. Bar = 300  $\mu$ m. (B) Quantification of relative Oil red O staining area. Data are means  $\pm$  SEM of two patients from four microscopic views. For statistical analysis, student t-test was performed (\*\* $p < 0.01$ ). (C) Relative gene expression analyzed by qRT-PCR. Data are means  $\pm$  SEM of two patients with three technical replicates. For statistical analysis, student t-test was performed (\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ).

stained area between the trunk and foot groups (Figure 5A, 5B and Supplementary Figure 5). The expression of Alkaline Phosphatase, Biomineralization Associated (ALPL), a marker of osteogenesis, was significantly elevated in the foot group (Figure 5C). On the other hand, RUNX Family Transcription Factor 2 (RUNX2) expression was significantly elevated in the trunk group, and there were no significant differences in other differentiation markers (Secreted Phosphoprotein 1, SPP1; Collagen Type I Alpha 1 Chain, COL1A1) (Figure 5C) [37]. These results suggest that foot

fibroblasts in WS maintain the equivalent level of osteogenic differentiation capacity to the trunk.

## DISCUSSION

This is the first report comparing the phenotypes of dermal fibroblasts taken from different parts of the body of the same WS patient. The WS foot fibroblasts showed a reduced proliferative capacity with shorter telomeres, in comparison to the trunk fibroblasts. Transcriptome analysis showed increased gene



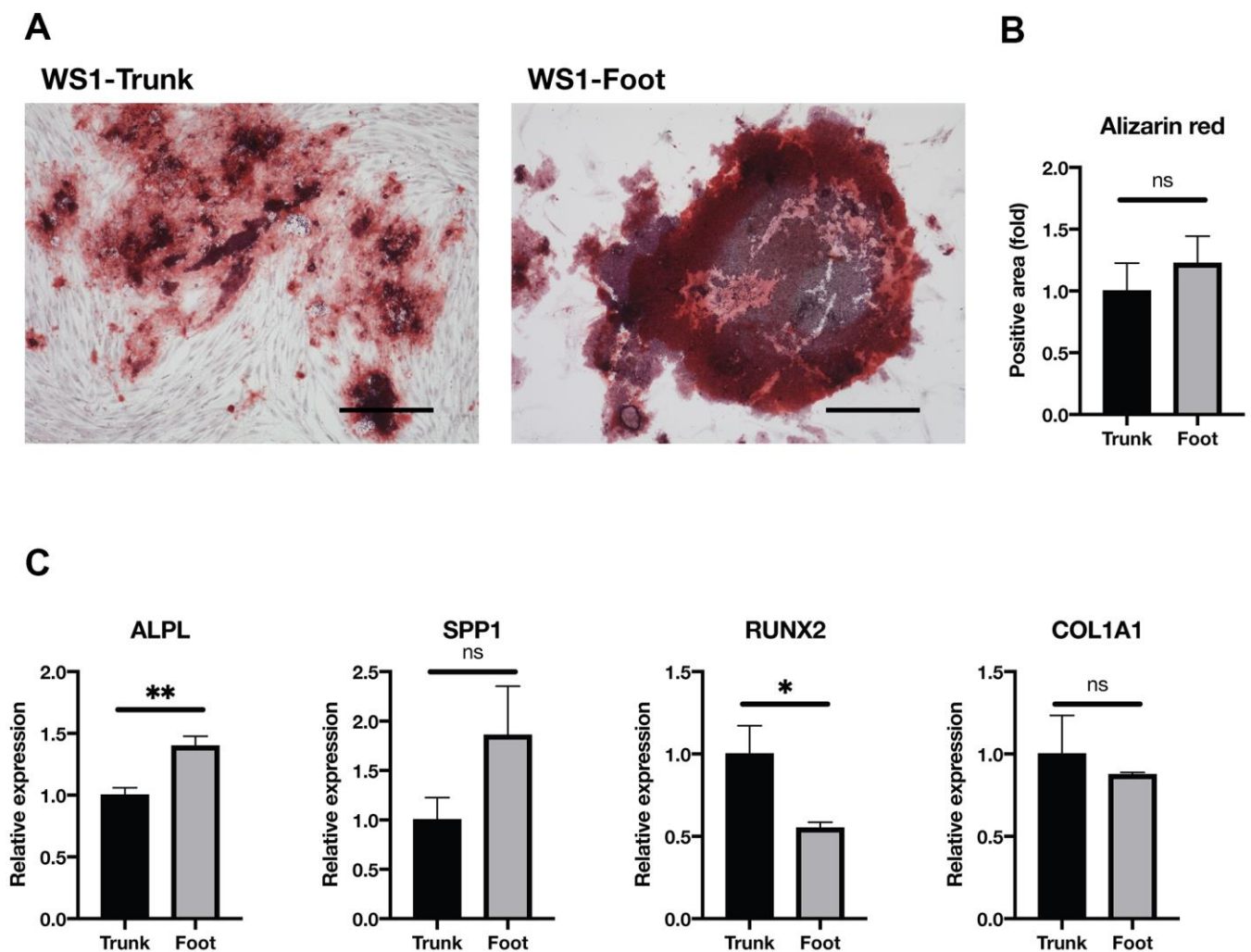
**Figure 4. Chondrogenesis tended to be reduced in the foot fibroblasts.** (A) Representative images of Alcian blue staining after two weeks induction of chondrogenesis in the trunk and foot fibroblasts of WS1. Bar = 300 µm. (B) Quantification of the diameter of chondrogenic spheroids. WS1-trunk, WS2-trunk, and WS1-foot were included. Data are means ± SEM. For statistical analysis, student t-test was performed (\* $p < 0.05$ ). (C) Relative gene expression analyzed by qRT-PCR. Data are means ± SEM of two patients with three technical replicates. For statistical analysis, student t-test was performed (ns, not significant; \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ).

expression related to osteogenic differentiation in the foot group and that of adipogenic and chondrogenic differentiation in the trunk group. Indeed, *in vitro* induction of adipogenesis and chondrogenesis of the foot fibroblasts showed significantly reduced differentiation capacity compared with the trunk. However, there was no difference in osteogenic capacity between the trunk and foot fibroblasts.

Previously, Rinn et al. conducted transcriptome analyses among normal human fibroblasts taken from different sites in the body [17, 18]. Among the DEGs between the extremities and trunk, the expression distribution of HOX genes is consistent with cell migration during human development [38]. Rinn et al.

identified that HOXA13 was explicitly up-regulated in foot-derived fibroblasts, while the HOXB gene cluster was trunk-specific [17, 18]; these data are consistent with our results.

However, most of the genes we extracted through the DEG analysis in this study did not show site-specific changes in the previous reports [17, 18]. PPARG, which we found to be up-regulated in the trunk fibroblasts of the WS patients, is a master regulator of adipogenesis, and its overexpression promotes adipose differentiation [39]. In this study, the WS trunk-derived fibroblasts showed higher PPARG expression than the foot-derived ones, and there was a clear difference in the *in vitro* adipose differentiation ability. These apparent



**Figure 5. Osteogenesis was maintained in both groups.** (A) Representative images of Alizarin red staining two weeks after induction of osteogenesis in the trunk and foot fibroblasts of WS1. Bar = 300  $\mu$ m. (B) Quantification of relative stained area with Alizarin red. Data are means  $\pm$  SEM of two patients with four microscopic views. For statistical analysis, student t-test was performed (ns, not significant). (C) Relative gene expression analyzed by qRT-PCR. Data are means  $\pm$  SEM of two patients with three technical replicates. For statistical analysis, student t-test was performed (ns, not significant; \* $p$ <0.05; \*\* $p$ <0.01).

discrepancies are reminiscent of WS phenotypes, namely the trunk with relatively abundant subcutaneous fat and the extremities with lipoatrophy [15, 16]. In addition, although the anatomic origin of the fibroblast is unclear, WRN-depleted fibroblasts exhibit upregulation of PPARG [40]. Taken together with our findings, these results suggest that the regulation of PPARG gene expression in WRN-depleted cells might be context-dependent and that they can be down-regulated in the fibroblasts in the disease site. Further research is needed to understand the mechanism of downregulation of PPARG in WS foot fibroblasts compared to the WS trunk-derived fibroblasts. In addition, STMN2, a marker of osteogenesis, which is up-regulated during the osteogenic induction of mesenchymal stem cells [19], is the gene with the most distinct regulation in this study: the expression was overwhelmingly increased in the foot fibroblasts compared with the trunk.

Honjo et al. reported that painful subcutaneous calcification precedes skin ulcers in WS patients [13]. Patients with WS frequently suffer painful clavus and callus on the feet, which leads to the development of intractable skin ulcers [1, 12]. Ectopic soft tissue calcification also occurs in the limbs of WS patients [41]. Considering our findings that WS foot fibroblasts have a diminished ability to differentiate into adipocytes and chondrocytes while their osteogenic differentiation capacity remains fully preserved, the ossification of fibroblasts in the dermal and subcutaneous layers of the skin may result in these symptoms. In addition, reversible direct conversion of subcutaneous adipocytes into fibroblasts, *in vivo*, has been reported [42–44]. Therefore, our results suggest the possibility that subcutaneous lipoatrophy in WS extremities might attribute to the inability of adipogenic differentiation in fibroblasts in the disease site.

In this study, we revealed the distinct gene expression profiles and phenotypes in WS dermal fibroblasts derived from the foot and trunk. This study highlights the relationship between fibroblast phenotypes and WS-specific symptoms, refractory skin ulcers and subcutaneous lipoatrophy in extremities. These results could lead to a further understanding of the disease's mechanism and development of a new therapeutic strategy in the future.

## MATERIALS AND METHODS

### Establishment of fibroblasts and cell culture

WS dermal fibroblasts were established from two WS patients (WS1 and WS2, Supplementary Table 4). Both

were hospitalized for treatment of their foot skin ulcers, and the skin graft was taken from the trunk (groin). The healthy skin neighboring the ulcer and the skin partly taken from the graft were explanted into a dish as previously described [45]. Cell culture was performed with DMEM (043-30085, Wako, Osaka, Japan), supplemented with 10% FBS (10270106, Gibco, Waltham, MA, U.S.A), and antibiotic-antimycotic (15240062, Gibco) in humidified 5% CO<sub>2</sub> air. The medium was changed every two days. When reaching sub-confluency, cells were passaged at a 1:4 split ratio until growth arrest and population doublings were calculated.

### Telomere quantitative fluorescence *in situ* hybridization (Q-FISH)

Fibroblasts at PD10 were treated with the colcemid kit (Chromocenter, Tottori, Japan) and fixed in Carnoy's solution following the manufacturer's protocol. The fixed cells on coverslips were treated with ribonuclease (312-01931, Nippon Gene, Tokyo, Japan) and 0.005 % pepsin (V1959, Promega, WI, U.S.), hybridized with peptide nucleic acid oligonucleotide probes (F1002, Panagene, Daejeon, South Korea), and immuno-stained with Hoechst 33342 (H342, Dojindo, Kumamoto, Japan), according to the manufacturer's protocols. Images were recorded using a BZ-X700 microscope (Keyence, Osaka, Japan). Quantification was performed using the Telometer (<https://demarzolab.pathology.jhmi.edu/telometer/>), as previously described [46, 47].

### Quantitative polymerase chain reaction (qPCR)

RNA was extracted and reverse-transcribed, as previously described [48]. TaqMan Gene Expression Assays for PPARG (Hs01115513\_m1), FABP4 (Hs01086177\_m1), CEBPA (Hs00269972\_s1), LEP (Hs00174877\_m1), SOX9 (Hs00165814\_m1), ACAN (Hs00153936\_m1), ALPL (Hs01029144\_m1), SPP1 (Hs00959010\_m1), RUNX2 (Hs01047973\_m1), COL1A1 (Hs00164004\_m1), and B2M (Hs00187842\_m1) were purchased from Applied Biosystems (Waltham, MA, U.S.). Quantification was performed with the  $\Delta\Delta$ Ct method using B2M as an internal control.

### Tri-lineage differentiation

*In vitro* differentiation potentials of the fibroblasts into three mesenchymal lineages were evaluated by using adipogenesis, chondrogenesis, and osteogenesis differentiation kits (A1007001, A1007101, and A1007201, respectively; Gibco) according to manufacturer's protocols. Cells at PD 9 to 10 were used. After two weeks of differentiation, cells were sampled and stained. For each staining assay, Oil red O, Alcian



blue, and Alizarin red staining (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, U.S.A) were used, respectively. Quantification of the stains was performed using a BZ-X700 microscope (Keyence, Osaka, Japan).

### Transcriptome analysis

mRNA was extracted from fibroblasts at PD 10 and the cDNA library was synthesized using the NEBNext Ultra RNA Library Prep Kit (E7370S, New England BioLabs, Beverly, MA, U.S.A). Sequencing was carried out (technically n=2 in each sample) by HiSeq1500 (Illumina, San Diego, CA, U.S.A) with 60bp single-reads. The reference genome mapping (UCSC/hg19) was performed using TopHat (version 2.0.13; with default parameters) with annotation data from iGenomes (Illumina). Cuffdiff (Cufflinks version 2.2.1; with default parameters) was used to quantify the gene expression levels. FPKM data were analyzed by iDEP (<http://bioinformatics.sdstate.edu/idep/>) as described by the authors [49].

### Study approval

All experiments were approved by the institutional review boards at the Chiba University Graduate School of Medicine (Chiba, Japan). Written informed consent was obtained from study participants before the commencement of this research.

### Abbreviations

DEG: differentially expressed gene; FDR: false discovery rate; FPKM: fragments per kilobase million; PD: population doublings; Q-FISH: quantitative fluorescence *in situ* hybridization; qRT-PCR: quantitative reverse transcription polymerase chain reaction; SEM: standard error of the mean; WS: Werner syndrome.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

H.Kato, Y.M., and K.Y. designed the study, analyzed the data, and wrote the manuscript; H.Kato carried out the experiments and made the figures; N.T., M.O., and A.I. conducted transcriptome analysis; Y.O., M.K., and K.E. discussed the data; H.Kaneko, D.K., and A.T.W. carried out the experiments; H.O., Y.K., and N.M. conducted sampling from patients; all authors approved the final version of the manuscript.

### ACKNOWLEDGMENTS

We want to thank Ms. Naoko Tomoda (Department of Endocrinology, Hematology and Gerontology, Chiba

University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan) for supporting the funding management.

### CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest.

### FUNDING

This work was supported by Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) KAKENHI under Grant Numbers JP19K23939 (H.Kato), JP20H00524 (K.Y.), JP20K16542 (H.Kato); Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) under Grant Numbers JP20bm0804016 (K.Y.), JP20ek0109353 (K.Y.), JP20gm5010002 (K.Y.); Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) of Japan under Grant Number H30-nanchi-ippan-009 (K.Y.).

### REFERENCES

1. Oshima J, Sidorova JM, Monnat RJ Jr. Werner syndrome: clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions. *Ageing Res Rev.* 2017; 33:105–14.  
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.03.002>  
PMID:[26993153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26993153/)
2. Muftuoglu M, Oshima J, von Kobbe C, Cheng WH, Leistriz DF, Bohr VA. The clinical characteristics of Werner syndrome: molecular and biochemical diagnosis. *Hum Genet.* 2008; 124:369–77.  
<https://doi.org/10.1007/s00439-008-0562-0>  
PMID:[18810497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18810497/)
3. Hisama FM, Oshima J, Martin GM. How research on human progeroid and antigeroid syndromes can contribute to the longevity dividend initiative. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016; 6:a025882.  
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025882>  
PMID:[26931459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26931459/)
4. Monnat RJ Jr. "...Rewritten in the skin": clues to skin biology and aging from inherited disease. *J Invest Dermatol.* 2015; 135:1484–90.  
<https://doi.org/10.1038/jid.2015.88> PMID:[25810110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25810110/)
5. Huang S, Lee L, Hanson NB, Lenaerts C, Hoehn H, Poot M, Rubin CD, Chen DF, Yang CC, Juch H, Dorn T, Spiegel R, Oral EA, et al. The spectrum of WRN mutations in Werner syndrome patients. *Hum Mutat.* 2006; 27:558–67.  
<https://doi.org/10.1002/humu.20337> PMID:[16673358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16673358/)
6. Yokote K, Chanprasert S, Lee L, Eirich K, Takemoto M, Watanabe A, Koizumi N, Lessel D, Mori T, Hisama FM, Ladd PD, Angle B, Baris H, et al. WRN mutation update:

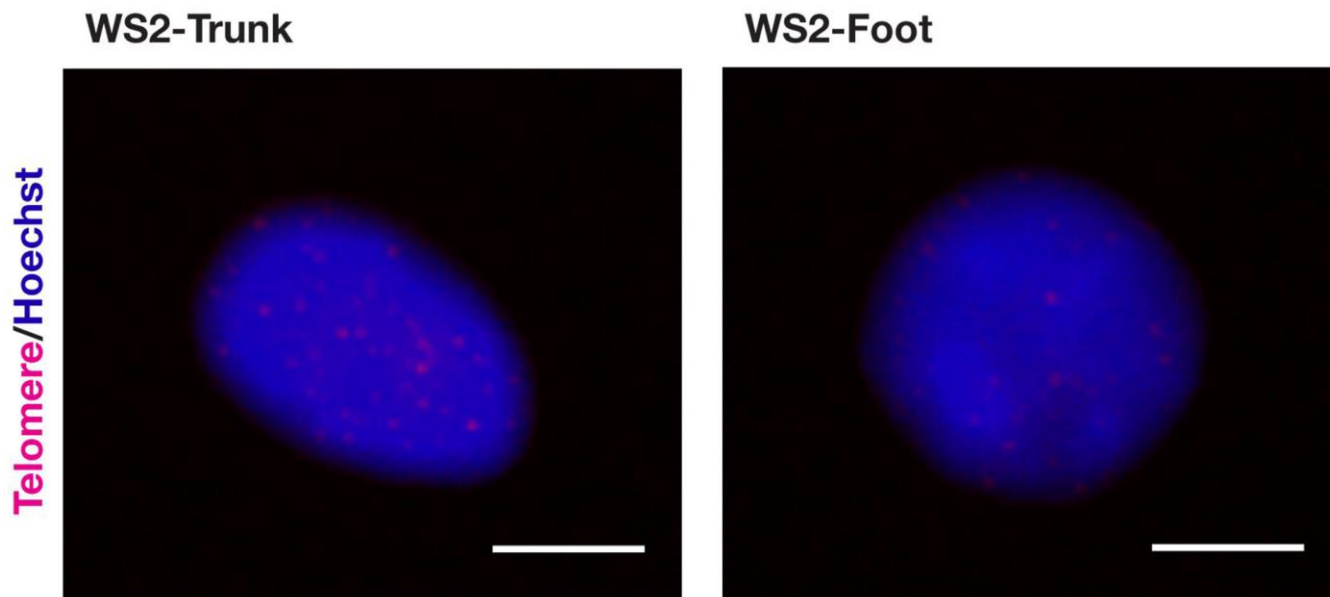
- mutation spectrum, patient registries, and translational prospects. *Hum Mutat.* 2017; 38:7–15.  
<https://doi.org/10.1002/humu.23128>  
PMID:[27667302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27667302/)
7. Satoh M, Imai M, Sugimoto M, Goto M, Furuichi Y. Prevalence of Werner's syndrome heterozygotes in Japan. *Lancet.* 1999; 353:1766.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)05869-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)05869-3)  
PMID:[10347997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10347997/)
  8. Rossi ML, Ghosh AK, Bohr VA. Roles of Werner syndrome protein in protection of genome integrity. *DNA Repair (Amst).* 2010; 9:331–44.  
<https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2009.12.011>  
PMID:[20075015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20075015/)
  9. Faragher RG, Kill IR, Hunter JA, Pope FM, Tannock C, Shall S. The gene responsible for Werner syndrome may be a cell division "counting" gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90:12030–34.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.90.24.12030>  
PMID:[8265666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8265666/)
  10. Wyllie FS, Jones CJ, Skinner JW, Houghton MF, Wallis C, Wynford-Thomas D, Faragher RG, Kipling D. Telomerase prevents the accelerated cell ageing of Werner syndrome fibroblasts. *Nat Genet.* 2000; 24:16–17.  
<https://doi.org/10.1038/71630> PMID:[10615119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10615119/)
  11. Shimamoto A, Kagawa H, Zensho K, Sera Y, Kazuki Y, Osaki M, Oshimura M, Ishigaki Y, Hamasaki K, Kodama Y, Yuasa S, Fukuda K, Hirashima K, et al. Reprogramming suppresses premature senescence phenotypes of Werner syndrome cells and maintains chromosomal stability over long-term culture. *PLoS One.* 2014; 9:e112900.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112900>  
PMID:[25390333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25390333/)
  12. Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, Yoshimoto S, Shimamoto A, Igarashi M, Tanaka Y, Miki T, Yokote K. Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. *Geriatr Gerontol Int.* 2013; 13:475–81.  
<https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2012.00913.x>  
PMID:[22817610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22817610/)
  13. 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.  
<https://doi.org/10.1089/rej.2007.0649>  
PMID:[18729813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18729813/)
  14. 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; 9:1738–44.  
<https://doi.org/10.18632/aging.101265>  
PMID:[28738022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738022/)
  15. Mori S, Murano S, Yokote K, Takemoto M, Asaumi S, Take A, Saito Y. Enhanced intra-abdominal visceral fat accumulation in patients with werner's syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25:292–95.  
<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801529>  
PMID:[11410834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11410834/)
  16. Donadille B, D'Anella P, Auclair M, Uhrhammer N, Sorel M, Grigorescu R, Ouzounian S, Cambonie G, Boulot P, Laforêt P, Carbonne B, Christin-Maitre S, Bignon YJ, Vigouroux C. Partial lipodystrophy with severe insulin resistance and adult progeria Werner syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8:106.  
<https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-106>  
PMID:[23849162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23849162/)
  17. Rinn JL, Bondre C, Gladstone HB, Brown PO, Chang HY. Anatomic demarcation by positional variation in fibroblast gene expression programs. *PLoS Genet.* 2006; 2:e119.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0020119>  
PMID:[16895450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16895450/)
  18. Rinn JL, Wang JK, Liu H, Montgomery K, van de Rijn M, Chang HY. A systems biology approach to anatomic diversity of skin. *J Invest Dermatol.* 2008; 128:776–82.  
<https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700986>  
PMID:[18337710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18337710/)
  19. Chiellini C, Grenningloh G, Cochet O, Scheideler M, Trajanoski Z, Ailhaud G, Dani C, Amri EZ. Stathmin-like 2, a developmentally-associated neuronal marker, is expressed and modulated during osteogenesis of human mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 374:64–68.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.06.121>  
PMID:[18611392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18611392/)
  20. Choung HW, Lee DS, Lee JH, Shon WJ, Lee JH, Ku Y, Park JC. Tertiary dentin formation after indirect pulp capping using protein CPNE7. *J Dent Res.* 2016; 95:906–12.  
<https://doi.org/10.1177/0022034516639919>  
PMID:[27013639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27013639/)
  21. Kim JS, Kim WK, Oh KJ, Lee EW, Han BS, Lee SC, Bae KH. Protein tyrosine phosphatase, receptor type B (PTPRB) inhibits brown adipocyte differentiation through regulation of VEGFR2 phosphorylation. *J Microbiol Biotechnol.* 2019; 29:645–50.  
<https://doi.org/10.4014/jmb.1810.10033>  
PMID:[30845793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30845793/)
  22. Ambrosi TH, Scialdone A, Graja A, Gohlke S, Jank AM, Bocian C, Woelk L, Fan H, Logan DW, Schürmann A,

- Saraiva LR, Schulz TJ. Adipocyte accumulation in the bone marrow during obesity and aging impairs stem cell-based hematopoietic and bone regeneration. *Cell Stem Cell*. 2017; 20:771–84.e6.  
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.02.009>  
PMID:[28330582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28330582/)
23. Mao G, Kang Y, Lin R, Hu S, Zhang Z, Li H, Liao W, Zhang Z. Long non-coding RNA HOTTIP promotes CCL3 expression and induces cartilage degradation by sponging miR-455-3p. *Front Cell Dev Biol*. 2019; 7:161.  
<https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00161>  
PMID:[31508417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31508417/)
24. Lee EJ, Jan AT, Baig MH, Ahmad K, Malik A, Rabbani G, Kim T, Lee IK, Lee YH, Park SY, Choi I. Fibromodulin and regulation of the intricate balance between myoblast differentiation to myocytes or adipocyte-like cells. *FASEB J*. 2018; 32:768–81.  
<https://doi.org/10.1096/fj.201700665R>  
PMID:[28974563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28974563/)
25. Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung UI, Kubota N, Terauchi Y, Harada Y, Azuma Y, Nakamura K, Kadowaki T, Kawaguchi H. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest*. 2004; 113:846–55.  
<https://doi.org/10.1172/JCI19900> PMID:[15067317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15067317/)
26. Wang Y, Liu Y, Fan Z, Liu D, Wang F, Zhou Y. IGFBP2 enhances adipogenic differentiation potentials of mesenchymal stem cells from wharton's jelly of the umbilical cord via JNK and Akt signaling pathways. *PLoS One*. 2017; 12:e0184182.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184182>  
PMID:[28859160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859160/)
27. Deng P, Chen Y, Ji N, Lin Y, Yuan Q, Ye L, Chen Q. Cysteine dioxygenase type 1 promotes adipogenesis via interaction with peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015; 458:123–27.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.01.080>  
PMID:[25637537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25637537/)
28. Zhao X, Deng P, Feng J, Wang Z, Xiang Z, Han X, Bai D, Pae EK. Cysteine dioxygenase type 1 inhibits osteogenesis by regulating Wnt signaling in primary mouse bone marrow stromal cells. *Sci Rep*. 2016; 6:19296.  
<https://doi.org/10.1038/srep19296> PMID:[26763277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763277/)
29. Huang J, Peng J, Cao G, Lu S, Liu L, Li Z, Zhou M, Feng M, Shen H. Hypoxia-induced MicroRNA-429 promotes differentiation of MC3T3-E1 osteoblastic cells by mediating ZFPM2 expression. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 39:1177–86.  
<https://doi.org/10.1159/000447824>  
PMID:[27576955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27576955/)
30. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153:1194–217.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>  
PMID:[23746838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23746838/)
31. Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of cellular senescence. *Trends Cell Biol*. 2018; 28: 436–53.  
<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.02.001>  
PMID:[29477613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477613/)
32. Blasi A, Martino C, Balducci L, Saldarelli M, Soleti A, Navone SE, Canzi L, Cristini S, Invernici G, Parati EA, Alessandri G. Dermal fibroblasts display similar phenotypic and differentiation capacity to fat-derived mesenchymal stem cells, but differ in anti-inflammatory and angiogenic potential. *Vasc Cell*. 2011; 3:5.  
<https://doi.org/10.1186/2045-824X-3-5>  
PMID:[21349162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21349162/)
33. Junker JP, Sommar P, Skog M, Johnson H, Kratz G. Adipogenic, chondrogenic and osteogenic differentiation of clonally derived human dermal fibroblasts. *Cells Tissues Organs*. 2010; 191:105–18.  
<https://doi.org/10.1159/000232157> PMID:[19641298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19641298/)
34. Lorenz K, Sicker M, Schmelzer E, Rupf T, Salvetter J, Schulz-Siegmund M, Bader A. Multilineage differentiation potential of human dermal skin-derived fibroblasts. *Exp Dermatol*. 2008; 17:925–32.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00724.x>  
PMID:[18557932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18557932/)
35. Rosen ED, Walkey CJ, Puigserver P, Spiegelman BM. Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes Dev*. 2000; 14:1293–307.  
PMID:[10837022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10837022/)
36. Goldring MB, Tsuchimochi K, Ijiri K. The control of chondrogenesis. *J Cell Biochem*. 2006; 97:33–44.  
<https://doi.org/10.1002/jcb.20652> PMID:[16215986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16215986/)
37. Komori T. Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2. *Cell Tissue Res*. 2010; 339:189–95.  
<https://doi.org/10.1007/s00441-009-0832-8>  
PMID:[19649655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19649655/)
38. Krumlauf R. Hox genes in vertebrate development. *Cell*. 1994; 78:191–201.  
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90290-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90290-9)  
PMID:[7913880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7913880/)
39. Lehrke M, Lazar MA. The many faces of PPARgamma. *Cell*. 2005; 123:993–99.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.11.026>  
PMID:[16360030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16360030/)
40. Tang W, Robles AI, Beyer RP, Gray LT, Nguyen GH, Oshima J, Maizels N, Harris CC, Monnat RJ Jr. The

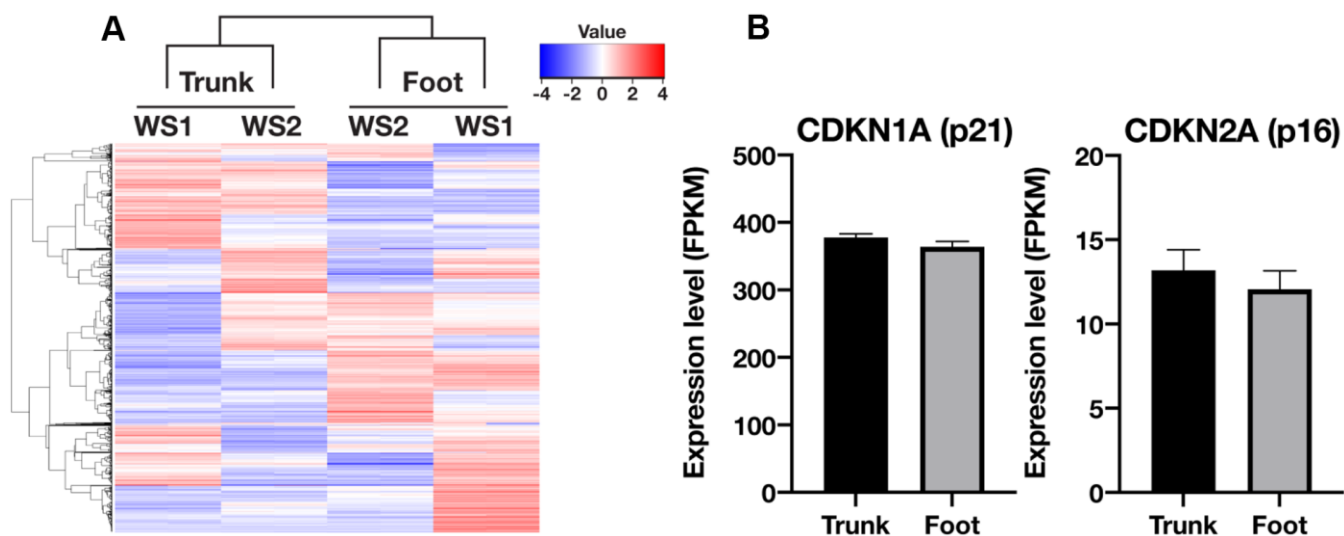
- Werner syndrome RECQ helicase targets G4 DNA in human cells to modulate transcription. *Hum Mol Genet.* 2016; 25:2060–69.  
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddw079> PMID:26984941
41. Leone A, Costantini AM, Brigida R, Antoniol OM, Antonelli-Incalzi R, Bonomo L. Soft-tissue mineralization in Werner syndrome. *Skeletal Radiol.* 2005; 34:47–51.  
<https://doi.org/10.1007/s00256-004-0792-8> PMID:15138723
42. Chen SX, Zhang LJ, Gallo RL. Dermal white adipose tissue: a newly recognized layer of skin innate defense. *J Invest Dermatol.* 2019; 139:1002–09.  
<https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.12.031> PMID:30879642
43. Plikus MV, Guerrero-Juarez CF, Ito M, Li YR, Dedhia PH, Zheng Y, Shao M, Gay DL, Ramos R, Hsi TC, Oh JW, Wang X, Ramirez A, et al. Regeneration of fat cells from myofibroblasts during wound healing. *Science.* 2017; 355:748–52.  
<https://doi.org/10.1126/science.aai8792> PMID:28059714
44. Zhang Z, Shao M, Hepler C, Zi Z, Zhao S, An YA, Zhu Y, Ghaben AL, Wang MY, Li N, Onodera T, Joffin N, Crewe C, et al. Dermal adipose tissue has high plasticity and undergoes reversible dedifferentiation in mice. *J Clin Invest.* 2019; 129:5327–42.  
<https://doi.org/10.1172/JCI130239> PMID:31503545
45. Toda T, Satoh M, Sugimoto M, Goto M, Furuichi Y, Kimura N. A comparative analysis of the proteins between the fibroblasts from Werner’s syndrome patients and age-matched normal individuals using two-dimensional gel electrophoresis. *Mech Ageing Dev.* 1998; 100:133–43.  
[https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(97\)00131-0](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(97)00131-0) PMID:9541134
46. Meeker AK, Gage WR, Hicks JL, Simon I, Coffman JR, Platz EA, March GE, De Marzo AM. Telomere length assessment in human archival tissues: combined telomere fluorescence *in situ* hybridization and immunostaining. *Am J Pathol.* 2002; 160:1259–68.  
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62553-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62553-9) PMID:11943711
47. Mourkioti F, Kustan J, Kraft P, Day JW, Zhao MM, Kost-Alimova M, Protopopov A, DePinho RA, Bernstein D, Meeker AK, Blau HM. Role of telomere dysfunction in cardiac failure in duchenne muscular dystrophy. *Nat Cell Biol.* 2013; 15:895–904.  
<https://doi.org/10.1038/ncb2790> PMID:23831727
48. Ide S, Finer G, Maezawa Y, Onay T, Souma T, Scott R, Ide K, Akimoto Y, Li C, Ye M, Zhao X, Baba Y, Minamizuka T, et al. Transcription factor 21 is required for branching morphogenesis and regulates the gdnf-axis in kidney development. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29:2795–808.  
<https://doi.org/10.1681/ASN.2017121278> PMID:30377232
49. Ge SX, Son EW, Yao R. iDEP: an integrated web application for differential expression and pathway analysis of RNA-seq data. *BMC Bioinformatics.* 2018; 19:534.  
<https://doi.org/10.1186/s12859-018-2486-6> PMID:30567491

## SUPPLEMENTARY MATERIALS

### Supplementary Figures

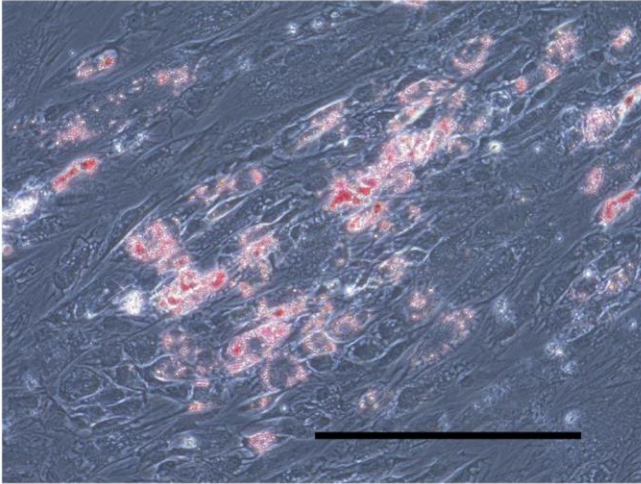


Supplementary Figure 1. Representative image of telomere Q-FISH of WS2. Bar = 10  $\mu$ m.

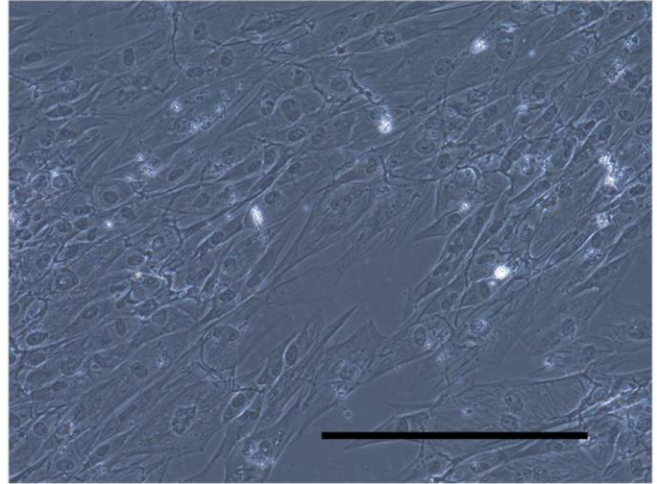


Supplementary Figure 2. Results of transcriptome analysis of the trunk and foot fibroblasts. (A) Heatmap of the hierarchical clustering analysis. (B) FPKM results of CDKN1A (p21) and CDKN2A (p16). Data are means  $\pm$  SEM of two patients (technically n=2 in each sample).

**WS2-Trunk**

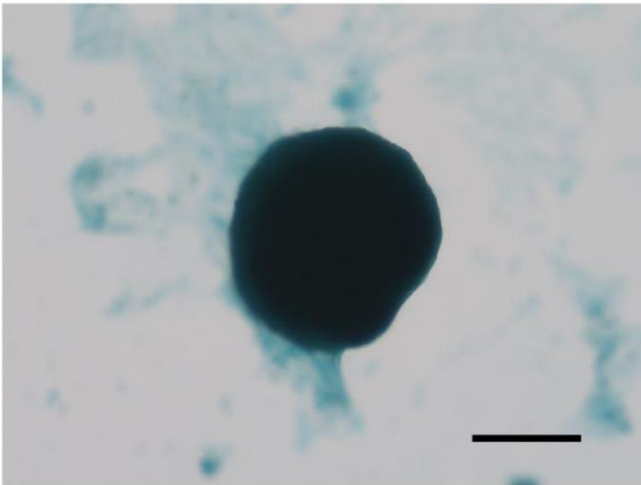


**WS2-Foot**

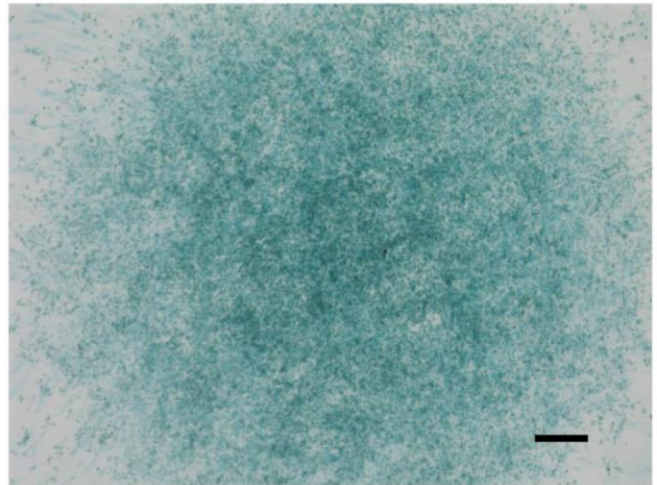


Supplementary Figure 3. Representative images of Oil red O staining two weeks after induction of adipogenesis in the trunk and foot fibroblasts of WS2. Bar = 300  $\mu$ m.

**WS2-Trunk**

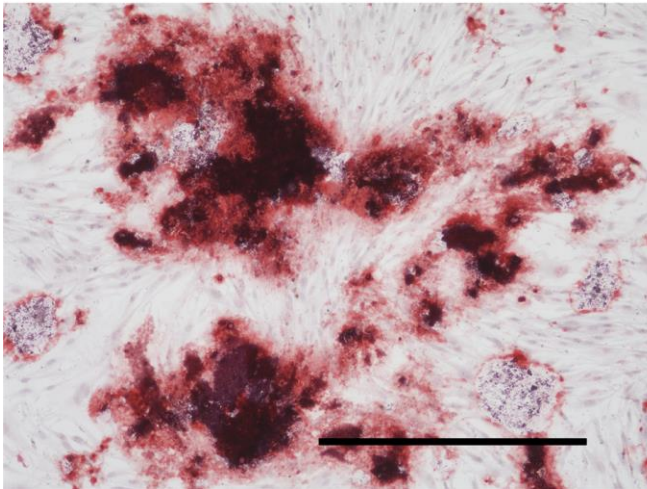


**WS2-Foot**

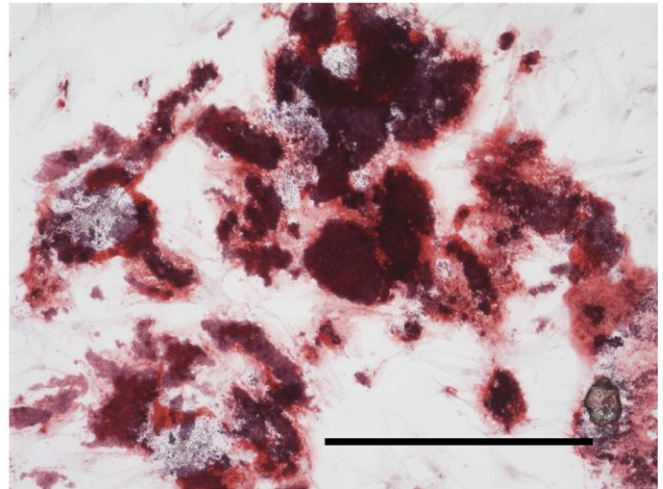


Supplementary Figure 4. Representative images of Alcian blue staining two weeks after induction of chondrogenesis in the trunk and foot fibroblasts of WS2. Bar = 300  $\mu$ m.

**WS2-Trunk**



**WS2-Foot**



**Supplementary Figure 5. Representative images of Alizarin red staining two weeks after induction of osteogenesis in the trunk and foot fibroblasts of WS2. Bar = 300  $\mu$ m.**

## Supplementary Tables

Please browse Full Text version to see the data of Supplementary Tables 1–4.

**Supplementary Table 1.** Raw data of hierarchical clustering analysis heatmap. Each value is represented as  $\log_2(\text{FPKM}+1)$ .

**Supplementary Table 2.** Up-regulated genes in Foot fibroblasts. Each value is represented as  $\log_2(\text{FPKM}+1)$ . Genes are listed in order from high to low of  $\log_2(\text{Foot}/\text{Trunk})$ . Cutoff:  $\log_2(\text{Foot}/\text{Trunk}) > 1$  and  $\text{FDR} < 0.05$ .

**Supplementary Table 3.** Down-regulated genes in Foot fibroblasts. Each value is represented as  $\log_2(\text{FPKM}+1)$ . Genes are listed in order from low to high of  $\log_2(\text{Foot}/\text{Trunk})$ . Cutoff:  $\log_2(\text{Foot}/\text{Trunk}) < -1$  and  $\text{FDR} < 0.05$ .

**Supplementary Table 4.** Clinical characteristics of the patients.



## Time gap between the onset and diagnosis in Werner syndrome: a nationwide survey and the 2020 registry in Japan

Masaya Koshizaka<sup>1</sup>, Yoshiro Maezawa<sup>1</sup>, Yukari Maeda<sup>1</sup>, Mayumi Shoji<sup>1</sup>, Hisaya Kato<sup>1</sup>, Hiyori Kaneko<sup>1</sup>, Takahiro Ishikawa<sup>1</sup>, Daisuke Kinoshita<sup>1,2</sup>, Kazuki Kobayashi<sup>1,2</sup>, Junji Kawashima<sup>3</sup>, Akiko Sekiguchi<sup>4</sup>, Sei-ichiro Motegi<sup>4</sup>, Hironori Nakagami<sup>5</sup>, Yoshihiko Yamada<sup>6</sup>, Shinji Tsukamoto<sup>7</sup>, Akira Taniguchi<sup>7</sup>, Ken Sugimoto<sup>8</sup>, Yukiko Shoda<sup>9</sup>, Kunihiko Hashimoto<sup>10</sup>, Toru Yoshimura<sup>11</sup>, Daisuke Suzuki<sup>12</sup>, Masafumi Kuzuya<sup>13</sup>, Minoru Takemoto<sup>1,14</sup>, Koutaro Yokote<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Hematology, and Gerontology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>2</sup>Department of Diabetes and Metabolism, Asahi General Hospital, Asahi, Chiba, Japan

<sup>3</sup>Department of Metabolic Medicine, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

<sup>4</sup>Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan

<sup>5</sup>Department of Health Development and Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

<sup>6</sup>Department of Medicine, Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Atami Hospital, International University of Health and Welfare, Atami, Japan

<sup>7</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Nara Medical University, Nara, Japan

<sup>8</sup>Geriatric and General Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

<sup>9</sup>Department of Dermatology, Sumitomo Hospital, Osaka, Japan

<sup>10</sup>Department of Diabetes and Endocrinology, Daini Osaka Police Hospital, Osaka, Japan

<sup>11</sup>Diabetes and Endocrinology, Saga-Ken Medical Centre Koseikan, Saga, Japan

<sup>12</sup>Department of Dermatology, Showa General Hospital, Tokyo, Japan

<sup>13</sup>Department of Community Healthcare and Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>14</sup>Department of Medicine, Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, International University of Health and Welfare, Narita, Japan

**Correspondence to:** Masaya Koshizaka; **email:** [overslope@chiba-u.jp](mailto:overslope@chiba-u.jp)

**Keywords:** Werner syndrome, registry, nationwide survey, premature aging, sarcopenia

**Received:** October 14, 2020

**Accepted:** December 10, 2020

**Published:** December 29, 2020

**Copyright:** © 2020 Koshizaka et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/) (CC BY 3.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

### ABSTRACT

Patients with Werner syndrome present with diverse signs of aging that begin in adolescence. A Japanese nationwide survey was conducted to establish a registry that could clarify the disease profile of patients with Werner syndrome. The questionnaires were sent to 7888 doctors. The survey identified 116 patients diagnosed with Werner syndrome based on the diagnosis criteria. Forty patients were enrolled in the registry. Data on clinical symptoms, treatment information, and laboratory examination from patients who provided informed consent were collected. The data at enrollment were analyzed. The patients' average age at enrollment was 50.1±7.5 years. The mean onset age was 26.1±9.5 years, but the mean age at diagnosis was 42.5±8.6 years. Average height and weight of the study patients were lower than those of Japanese individuals. Almost all patients experienced hair change and cataracts. More than 60% of patients presented with glycolipid abnormalities. Overall, 15% of patients had a history of foot amputation. Approximately 30% of the patients'

parents had a consanguineous marriage. The average grip strength, walking speed, and skeletal muscle mass index met the diagnostic criteria for sarcopenia. The registry revealed that there are opportunities for early diagnosis and intervention; therefore, sensitization about the disease is needed.

## INTRODUCTION

Werner syndrome is a rare autosomal recessive, adult-onset progeroid syndromes resulting from genetic instability [1]. Although the exact number of patients diagnosed with Werner syndrome in Japan is unknown, it is estimated that there are approximately 2000 patients in Japan [2–5]. Patients with Werner syndrome display various signs of aging that appear from the second decade of life. Gray hair and hair loss appear around 20 years of age, bilateral cataracts and diabetes mellitus appear at 30 years of age, and myocardial infarctions and malignant tumors appear at 40 years. Patients with Werner syndrome die around the fifth decade of life [6]. A high percentage of patients also have intractable skin ulcers [7], which can lead to amputation of the lower limbs. Characteristics of patients with Werner syndrome include having a bird-like face and a high-pitched voice, which may offer difficulties with social integration. Sensitization of patients and medical practitioners on Werner syndrome is required to improve the quality of medical treatment, support the social reintegration, and improve the prognosis of patients with Werner syndrome.

Furthermore, manifestations of the disease can vary widely by individual with different grades of severity and age of onset. Coupled with an overall disease rarity, this heterogeneity makes diagnosis difficult and requires clearer guidelines.

Therefore, this study aimed to reveal the current disease profile of patients with Werner syndrome in Japan by conducting a nationwide survey and through the establishment of the Werner Syndrome Registry.

## RESULTS

### Werner syndrome nationwide survey in Japan

A nationwide survey of Werner syndrome was conducted with the goal of creating a Japanese Werner syndrome registry. In 2017, questionnaires were sent to 7888 doctors affiliated with hospitals that have more than 200 beds, and who work in divisions of internal medicine (endocrinology, collagen disease, and geriatrics), ophthalmology, dermatology, plastic surgery, or orthopedic specialties. Of the questionnaires sent out, 3154 (40%) responses were received. A total of 116 patients (57 men and 59 women) were being treated at the hospitals at the time of the survey

(Supplementary Table 1). Fifty-one patients (29 men, 22 women) were suspected of having Werner syndrome. In addition, although they had not been attending the hospitals during the survey, there were 153 patients, including 80 men and 71 women (the sexes of two patients were unknown), who had visited the hospital in the past 10 years.

The breakdown based on the departments that responded to the survey is shown in Table 1. The percentage of reported patients per researched clinical departments is also presented. Ninety-seven patients were reported from the departments of internal medicine, which included metabolism and geriatric medicine. However, the departments of plastic surgery and dermatology reported the highest proportion of patients (7.7% and 7.9%). Patient overwraps could not be excluded completely. Two clinical departments answered in 32 facilities. Three clinical departments answered in 6 facilities.

The distribution of the patients is shown in Figure 1. Werner syndrome was distributed nationally (Figure 1A). A combination of diagnosed cases, suspected cases, and past confirmed cases was also evenly distributed throughout Japan (Figure 1B). Since there are differences in population in each region, the patient population per million people was calculated for diagnosed cases (Figure 1C), and for the combination of diagnosed cases, suspected cases, and past confirmed cases (Figure 1D). There were no statistically significant differences in the distributions of the patients with Werner syndrome ( $P=0.471$ ). Details are shown in Supplementary Table 2 and Supplementary Figure 1.

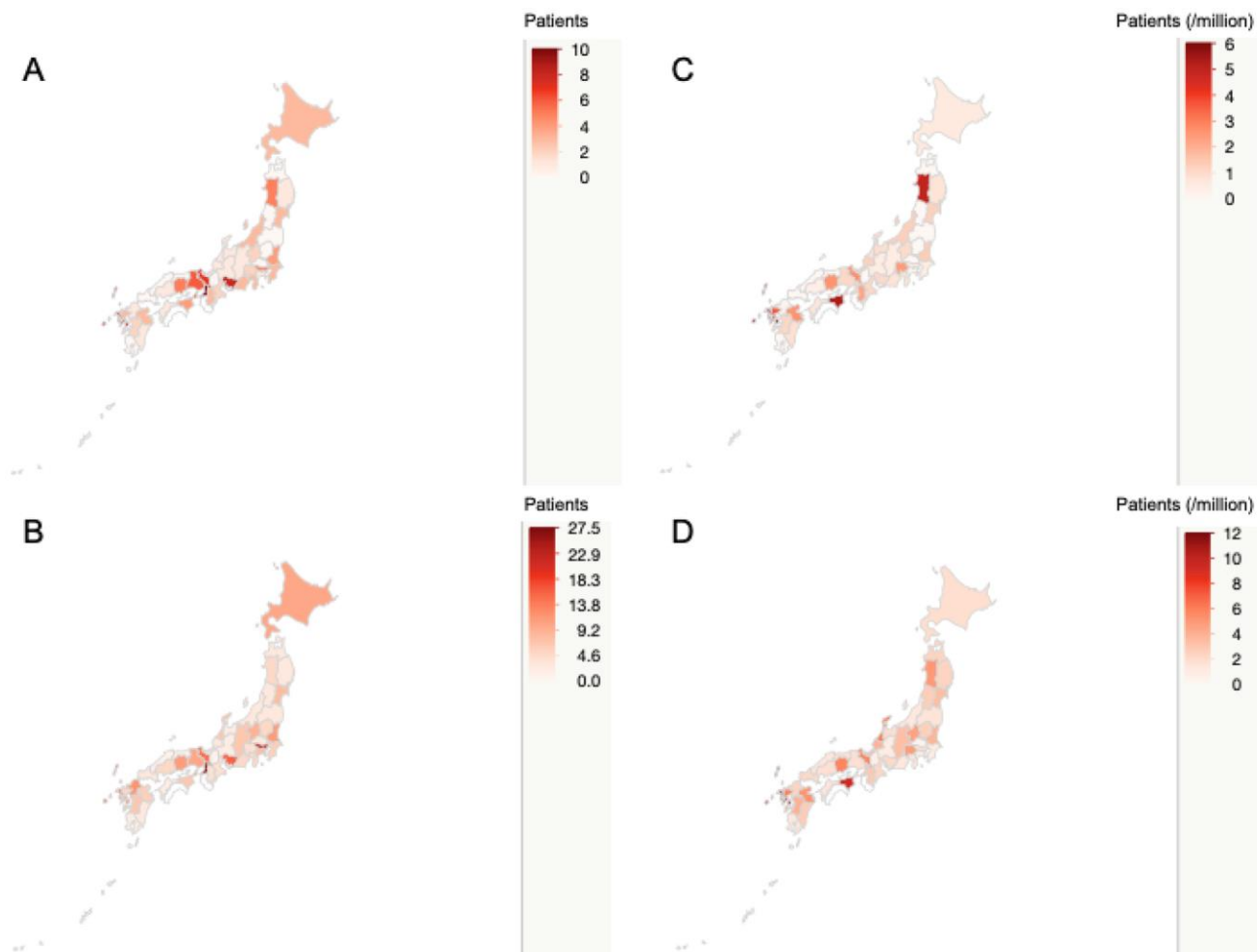
### Werner syndrome registry cross-sectional analysis

Thirty-two facilities participated in the registry. Of the 116 diagnosed patients in the nationwide survey, 40 (34.5%) were enrolled in the registry. Table 2 shows the major signs of Werner syndrome, which include graying hair, hair loss, cataracts, skin atrophic changes, and soft-tissue calcification. Almost all patients exhibited some of the major signs. Approximately 90% of patients had a characteristic bird-like face and high-pitched voice. Over half of the patients had diabetes, impaired glucose tolerance (67.5%), dyslipidemia (65.0%), and fatty liver (52.5%). A small percentage of patients had a history of atherosclerosis, such as cerebral infarction (0%), angina pectoris or myocardial infarction (2.5%), or arteriosclerosis obliterans (ASO) (15.0%) (Table 2).

**Table 1. Number of patients with Werner syndrome by attendance to different clinical department.**

	Reported patients (n)	Researched clinical departments (n)	Reported patients / researched clinical departments (%)
Internal medicine	97	2804	3.5
Dermatology	91	1147	7.9
Plastic surgery	57	744	7.7
Orthopedics	40	1319	3.0
Ophthalmology	28	1165	2.4
Cardiac surgery	7	713	1.0
Total	320	7892	4.1

Reported patients includes 116 diagnosed patients who were attending the hospital for treatment during the survey, 51 patients suspected of having Werner syndrome, and 153 patients visited the hospital in the past 10 years although not having attended the hospitals during the survey. The numerator is "reported patients" and the denominator is "researched clinical departments". Patient overlaps could not be excluded completely. Two clinical departments answered in 32 facilities. Three clinical departments answered in 6 facilities.



**Figure 1. Nationwide distribution of patients with Werner syndrome in Japan.** The map shows the nationwide distribution of patients with Werner syndrome. The concentration of red indicates the number of patients. The upper left map (A) shows the nationwide distribution of diagnosed cases. The lower left map (B) shows the nationwide distribution of total patients including diagnosed cases, suspected cases, and past confirmed cases. The upper right map (C) shows the diagnosed cases per million population. The lower right map (D) shows total patients including diagnosed cases, suspected cases, and past confirmed cases per million population.

**Table 2. Frequency of major signs, clinical symptoms, and medications administered to patients with Werner syndrome.**

	%	n	N
<b>Major signs</b>			
Graying of hair, hair loss	97.5	39	40
Cataracts	100	40	40
Skin changes	97.5	39	40
Intractable skin ulcers	67.5	27	40
Soft-tissue calcification	87.5	35	40
Bird-like face	90	36	40
High-pitched voice	87.5	35	40
<b>Clinical symptoms</b>			
Diabetes, IGT	67.5	27	40
Dyslipidemia	65	26	40
Hypertension	42.5	17	40
Fatty liver	52.5	21	40
Cerebral bleeding	0	0	40
Cerebral infarction	0	0	40
AP or MI	2.5	1	40
ASO	15	6	40
Amputation	15	6	40
Malignant tumor	20	8	40
<b>Medications</b>			
<b>Diabetes, IGT</b>			
DPP-4 inhibitor	37.0	10	27
Biguanide	33.3	9	27
Thiazolidine	48.1	13	27
alpha GI	7.4	2	27
Sulfonylurea	11.1	3	27
SGLT2 inhibitor	3.7	1	27
Glinide	0	0	27
GLP-1 analog	3.7	1	27
Insulin	14.8	4	27
<b>Dyslipidemia</b>			
Statin	65.4	17	26
Fibrate	3.8	1	26
Ezetimibe	0	0	26
EPA	11.5	3	26
Resin	0.0	0	26
Nicotinic acid	19.2	5	26
Probucol	0	0	26
<b>Hypertension, among others</b>			
Ca blocker	47.1	8	17
ARB	35.3	6	17
ACE inhibitor	0.0	0	17
Alpha1 blocker	0.0	0	17
Beta blocker	11.8	2	17
Diuretics	0.0	0	17
Antiplatelet	5.0	2	40
Anticoagulant	12.5	5	40

The percentages of medications administered to treat abnormal glucose metabolism, dyslipidemia, and hypertension are shown for the total number of patients with each disorder. N, number of patients; n, number of patients with symptoms or treatment drugs, IGT, Impaired glucose tolerance; AP, Angina pectoris; MI, Myocardial infarction; ASO, Arteriosclerosis obliterans; DPP-4, Dipeptidyl peptidase-4; alpha GI, alpha glucosidase inhibitor; SGLT2, Sodium-glucose cotransporter-2; GLP-1, Glucagon-like peptide-1; EPA, Eicosapentaenoic acid; Ca, Calcium; ARB, Angiotensin-II receptor blocker; ACE, Angiotensin-converting enzyme inhibitor.

Limb amputation was observed in 15.0% of patients. Malignant tumor was observed in 20.0% of patients (Table 2) and comprised lung cancer, lung adenocarcinoma, undifferentiated pleomorphic sarcoma, fibrosarcoma, osteosarcoma, colorectal cancer, follicular thyroid cancer, and melanoma.

Table 2 provides details of the medications administered to treat abnormal glucose metabolism, dyslipidemia, and hypertension. More than 30% of patients with diabetes were treated with a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, biguanide, or thiazolidine. Two-thirds of patients with dyslipidemia were treated with a statin. Calcium antagonists and angiotensin-II receptor blockers were often used for patients with hypertension.

The change in major signs and clinical symptoms over time is shown in Table 3. There were no differences in patients' demographic characteristics between 2009 and 2017; sex (male 46.6% vs. 55.0%,  $P=0.388$ ). Although the data in 2009 had age groups and not the actual age, the mean age group in 2009 was 50s, while the mean age in 2017 was 50.1 years. Compared with that in 2009, the percentage of patients with intractable skin ulcers had decreased (87.5% vs. 67.5%,  $P<0.01$ ) and that of soft-tissue calcification had increased (76.7% vs. 87.5%,  $P=0.048$ ). The percentage of angina pectoris or myocardial infarction had significantly decreased (14.8% vs. 2.5%,  $P=0.049$ ). The percentage of malignant tumor had significantly decreased (42.4% vs. 20.0%,  $P=0.010$ ).

Table 4 shows the change in medications administered between 2009 and 2020. DPP-4 inhibitor, sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor, and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog were not used in 2009. While not statistically significant, the use of alpha glucosidase inhibitor and sulfonylurea usage had decreased in 2020 compared with 2009. Statin and anti-hypertensive medication use was similar in 2020, while the use of fibrate had significantly decreased (19.2% vs. 3.8%,  $P=0.017$ ).

Table 5 shows the results of blood tests. The mean red blood cell counts and hemoglobin levels in men were lower than the normal range. On average, patients had more than two times higher levels of gamma-glutamyl transpeptidase than the upper normal limit. Aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase, and triglyceride (TG) in men and ALT in women were slightly higher than normal range. Average glycated hemoglobin (HbA1c) level was less than 6.5%. Average fasting plasma glucose (FPG) level was less than 126 mg/dL. Average postprandial plasma glucose (PPG) level was less than 200 mg/dL. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level was

below 120 mg/dL. Although FPG, PPG, and HbA1c were higher than normal range, these values were lower than the treatment target values of diabetes and hyper LDL-cholesterolemia, which indicated that the levels of HbA1c, plasma glucose, and LDL-C levels were well controlled.

The patients' average age at enrollment was  $50.1 \pm 7.5$  years. The average age at Werner syndrome onset was  $26.1 \pm 9.5$  years; however, the age of diagnosis was  $42.5 \pm 8.6$  years (Table 6).

The patients' average height, body weight, and body mass index (BMI) (159.7 cm, 49.0 kg, BMI 19.2 kg/m<sup>2</sup> in men, 147.2 cm, 38.1 kg, BMI 17.6 kg/m<sup>2</sup> in women) (Table 6) were lower than those of the average Japanese individual in the fifth decade of life as reported by the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare's 2018 National Health and Nutrition Survey Report (169.2 cm, 68.1 kg, BMI 23.5 kg/m<sup>2</sup> in men, 156.6 cm, 55.0 kg, BMI 22.2 kg/m<sup>2</sup> in women). In Werner syndrome, patients present with central obesity; the average abdominal circumference was  $80.4 \pm 12.2$  cm in men and  $73.0 \pm 10.8$  cm in women. The average abdominal circumference was large, although the respective BMI were low (Table 6). Namely, the patients with Werner syndrome have lipodystrophy.

The average of the total limb skeletal mass index (SMI), identified using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), was  $4.5 \pm 0.9$  kg/m<sup>2</sup> for men and  $4.1 \pm 0.6$  kg/m<sup>2</sup> for women. Although one patient had four toes amputated, the other patients had not undergone amputation. Grip strengths were (right)  $20.8 \pm 8.6$  kg and (left)  $19.5 \pm 7.3$  kg for men, and (right)  $12.3 \pm 6.3$  kg and (left)  $11.4 \pm 5.3$  kg for women. Walking speed was  $0.8 \pm 0.6$  m/sec on average (Table 6).

## DISCUSSION

Our mission is to improve the prognosis and support social reintegration for patients with Werner syndrome, by improving the quality of medical treatment. To address the clinical questions regarding Werner syndrome and to collect high quality evidence, we conducted this nationwide survey and established the Werner Syndrome Registry (case registration system). The Werner syndrome nationwide survey identified 116 confirmed cases of Werner syndrome in Japan; a total of 32 facilities participated in the Werner Syndrome Registry and 40 patients were enrolled in the registry.

As the maps show, there were no statistically significant differences in the distributions of the patients with Werner syndrome throughout Japan in 2017. However, compared to the patient population per million people

**Table 3. Major signs and clinical symptom changes showing a positive percentage over time.**

	In 2009 (%)	In 2020 (%)	P value
Sex (male)	46.6	55.0	0.388
Graying of hair, hair loss	98.1	97.5	1.000
Cataracts	92.5	100	0.124
Skin changes	97.4	97.5	1.000
Intractable skin ulcers	87.5	67.5	<0.01
Soft-tissue calcification	76.7	87.5	0.048
Bird-like face	96.1	90.0	0.220
High-pitched voice	88.0	87.5	1.000
Diabetes, impaired glucose tolerance	71.43	67.5	0.700
Dyslipidemia	68.5	65.0	0.701
Hypertension	34.6	42.5	0.250
Fatty liver	44.2	52.5	0.330
Cerebral bleeding	1.5	0	1.000
Cerebral infarction	3.7	0	0.591
Angina pectoris or myocardial infarction	14.8	2.5	0.049
Arteriosclerosis obliterans	24.4	15.0	0.277
Malignant tumor	42.4	20.0	0.010
Consanguineous marriage	39.0	29.7	0.424

The data in this registry in 2020 was compared with the data of survey in 2009. Fisher's exact test was used for the statistical comparison.

**Table 4. Medications administered changes over time.**

	In 2009 (%)	In 2020 (%)	P value
<b>Diabetes, IGT</b>			
DPP-4 inhibitor	0	37.0	<0.01
Biguanide	19.1	33.3	0.261
Thiazolidine	40.4	48.1	0.630
alpha GI	25.5	7.4	0.067
Sulfonylurea	29.8	11.1	0.086
SGLT2 inhibitor	0	3.7	0.375
Glinide	4.3	0	0.527
GLP-1 analog	0	3.7	1.000
Insulin	27.7	14.8	0.381
<b>Dyslipidemia</b>			
Statin	65.4	65.4	0.610
Fibrate	19.2	3.8	0.017
Ezetimibe	1.9	0	1.000
EPA	5.8	11.5	0.557
Resin	1.9	0	1.000
Nicotinic acid	1.9	19.2	0.153
Probucol	5.8	0	0.503
<b>Hypertension, among others</b>			
Ca blocker	42.1	47.1	1.000
ARB	47.4	35.3	0.510
ACE inhibitor	5.3	0.0	1.000
Alpha1 blocker	0.0	0.0	1.000

Beta blocker	5.3	11.8	1.000
Diuretics	10.5	0.0	0.487
Antiplatelet	NA	5.0	NA
Anticoagulant	NA	12.5	NA

The data in this registry in 2020 was compared with the data of survey in 2009. Fisher's exact test was used for the statistical comparison.

The percentages of medications administered to treat abnormal glucose metabolism, dyslipidemia, and hypertension are shown for the total number of patients with each disorder. DPP-4, Dipeptidyl peptidase-4; alpha GI, alpha glucosidase inhibitor; SGLT2, Sodium-glucose cotransporter-2; GLP-1, Glucagon-like peptide-1; EPA, Eicosapentaenoic acid; Ca, Calcium; ARB, Angiotensin-II receptor blocker; ACE, Angiotensin-converting enzyme inhibitor, NA; not available.

**Table 5. Blood test findings.**

	Total			Men			Women			Normal range
	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	
WBC (/μL)	7502 ±	2400	39	7663 ±	2845	22	7293 ±	1724	17	3300 – 8600
RBC (/μL)	424 ±	64	39	423* ±	76	22	426 ±	46	17	Men 435 – 555, Women 386 – 492
Hgb (g/dL)	12.6 ±	2.0	39	13.0* ±	2.3	22	12.2 ±	1.7	17	Men 13.7 – 16.8, Women 11.6 – 14.8
Plt (x 10 <sup>3</sup> /μL)	28.9 ±	7.9	39	27.1 ±	6.6	22	31.2 ±	8.9	17	15.8 – 34.8
AST (U/L)	29 ±	13	40	34* ±	16	22	24 ±	6	18	13 – 30
ALT (U/L)	39 ±	29	340	43* ±	30	22	34* ±	27	18	Men 10 – 42, Women 7 – 23
γ-GTP (U/L)	100* ±	116	38	87* ±	104	22	116* ±	131	16	Men 13 – 64, Women 9 – 32
LDH (U/L)	230* ±	181	37	255* ±	230	22	193 ±	44	15	124 – 222
ALP (U/L)	313 ±	176	34	311 ±	141	21	317 ±	229	13	106 – 322
ChE (U/L)	363 ±	102	30	364 ±	121	17	363 ±	74	13	Men 240 – 486, Women 201 – 421
T-Bil (mg/dL)	0.5 ±	0.2	34	0.5 ±	0.3	20	0.5 ±	0.2	14	0.4 – 1.5
TC (mg/dL)	194 ±	34	33	198 ±	35	21	187 ±	34	12	125 – 219
TG (mg/dL)	158* ±	91	38	166* ±	87	21	148 ±	98	17	35 – 149
LDL-C (mg/dL)	115 ±	32	36	114 ±	36	19	117 ±	28	17	less than 140
HDL-C (mg/dL)	57 ±	17	35	58 ±	22	18	55 ±	11	17	40 and more
TP (g/dL)	7.8 ±	0.6	36	7.9 ±	0.5	21	7.7 ±	0.7	15	6.6 – 8.1
Alb (g/dL)	4.2 ±	0.8	37	4.2 ±	0.9	20	4.2 ±	0.6	17	4.1 – 5.1
UA (mg/dL)	5.4 ±	1.3	36	5.7 ±	1.2	20	4.9 ±	1.3	16	7.0 and less
BUN (mg/dL)	16 ±	8	37	17 ±	9	22	15 ±	7	15	8 – 20
Cre (mg/dL)	0.8 ±	1.0	39	1.0 ±	1.2	22	0.5 ±	0.2	17	Men 0.65 – 1.07, Women 0.46 – 0.79
Na (mEq/L)	139 ±	3	37	139 ±	3	21	139 ±	4	16	138 – 145
K (mEq/L)	4.2 ±	0.4	37	4.3 ±	0.5	21	4.2 ±	0.3	16	3.6 – 4.8
Cl (mEq/L)	104 ±	4	36	105 ±	3	20	103 ±	4.5	16	101 – 108
Ca (mg/dL)	9.3 ±	0.5	28	9.2 ±	0.6	15	9.4 ±	0.4	13	8.8 – 10.1
FPG (mg/dL)	114* ±	28	14	116* ±	35	6	112* ±	23	8	73 – 109
PPG (mg/dL)	144* ±	57	21	150* ±	49	12	136 ±	69	9	less than 140
HbA1c (%)	6.4* ±	1.3	35	6.1* ±	0.8	18	6.8* ±	1.7	17	4.9 – 6.0

\*shows abnormal values. WBC; white blood cell, RBC; red blood cell, Hgb; hemoglobin, Plt; platelet, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, γ-GTP; gamma-glutamyl transpeptidase, LDH; lactate dehydrogenase, ALP; alkaline phosphatase, ChE; cholinesterase, T-Bil; total bilirubin, TC; total cholesterol, TG; triglyceride, LDL-C; low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C; high-density lipoprotein cholesterol, TP; total protein, Alb; albumin, UA; uric acid, BUN; blood urea nitrogen, Cre; creatinine, Na; natrium, K; potassium, Cl; chlorine, Ca; calcium, FPG; fasting plasma glucose, PPG; postprandial plasma glucose, HbA1c; glycated hemoglobin, SD; standard deviation.

**Table 6. Patient background, physical findings, body composition, and physical function.**

	Total			Men			Women			
	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	
<b>Patients' backgrounds</b>										
Age (years)	50.1	± 7.5	40	49.4	± 7.6	22	50.9	± 7.5	18	
Onset age (years)	26.1	± 9.5	30	28.2	± 8.5	16	23.7	± 10.2	14	
Diagnosed age (years)	42.5	± 8.6	39	42.0	± 6.4	21	43.2	± 10.8	18	
<b>Physical findings</b>										
Height (cm)	154.0	± 10.7	40	159.7	± 8.6	22	147.2	± 9.0	18	
Body weight (kg)	44.1	± 9.5	40	49.0	± 9.3	22	38.1	± 5.4	18	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18.5	± 3.1	40	19.2	± 3.5	22	17.6	± 2.5	18	
Waist circumference (cm)	77.3	± 12.0	24	80.4	± 12.2	14	73.0	± 10.8	10	
Visceral fat area (cm <sup>2</sup> )	102.3	± 61.4	10	112.4	± 81.5	4	95.6	± 51.7	6	
SMI (kg/m <sup>2</sup> )	4.3	± 0.8	9	4.5	± 0.9	5	4.1	± 0.6	4	
<b>Physical function</b>										
Mean grip strength (right) (kg)	17.1	± 8.7	23	20.8	± 8.6	13	12.3	± 6.3	10	
Mean grip strength (left) (kg)	16.0	± 7.6	23	19.5	± 7.3	13	11.4	± 5.3	10	
Mean walking speed (m/sec)	0.8	± 0.6	13	0.9	± 0.6	6	0.8	± 0.6	7	

BMI; body mass index, SMI; skeletal muscle mass index, SD; standard deviation.

for each region in 2009 (Nagasaki 7.6 patients, Tokushima 6.3 patients, Nagano 5.5 patients, Miyazaki 5.3 patients) [7], there were some changes in 2017 (Nagasaki 5.9 patients, Tokushima 5.4 patients, Akita 5.0 patients, Saga 3.6 patients), which suggests that there were regional temporal changes in the incidence of Werner syndrome.

Previously, widespread consanguineous marriages resulted in localized and uneven distribution of Werner syndrome [8]. The absence of significant regional biases in patients' distribution across the country may be a result of the low percentage of consanguineous marriages and increased movement of the populations due to advances in transportation.

The time gap between the age of onset and the age of diagnosis was similar to that reported in the 2006 international Werner syndrome registry [9]. In the international Werner syndrome registry, the mean age of cataracts was 31 years and age of diagnosis or referral was 43 years.

These results suggest that it is necessary to consider measures for early diagnosis and early intervention. Werner syndrome onset is usually recognized by bilateral cataracts or gray hair and hair loss, which are usually the first symptoms [7]. The patients normally undergo cataract surgery around third decade of life. However, many of patients and ophthalmologists may not have adequate information to diagnose Werner syndrome. Around the fourth decade of life, the patients tend to have intractable ulcers and visit the

dermatologist or plastic surgeon. As the national survey showed, many patients with Werner syndrome were reported by dermatologists or plastic surgeons, and not by ophthalmologists.

In order to promote early diagnosis of Werner syndrome, it is necessary to create awareness regarding Werner syndrome among ophthalmologists. As part of the solution, we plan to advertise in journals and conferences whose readership includes ophthalmologists.

It has previously been reported that the average life span of patients with Werner syndrome is around 50 years. However, in our analysis, the average age at enrollment was  $50.1 \pm 7.5$  years, which suggests that the life expectancy of patients with Werner syndrome may be longer than that reported two decades ago [8]. Notably, few patients had a history of atherosclerosis, such as cerebral infarction, angina pectoris, myocardial infarction, or ASO in the registry. Compared with the previous survey conducted in 2009 [7], the percentages of patients with a history of cerebral bleeding, cerebral infarction, angina pectoris, myocardial infarction, and ASO decreased in 2020. This may have been due to improved control of diabetes with better treatment modalities. The high percentage of pioglitazone use, which increases insulin sensitivity, is a characteristic diabetes treatment for patients with Werner syndrome [10]. In the current decade, DPP-4 inhibitors are often used to treat the common form of type 2 diabetes in Japan [11]. The effectiveness of the DPP-4 inhibitor, sitagliptin, for a pioglitazone non-responder patient with Werner syndrome has been reported [12]. Reportedly,



GLP-1 analog improves vascular function and reduces abdominal fat accumulation in patients with Werner syndrome [13]. In a large-scale clinical study for type 2 diabetes, the cardiovascular preventive effects of GLP-1 analog and SGLT2 inhibitor have been reported [14–18].

Although the usage of fibrate decreased, there is little evidence that fibrate prevents angina pectoris and myocardial infarction. Therefore, the decreased use of fibrate did not affect the outcome. The frequency of use of statins, calcium antagonists, and angiotensin-II receptor blockers may be similar to that of patients being treated for dyslipidemia or hypertension. Regarding risk factors, comprehensive treatment with these medications might have ameliorated the arteriosclerotic outcomes in the patients with Werner syndrome.

Although the percentage of patients with intractable skin ulcers decreased compared to that reported a decade ago, two thirds of patients with Werner syndrome still had intractable ulcers. The nationwide survey revealed that a high percentage of patients with Werner syndrome were reported by plastic surgeons or dermatology specialties. We speculate that patients with Werner syndrome visited the hospital for the treatment of ulcers or to receive more specialized treatments.

The percentage of patients with soft-tissue calcification increased. Soft-tissue calcification was changed from “other symptoms” to “major symptoms” in the 2012 diagnostic criteria. Therefore, soft-tissue calcification may have been checked more frequently than in 2009.

The registry contributed to the recruitment of patients with Werner syndrome for a clinical trial. Based on the Werner Registry, patients were introduced to a physician-initiated clinical study of limb ulcers treated with the functional peptide, SR-0379. Treatment with this peptide resulted in reduced size of skin ulcers compared with a placebo after 28 days [19, 20]. The reduction rate of ulcer size in patients with Werner syndrome treated with 0.1% SR-0379 was 22.90%. The DESIGN-R score index, which is calculated based on six components (exudate, size, infection/inflammation, granulation tissue, necrotic tissue, and pocket size) and used as a tool to score pressure ulcer severity, decreased by 4.0 points in patients with Werner syndrome [20]. In near future, this functional peptide may be able to use as the treatment for the patients with Werner syndrome and intractable skin ulcers. As results, it may lead to reduce limb amputation.

The physique of patients with Werner syndrome is smaller than that of the average Japanese in the fifth decade of life. Moreover, the SMI of the patients was far below the threshold of 7.0 kg/m<sup>2</sup> for men and 5.4 kg/m<sup>2</sup>

for women, which is one of the diagnostic criteria for sarcopenia in Asia according to the Asian Working Group for Sarcopenia [21]. Handgrip strength, another diagnostic criteria for Asian sarcopenia, was well below the thresholds of <28 kg and <18 kg for men and women, respectively [21]. Another indicator of sarcopenia, walking speed, was <1.0 m/sec on average, and most patients performed below the threshold. Therefore, in this registry, most patients aged over 40 years had sarcopenia. At least half of patients also had visceral fat accumulation; therefore, they have exhibited lipodystrophy and sarcopenic obesity. Reportedly, the observed prevalence of sarcopenia in patients with type 2 diabetes aged 65 years and older has been reported to be 18.7% in Japanese outpatient clinics [22]. Therefore, the prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in patients with Werner syndrome is higher than that in patients with type 2 diabetes aged ≥65 years. Patients with sarcopenic obesity are generally less active and are at a higher risk of falls, fractures, and death [23–26].

Almost all patients showed a decrease in grip strength; however, two patients did not show a decrease in grip strength. One of these patients belonged to the Self-Defense Forces in his twenties. His muscle training exercises and well-balanced diet may have affected his grip strength result. Therefore, muscle training and nutrition improvement may be useful for preventing sarcopenia. Sarcopenia appears early in most patients with Werner syndrome; therefore, sarcopenia in the patients Werner syndrome may be prevented by early intervention with strength training and with treatments that include amino acids such as leucine, whey protein, calcium, and vitamin D [27, 28].

Fortunately, the percentage of patients with malignant tumors has decreased compared with the percentage in 2009. However, morbidity of malignant tumors is still high in patients with Werner syndrome. Reportedly, the age at cancer diagnosis in patients with Werner syndrome had advanced by 20 years compared with that in the general Japanese population [29]. Therefore, periodical cancer screening is required. Reportedly, Werner syndrome patients with diabetes had a significantly higher cancer prevalence than Werner syndrome patients without diabetes [30]. Therefore, especially for Werner syndrome patients with diabetes, periodic cancer screening is important.

There was a report that dementia and/or schizophrenia appears around 40 years of age [8]; however, there were no patients with dementia and/or schizophrenia identified in this registry.

We plan to maintain the registry active and conduct a longitudinal analysis. We also intend to use the data

obtained by the registry follow-up as evidence for the revision of Werner syndrome clinical practice guidelines. We are also developing tools that can be used for early diagnosis based on the characteristics of the voice and face. We are planning clinical trials to examine treatment with new medicines, such as nicotinamide riboside.

Some limitations of the study should be noted. Since Werner syndrome is a rare disease, the number of patients was small. Of the patients diagnosed with Werner syndrome in the nationwide survey, 34.5% were included in this registry; therefore, this is one of the largest databases of patients with Werner syndrome. We continue to enroll more patients in this registry to make it more complete. The questionnaires of the registry require to be improved in the following aspects: The effects of drug prescriptions were not evaluated and further studies should address effective treatments in this patient population. Osteoporosis was not included in the survey items and should be added to the survey items in future. The false positive/negative rates also require to be evaluated.

In conclusion, the results of the Werner Syndrome Registry revealed the current disease profile of patients with Werner syndrome in Japan. The data suggest that although the prognosis of patients with Werner syndrome has not worsened, there are opportunities for early diagnosis and intervention, which may result in improved quality of medical treatment of patients with Werner syndrome. Sensitization about this condition is needed.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **The nationwide survey**

A nationwide primary survey was conducted to identify patients who were diagnosed with Werner syndrome, in a collaboration with the National Health Labor Science Research Policy Research Project. Primary information of Werner syndrome patients was also gathered and updated, based on the results of the previous nationwide survey that was conducted in 2009 [7]. For the nationwide survey, questionnaires were sent to 7888 physicians in Japan in 2017. The physicians were asked whether they had patients with Werner syndrome based on the diagnostic criteria [7]. The difference in patients' distribution for each region was analyzed using Wilcoxon rank sum test. JMP pro 13 (SAS Institute, Cary, NC) was used in the analysis.

### **Establishment, management, data collection and analysis of the Werner Syndrome Registry**

The Werner Syndrome Registry was established to investigate the disease, recruit participants for clinical

trials, and to provide information to enrolled patients and physicians. A data sheet for the registration system (Supplementary File) was prepared, based on the previous survey [7], and was referenced to domestic and international intractable disease registration systems. For the Werner Syndrome Registration system, DATATRACK ONE (NTT DATA, Tokyo, Japan) has been used, supported by the Chiba University Clinical Research Center. A registry infrastructure has been completed.

The facilities that reported definitive Werner syndrome cases in the nationwide survey participated in the registry and performed case registration of confirmed diagnosed patients. We obtained informed consent to access the survey of case information, in which the data of clinical symptoms/natural history (course from onset to treatment start), mutation pattern of the causative gene, and treatment information were collected. Blood samples were collected from the patients who provided consent, which served as a repository; complete blood count, liver function, renal function, electrolytes, lipid profile, and glucose metabolism were measured. As patients' background, age at enrolment, onset age, and age at diagnosis were investigated. As physical findings, height, body weight, and BMI, waist circumference, visceral fat area measured by computed tomography, and SMI measured by DEXA were investigated. As physical function, mean grip strength and mean walking speed were investigated. The patients' data were collected annually to enable cross-sectional and longitudinal analysis.

Data at enrollment for each patient of the registry was analyzed with JMP pro 13 (SAS Institute, Cary, NC), and served as the pilot data. The data were extracted on July 6, 2020. Regarding major signs, the clinical symptoms, and treatments, the data in this registry were compared with the data in 2009. Fisher's exact test was used for the comparison.

The study complied with the ethical rules for human experimentation as specified by in the Declaration of Helsinki. The study received approval from the Ethics Board of Chiba University on 27<sup>th</sup> July 2016, approval number 278. The study was registered at UMIN Clinical Trial Registry ([https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr\\_e/ctr\\_view.cgi?recptno=R000034058](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000034058)) on 3<sup>rd</sup> November 2017 (ID: UMIN000029812).

The key inclusion criteria for the registry were as follows: 1) patients with confirmed Werner syndrome based on the diagnostic criteria [7] and 2) patients who provided written informed consent prior to their participation in the study.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

MK, YM, TI, KK, MK, MT and KY managed the project. MK, YM, MS, HK, DK, JK, AS, SM, HN, YY, ST, AT, KS, YS, KH, TY, DS and KY recruited the patients and carried out examinations. MK, YM and SM analyzed data. MK drafted the manuscript. MK, YM, MS, HK, TI and DK edited and revised the manuscript. KY acted as the “clinical investigator.” All authors contributed significantly, read, and approved the final manuscript.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank all additional staff, and the patients who participated in the present study.

## CONFLICTS OF INTEREST

No conflicts of interest are declared for all authors.

## FUNDING

This research was supported by AMED under Grant Number 19ek0109353. The sponsor had no role in the design, methods, subject recruitment, data collection, analysis and preparation of the manuscript.

## REFERENCES

1. Gray MD, Shen JC, Kamath-Loeb AS, Blank A, Sopher BL, Martin GM, Oshima J, Loeb LA. The Werner syndrome protein is a DNA helicase. *Nat Genet.* 1997; 17:100–03.  
<https://doi.org/10.1038/ng0997-100> PMID:[9288107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9288107/)
2. Matsumoto T, Imamura O, Yamabe Y, Kuromitsu J, Tokutake Y, Shimamoto A, Suzuki N, Satoh M, Kitao S, Ichikawa K, Kataoka H, Sugawara K, Thomas W, 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; 100:123–30.  
<https://doi.org/10.1007/s004390050477> PMID:[9225981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9225981/)
3. Satoh M, Imai M, Sugimoto M, Goto M, Furuichi Y. Prevalence of Werner’s syndrome heterozygotes in Japan. *Lancet.* 1999; 353:1766.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)05869-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)05869-3) PMID:[10347997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10347997/)
4. Yokote K, Chanprasert S, Lee L, Eirich K, Takemoto M, Watanabe A, Koizumi N, Lessel D, Mori T, Hisama FM, Ladd PD, Angle B, Baris H, et al. WRN mutation update: mutation spectrum, patient registries, and translational prospects. *Hum Mutat.* 2017; 38:7–15.  
<https://doi.org/10.1002/humu.23128> PMID:[27667302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27667302/)
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; 65:1853–56.  
<https://doi.org/10.1111/jgs.14906> PMID:[28394436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28394436/)
6. 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.  
PMID:[20103906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20103906/)
7. Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, Yoshimoto S, Shimamoto A, Igarashi M, Tanaka Y, Miki T, Yokote K. Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. *Geriatr Gerontol Int.* 2013; 13:475–81.  
<https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2012.00913.x> PMID:[22817610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22817610/)
8. Goto M. Werner’s syndrome: from clinics to genetics. *Clin Exp Rheumatol.* 2000; 18:760–66.  
PMID:[11138345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11138345/)
9. Huang S, Lee L, Hanson NB, Lenaerts C, Hoehn H, Poot M, Rubin CD, Chen DF, Yang CC, Juch H, Dorn T, Spiegel R, Oral EA, et al. The spectrum of WRN mutations in Werner syndrome patients. *Hum Mutat.* 2006; 27:558–67.  
<https://doi.org/10.1002/humu.20337> PMID:[16673358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16673358/)
10. Honjo S, Yokote K, Fujishiro T, Maezawa Y, Sato S, Koshizaka M, Saito Y. Early amelioration of insulin resistance and reduction of interleukin-6 in Werner syndrome using pioglitazone. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56:173–74.  
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01484.x> PMID:[18184212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18184212/)
11. Seino Y, Kuwata H, Yabe D. Incretin-based drugs for type 2 diabetes: focus on east Asian perspectives. *J Diabetes Investig.* 2016 (Suppl 1); 7:102–09.  
<https://doi.org/10.1111/jdi.12490> PMID:[27186364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27186364/)
12. Kitamoto T, Takemoto M, Fujimoto M, Ishikawa T, Onishi S, Okabe E, Ishibashi R, Kobayashi K, Kawamura H, Yokote K. Sitagliptin successfully ameliorates glycemic control in Werner syndrome with diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35:e83.  
<https://doi.org/10.2337/dc12-1179> PMID:[23173144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23173144/)
13. Ide S, Yamamoto M, Takemoto M, Fujimoto M, Ide K, Kobayashi K, Yokote K. Improved glycemic control and vascular function and reduction of abdominal fat accumulation with liraglutide in a case of Werner syndrome with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64:687–88.

<https://doi.org/10.1111/jgs.13970>

PMID:27000366

14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, et al, and LEADER Steering Committee, and LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375:311–22.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>  
PMID:27295427
15. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, et al, and REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394:121–30.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)  
PMID:31189511
16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, and EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373:2117–28.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>  
PMID:26378978
17. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, and CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377:644–57.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>  
PMID:28605608
18. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, et al, and DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380:347–57.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>  
PMID:30415602
19. 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, et al. 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; 4:2.  
<https://doi.org/10.1038/s41514-018-0021-7>  
PMID:29449960
20. Nakagami H, Sugimoto K, Ishikawa T, Koshizaka M, Fujimoto T, Kiyohara E, Hayashi M, Nakagawa Y, Ando H, Terabe Y, Takami Y, Yamamoto K, Takeya Y, et al. Investigator-initiated clinical study of a functional peptide, SR-0379, for limb ulcers of patients with Werner syndrome as a pilot study. *Geriatr Gerontol Int*. 2019; 19:1118–23.  
<https://doi.org/10.1111/ggi.13782> PMID:31746528
21. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, Jang HC, Kang L, Kim M, Kim S, Kojima T, Kuzuya M, Lee JS, et al. Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020; 21:300–07.e2.  
<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.012>  
PMID:32033882
22. Fukuoka Y, Narita T, Fujita H, Morii T, Sato T, Sassa MH, Yamada Y. Importance of physical evaluation using skeletal muscle mass index and body fat percentage to prevent sarcopenia in elderly Japanese diabetes patients. *J Diabetes Investig*. 2019; 10:322–30.  
<https://doi.org/10.1111/jdi.12908>  
PMID:30098231
23. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res*. 2004; 12:1995–2004.  
<https://doi.org/10.1038/oby.2004.250>  
PMID:15687401
24. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 904:437–48.  
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06498.x>  
PMID:10865787
25. Scott D, Chandrasekara SD, Laslett LL, Cicuttini F, Ebeling PR, Jones G. Associations of sarcopenic obesity and dynapenic obesity with bone mineral density and incident fractures over 5-10 years in community-dwelling older adults. *Calcif Tissue Int*. 2016; 99:30–42.  
<https://doi.org/10.1007/s00223-016-0123-9>  
PMID:26939775
26. Hirani V, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, Seibel MJ, Waite LM, Handelsman DJ, Cumming RG. Longitudinal associations between body composition, sarcopenic obesity and outcomes of frailty, disability, institutionalisation and mortality in community-dwelling older men: the concord health and ageing in men project. *Age Ageing*. 2017; 46:413–20.  
<https://doi.org/10.1093/ageing/afw214>  
PMID:27932368
27. Cruz-Jentoft AJ, Dawson Hughes B, Scott D, Sanders KM, Rizzoli R. Nutritional strategies for maintaining muscle mass and strength from middle age to later life: a narrative review. *Maturitas*. 2020; 132:57–64.  
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.11.007>  
PMID:31883664

28. Martínez-Arnau FM, Fonfría-Vivas R, Cauli O. Beneficial effects of leucine supplementation on criteria for sarcopenia: a systematic review. *Nutrients*. 2019; 11:2504.  
<https://doi.org/10.3390/nu11102504>  
PMID:[31627427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31627427/)
29. 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.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059709>  
PMID:[23573208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23573208/)
30. Onishi S, Takemoto M, Ishikawa T, Okabe E, Ishibashi R, He P, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Yokote K. Japanese diabetic patients with Werner syndrome exhibit high incidence of cancer. *Acta Diabetol*. 2012 (Suppl 1); 49:S259–60.  
<https://doi.org/10.1007/s00592-012-0424-z>  
PMID:[22872450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22872450/)

## SUPPLEMENTARY MATERIALS

### Supplementary Figure



**Supplementary Figure 1. Number of patients with Werner syndrome in each region in Japan.** Number on map indicates in Supplementary Table 2.

## Supplementary Tables

**Supplementary Table 1. Breakdown of patients with Werner syndrome and suspected cases.**

	<b>Total</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>
Patients with Werner syndrome at the hospitals at the time of the survey	116	57	59
Patients suspected of having Werner syndrome	51	29	22
Patients with Werner syndrome visited the hospital in the past 10 years	153	80	71
	(The sexes of two patients were unknown)		
<b>Total</b>	<b>320</b>	<b>166</b>	<b>152</b>

Reported patients includes 116 diagnosed patients who were attending the hospital for treatment during the survey, 51 patients suspected of having Werner syndrome, and 153 patients visited the hospital in the past 10 years although not having attended the hospitals during the survey. In total, 320 patients with Werner syndrome or suspected cases were reported.

**Supplementary Table 2. Number of patients with Werner syndrome in each region in Japan.**

<b>Region</b>	<b>Number on map</b>	<b>Diagnosed cases</b>	<b>Suspected cases</b>	<b>Past confirmed cases</b>	<b>Combination</b>	<b>Diagnosed cases / million</b>	<b>Combination / million</b>	<b>Population (million)</b>
Nagasaki	42	8	0	8	16	5.9	11.8	1.35
Tokushima	36	4	1	2	7	5.4	9.4	0.74
Akita	5	5	0	0	5	5.0	5.0	1.00
Saga	41	3	0	2	5	3.6	6.1	0.82
Kyoto	26	7	1	7	15	2.7	5.8	2.60
Okayama	33	5	2	4	11	2.6	5.8	1.91
Oita	44	3	1	2	6	2.6	5.2	1.15
Yamanashi	19	2	1	1	4	2.4	4.9	0.82
Nara	29	3	0	1	4	2.2	3.0	1.35
Ibaraki	8	4	2	5	11	1.4	3.8	2.89
Niigata	15	3	0	0	3	1.3	1.3	2.27
Miyagi	4	3	3	2	8	1.3	3.4	2.32
Fukui	18	1	1	1	3	1.3	3.9	0.78
Osaka	27	10	3	14	27	1.1	3.1	8.82
Kumamoto	43	2	3	2	7	1.1	4.0	1.77
Mie	24	2	1	1	4	1.1	2.2	1.80
Hyogo	28	6	0	4	10	1.1	1.8	5.50
Aichi	23	8	5	3	16	1.1	2.1	7.53
Gunma	10	2	1	6	9	1.0	4.6	1.96
Toyama	16	1	1	0	2	0.9	1.9	1.06
Miyazaki	45	1	0	2	3	0.9	2.8	1.09
Ishikawa	17	1	1	5	7	0.9	6.1	1.15
Shizuoka	22	3	1	1	5	0.8	1.4	3.68
Iwate	3	1	1	1	3	0.8	2.4	1.26
Ehime	38	1	0	1	2	0.7	1.5	1.36
Hokkaido	1	3	1	6	10	0.6	1.9	5.32
Gifu	21	1	0	1	2	0.5	1.0	2.01
Nagano	20	1	2	4	7	0.5	3.4	2.08
Chiba	12	3	1	2	6	0.5	1.0	6.25
Tokyo	13	5	6	11	22	0.4	1.6	13.72

Hiroshima	34	1	0	4	5	0.4	1.8	2.83
Fukuoka	40	1	3	8	12	0.2	2.3	5.11
Kanagawa	14	1	1	6	8	0.1	0.9	9.16
Okinawa	47	0	1	0	1	0	0.7	1.44
Saitama	11	0	1	2	3	0	0.4	7.31
Yamagata	6	0	1	2	3	0	2.7	1.10
Yamaguchi	35	0	2	1	3	0	2.2	1.38
Shiga	25	0	0	1	1	0	0.7	1.41
Kagoshima	46	0	0	2	2	0	1.2	1.63
Aomori	2	0	1	2	3	0	2.3	1.28
Tottori	31	0	0	1	1	0	1.8	0.57
Shimane	32	0	0	1	1	0	1.5	0.69
Tochigi	9	0	2	3	5	0	2.6	1.96
Fukushima	7	0	0	3	3	0	1.6	1.88

Number on map indicates in Supplementary Figure 1.



## **Supplementary File**

Please browse Full Text version to see the data of Supplementary File 1.

**Supplementary File 1. Werner Syndrome Registry sheet.**

# ウェルナー症候群 ハンドブック

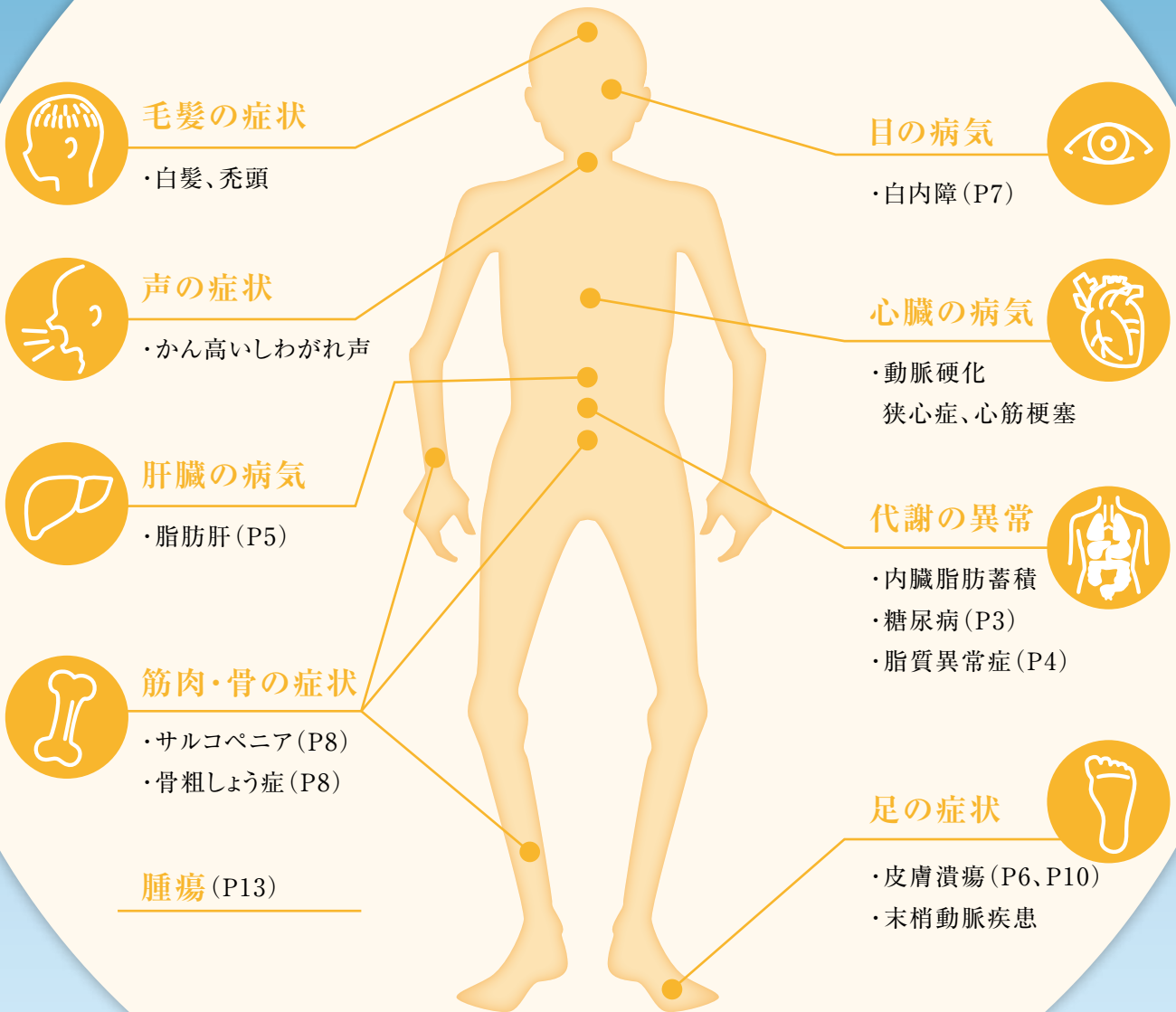
ウェルナー症候群の皆さんと家族、医療者のためのガイド

第1版

# 目次

- ① ウェルナー症候群とは?..... P1
- ② 生活で気をつけること..... P2
- ③ 糖尿病 ..... P3
- ④ 脂質異常症 ..... P4
- ⑤ 脂肪肝 ..... P5
- ⑥ 感染症 ..... P6
- ⑦ 目の病気 ..... P7
- ⑧ サルコペニアと骨粗しょう症 .. P8
- ⑨ 足の潰瘍(治りにくいキズ) .. P10
- ⑩ 腫瘍 ..... P13

## ウェルナー症候群の臨床症状

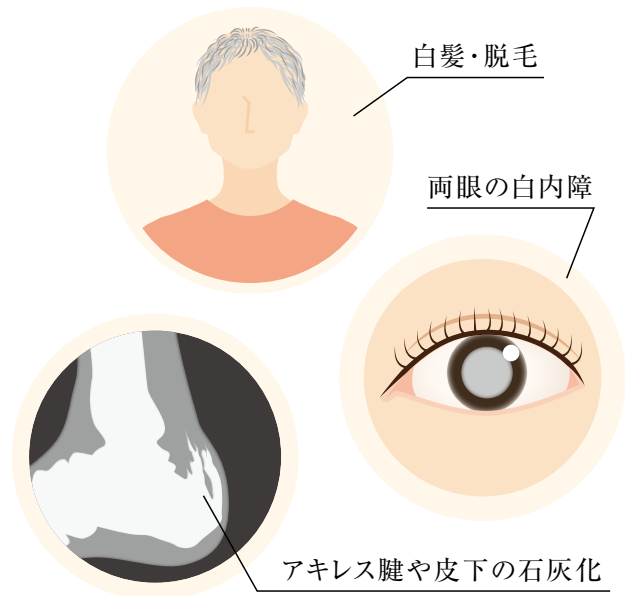


ウェルナー症候群とは、思春期を過ぎる頃より急速に老化が進んでいくようにみえることから、「早く老いる」病気=早老症のひとつとされています。実年齢より「老けて見える」ようになります。

症状として、20歳代以降に白髪・脱毛や、両眼の白内障、かん高くかすれた声があらわれます。また腕や脚の筋肉がやせたり、皮膚が硬くなってタコができたり、また足や肘などにキズができて治りにくくなる場合があります(難治性皮膚潰瘍)。身長は低いことが多く、レントゲンでアキレス腱や皮下の石灰化(カルシウム成分の蓄積)が見つかることがあります。

また糖尿病や脂質異常症(コレステロールや中性脂肪の異常)も多く、動脈硬化や癌になりやすいので、注意深い経過観察が必要です。潰瘍から感染を繰り返すと骨の中の骨髓まで細菌が入ってしまうことがあるので、皮膚のケアがとても重要です。

### 主な症状



日本のウェルナー症候群の患者数は約2,000人と推定されており、世界中で報告されている患者さんの約6割が日本人であり、我が国に多いと考えられています。以前は、血縁が濃くなる近親婚の多い地域で報告されてきましたが、最近では近親婚によらない患者さんも増加しています。日頃の食べ物や運動などの生活習慣は、発病とは関係ないと考えられています。

ウェルナー症候群はWRNと呼ばれる遺伝子の異常が原因と考えられており、2つのWRN遺伝子の両方に異常がある時だけ発病します。患者さんの両親はそれぞれひとつだけ原因遺伝子を持ち、ご自身が発病していないことがほとんどです。患者さんの兄弟姉妹では確率的に約4人に1人が発病しますが、患者さんのお子さんや、さらにそのお子さんが同じように発病する確率は計算上200～400人に1人以下であり、可能性は非常に少ないです。

ウェルナー症候群にはまだ根本的に治す方法がありませんが、一方、癌や白内障、糖尿病や脂質異常症などは、手術や薬などが有効であり、早期発見と治療が重要で、これによって予後を改善することができる事がわかっています。

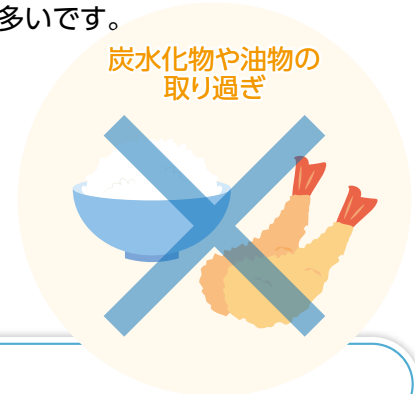
かつては、癌や、心筋梗塞などの動脈硬化の病気によって、多くの患者さんが40歳代半ばで亡くなると言われていました。しかし、最近の研究では平均寿命が10年以上延び、今では60歳以上の患者さんも多くなってきています(最高年齢77歳)。

## 内臓脂肪型肥満、糖尿病、脂質異常症の予防・治療

お腹に脂肪がたまりやすく(内臓性肥満)、これにより主に糖尿病や脂質異常症になりやすいため、炭水化物や油物を取り過ぎないようにしましょう。また可能な範囲で運動も行いましょう。糖尿病の治療は、一般の2型糖尿病に準じての治療が推奨されますが、インスリンという血糖値を低下させるホルモンの効きが悪くなることが主な原因なので、インスリンの効きを良くする薬を用いることが多いです。

脂質異常症の治療も、一般的な脂質異常症の治療に準じ、スタチンと呼ばれるLDL-コレステロール低下薬が使われることが多いです。

高血圧症の治療も、塩分を摂りすぎないようにし、必要に応じて、一般的な降圧薬を用います。これらの危険因子を良好にコントロールすることで、動脈硬化の進展を抑え、心筋梗塞の予防につながります。



## サルコペニア(筋肉が痩せ細ること)の予防

大豆製品、魚や肉などのタンパク質の摂取を心がけましょう。ロイシンと呼ばれるアミノ酸サプリが一般のサルコペニア予防に効果的とされており、ウェルナー症候群患者さんでも有効である可能性があります。

## 骨粗しょう症の予防

ビタミンDを含む食品、カルシウムの摂取、日光浴を行いましょう。



## 皮膚のキズ(難治性潰瘍)の予防・治療

足のキズは治りにくく、日常生活に大きな支障をきたすので、足にあった靴を履き、靴ずれを起こさないことが重要です。薄く固くなった皮膚は骨に圧迫されてキズができ、深い潰瘍を生じやすいため、当たって痛い箇所やキズになりかけたところは特殊な靴(装具)を作って保護する方法もあります。日頃からアキレス腱やかかと、足、肘など潰瘍になりやすい部位を保護し観察しましょう。できてしまった場合には、洗浄や消毒・保護・保湿などの対症療法が中心になりますが、自分のからだの他の場所から皮膚を移植する手術が有効な場合もあります。

## 癌の早期発見

通常よりも癌を発症することが多いため、早期発見・早期治療が大切です。このため、癌検診などを定期的に行うことをお勧めします。



## 糖尿病とは?

糖尿病とは、インスリンというホルモンが少なくなったり、うまく働かなくなったりして血糖値(血液中のブドウ糖濃度)が高くなる病気です。

「最近、口が乾く」、「以前よりもおしっこの回数や量が増えた」、「疲れやすい」などの症状が出ることもあります。症状があまりないこともあります。

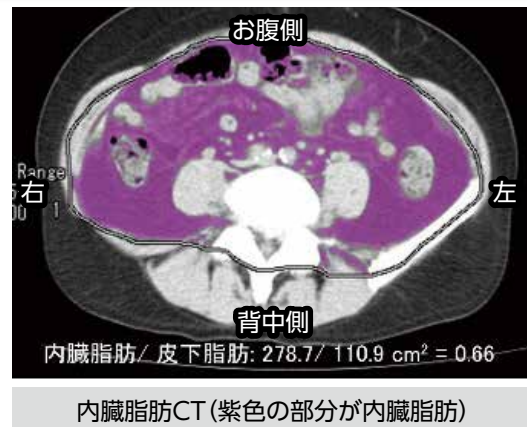
糖尿病が怖いのは、病気を放っておくことにより、さまざまな病気があらわれることです。「目が見えなくなる」、「おしっこがうまく作れなくなって体の中に老廃物がたまる(尿毒症)」、「足が腐ってしまう」などの病気に加え、心臓病や脳卒中、さらには癌や認知症を増やしてしまいます。

## 主な症状



## 糖尿病とウェルナー症候群

わが国で行われた調査によると、男性、女性に関わらずウェルナー症候群患者の約6割の方に糖尿病を合併することがわかっています。お腹の回りに脂肪がたまる、いわゆるメタボ型の体形になり、インスリンがうまく働かなくなることが原因の一つと考えられています。



## 糖尿病の治療

間食やジュースは控えめにしてください。腹7~8分目を心がけると良いでしょう。可能な範囲での運動(ペットボトルを使った体操など)は有効と考えられます。メトホルミンやピオグリタゾンというお薬に効果があることが知られており、最近ではインクレチン関連薬という薬の効果も示されています。

メトホルミン

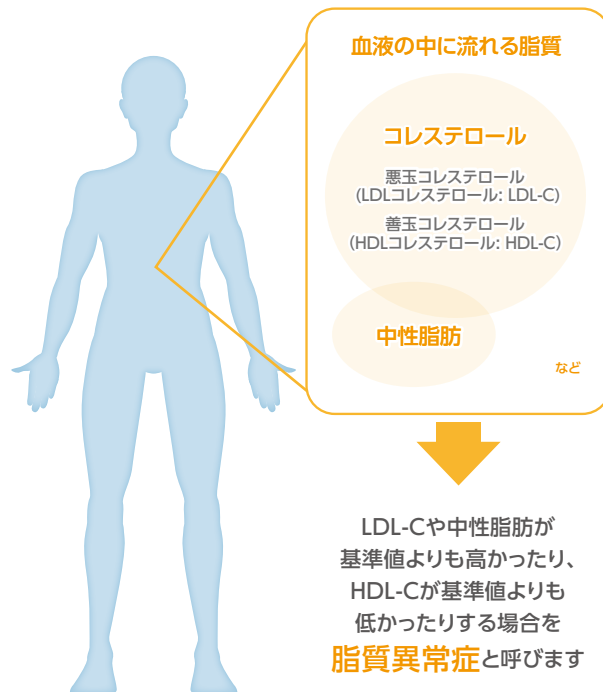
ピオグリタゾン

インクレチン

## 脂質異常症と動脈硬化

わたしたちの血液の中にはコレステロールや中性脂肪といったあぶら(脂質)が流れています。

さらにコレステロールは悪玉コレステロール(LDLコレステロール: LDL-C)と善玉コレステロール(HDLコレステロール: HDL-C)に分けられますが、LDL-Cや中性脂肪が基準値よりも高かったり、HDL-Cが基準値よりも低かったりする場合は脂質異常症と呼び、この状態は動脈硬化を起こしやすく、狭心症や心筋梗塞といった心臓の病気や脳卒中の危険因子になります。

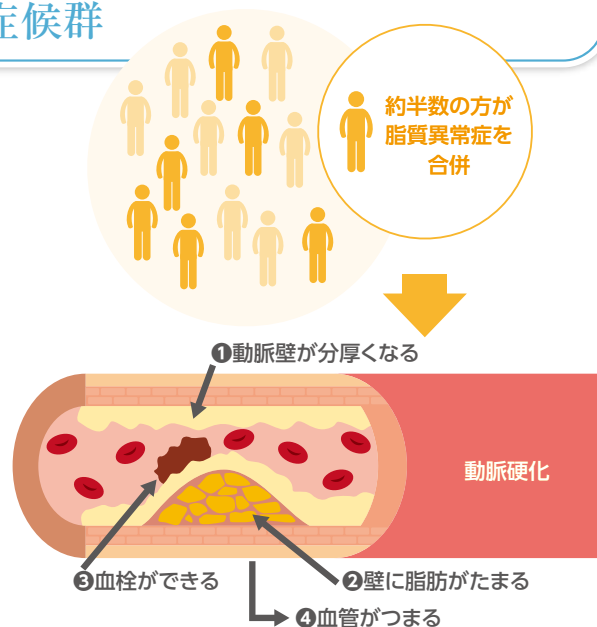


## 脂質異常症、動脈硬化とウェルナー症候群

日本で行われた調査によると、ウェルナー症候群患者の約半数の方に脂質異常症を合併することがわかっています(高LDL-C血症は約7割、高中性脂肪血症は約8割、低HDL-C血症は約3割)。

糖尿病と同じようにメタボ型の体形になり、インスリンがうまく働かなくなることが脂質異常症をきたす原因の一つと考えられています。

動脈硬化に関してはウェルナー症候群の方は一般の方に比べて狭心症や心筋梗塞が多い一方、脳卒中の発症はむしろ少ないとの報告があります。



## 脂質異常症の治療

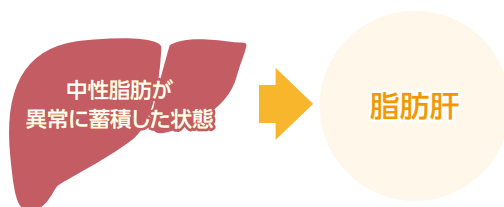
動脈硬化症の予防には、生活習慣の改善、動物性の脂質を控えめにすることや、スタチン薬など、標準的な治療が用いられています。

## 脂肪肝について

肝臓の中に脂質の一種である中性脂肪が異常に蓄積した状態を脂肪肝といいます。

飲酒によるアルコール性脂肪肝がよく知られていますが、最近ではお酒をあまり飲んでもいないのに肝臓に脂肪がたまる非アルコール性脂肪肝が注目されています。

どちらも肝硬変や肝臓といった病気へ進行してしまうことがあります。



飲酒による  
アルコール性脂肪肝



お酒をあまり飲んでもいないのに  
肝臓に脂肪がたまる  
非アルコール性脂肪肝



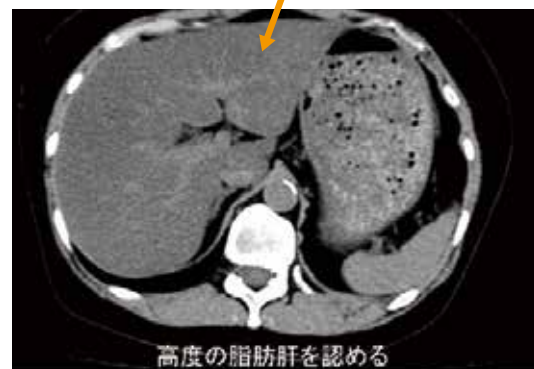
## 脂肪肝とウェルナー症候群

ウェルナー症候群患者の約3割の方に脂肪肝を合併することがわかっています。

一般的には非アルコール性脂肪肝の場合は太った方に多いのに対して、ウェルナー症候群の方は標準体重を大きく下回っても脂肪肝を合併することが特徴とされます。

脂肪肝を合併したウェルナー症候群の方に肝硬変や肝臓が多いという報告はまだありません。

暗く写っている所が**脂肪の蓄積**を示す  
(普通は白っぽい明るい色)



腹部CT

## 脂質異常症の治療

脂肪肝に対する特効薬はまだありません。

アスタキサンチンというサプリメントがウェルナー症候群の方の脂肪肝を改善したという1例報告があります。



## 皮膚潰瘍の感染症について

ウェルナー症候群では皮膚の異常を起こしやすいことから、足底にうおの目(鶏眼)ができやすく、そこから皮膚の表面が炎症を起こして崩れてしまい、内部までキズがおよんでしまう潰瘍ができることがしばしばあります。このような状態は糖尿病でも起こりやすいことが知られています。ウェルナー症候群では糖尿病も合併しやすいことから、足底潰瘍をより起こしやすい状況にあると言えますでしょう。また足底のみならず膝や肘にも潰瘍ができやすいことが知られています。

**ここで一番大切なのはフットケアです。**まずはうおの目を作らないこと、できた場合にはすぐに診察を受けてください。もし皮膚がえぐれて「潰瘍ができたかな」と思ったらすぐに主治医の診察を受けてください。その状態であれば、まだ感染を起こしていません。

**周囲が赤く腫れてきたり、熱感を持つ感じがしたり、痛みがあるようだと、感染を起こしている可能性があります。このような場合には治療が必要になる可能性が高いです。**

赤く腫れ上がる部位(発赤)が潰瘍の周り2cm以内の場合には、えぐれている深さにもよりますが抗菌薬の飲み薬で治療できる可能性が高いです。この場合には目安として2週間、長くても4週間の治療が必要となります。しかしながら発赤部位が2cm以上、もしくは深くまで感染している場合には感染している組織を削り取り、点滴で抗菌薬による治療を受ける必要が高くなります。このような場合には入院が必要となることが多いです。このような場合には目安として2~4週間の治療が必要となります。点滴による治療が終わったあとに飲み薬に切り替えることもあります。

潰瘍が深くまで進むと、皮膚や皮下組織だけではなく関節や骨の感染症を起こすことがあります。こうした状態を関節炎や骨髄炎といいます。このような場合には入院して点滴で抗菌薬による治療を受ける必要があります。抗菌薬だけでは感染がよくならないときには外科的な切除が必要となることが多いです。一般的に関節や骨まで感染がおよんでいると少なくとも4週間以上と治療期間は長くなります。

また感染を繰り返している場合には、抗菌薬が効きにくい細菌(耐性菌)による感染症を起こす場合があります。この場合、飲み薬では治療できないことがありますので軽症でも点滴による治療が必要となります。



## その他の感染症で気をつけたいこと

肺炎やインフルエンザなど、ワクチンで予防できる感染症はたくさんあります。主治医と相談して予防接種を受けることをおすすめします。

ウェルナー症候群は「早老症」ともいわれますが、文字通り年齢より早く老化がはじまります。目も例外ではなく老化がはじまります。最もよく見られる老化による眼症状は**白内障**です。早ければ20歳以降に発症しますが、平均では30歳で白内障が発症します。

一般の人では50歳頃から10%弱の人に白内障が発症し、70歳で80%以上で白内障が見られます。これに対しウェルナー症候群では100%で白内障が発症します。そのため、白内障を契機にウェルナー症候群の診断に至る場合もあるくらいです。

白内障は水晶体が混濁して視力低下をきたす病気で、症状は視力低下やまぶしさ、かすみなど様々です。初期症状としては単純な視力低下ではなく夜ヘッドライトがまぶしく感じる様になったりします。

また白内障進行に伴い近視化が進むこともあります。診断自体は眼科で一般的に用いられる細隙灯検査で容易にわかりますので開業医でも診断可能ですが、若年発症の白内障の原因は様々であるため、それだけでウェルナー症候群を疑う眼科医は多くはありません。

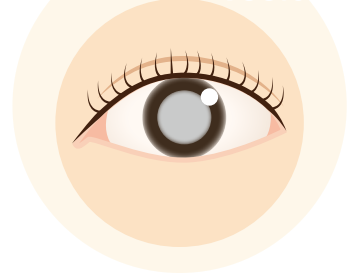
ただ、年齢に比べて水晶体の中央(核)の混濁・硬化が特徴であるため、若年で両眼の核白内障を認めたときはウェルナー症候群を疑うというのが基本的な考え方になります。

白内障は小切開(2-3mmの切開創)の水晶体再建術で重篤な合併症無く治療可能です。

基本は**超音波乳化吸引術**といって超音波で濁りを破碎して吸引し、残った袋(水晶体嚢)の中に人工レンズを挿入して終わります。ウェルナー症候群の場合、核が硬くなっている症例が多いため、手術の難易度が高くなりやすい傾向はあります。それでも昔の術式と比較すれば切開創は小さくなっているため創閉鎖不全のような重篤な合併症は起きなくなっています。

1つだけ特徴的な術後合併症として**のうぼうようおうはんぷしゅ** **嚢胞様黄斑浮腫**(網膜の中の黄斑という最も重要な場所にむくみが生じ、ぼやけたり、ゆがんで見えるといった症状が出ます)が見られることがあります。普通の白内障患者の場合、術後点眼の進歩により点眼のみで改善するのですが、ウェルナー症候群の場合、難治性になり恒久的な視力低下をきたす場合がありますので注意が必要です。本来炎症によって発症するものですがウェルナー症候群の場合嚢胞様黄斑浮腫の発症原因が不明のため頻度は不明ですが多くはないようです。総じて白内障手術手技の進歩によりウェルナー症候群の白内障は安全に手術が施行できるようになってきています。

ウェルナー症候群は  
白内障の発症率が**100%**



### 主な症状



視力低下

夜ヘッドライトが  
まぶしく感じる

まぶしさ・かすみ

## サルコペニアとは

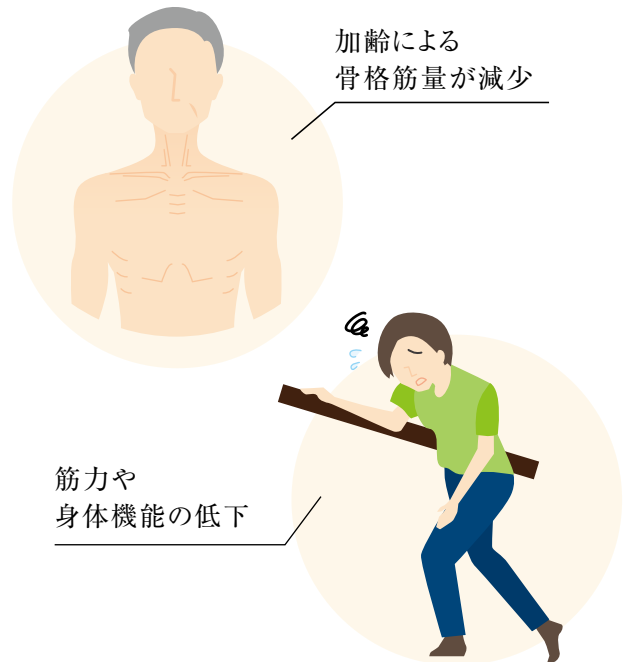
サルコペニアとは加齢により筋肉量が減り、筋力や歩行速度が低下している状態を指します。

サルコペニアは、将来的に介護を必要としたり、日常生活に何らかの支障をきたしたりする原因になります。つまり、サルコペニアは健康で長生きすることを妨げる要因となります。

ウェルナー症候群の患者さんは比較的若い時代(40歳未満)から手足の筋肉量が低下していることが報告されています。その原因はよくわかっていませんが、関節の拘縮(関節の動きが悪くなること)や足底に皮膚潰瘍が生じることが多いため、あまり体を動かすことが出来ないことも原因かもしれません。

実際、中には習慣的なレジスタンス運動(筋肉に負荷をかける運動、いわゆる筋トレ)を行っているウェルナー症候群の患者さんでは骨格筋量の低下を認めない患者さんもいることから、適切な運動をすることにより、サルコペニアを予防できる可能性があります。

## 主な症状



## 予 防

サルコペニアの予防には足底やアキレス腱にあまり負担がかからないような、レジスタンス運動と、食事からの十分なたんぱく質(筋肉の元)の摂取を心掛けてください。

たんぱく質は毎食少なくとも25g程度は摂っていただきたいと思います。ただし、慢性腎臓病などをお持ちの患者さんは、かかりつけ医の先生と是非ご相談ください。



## 骨粗しょう症とは

骨粗しょう症は加齢とともに骨の量(骨量)が減って骨がもろくなり、骨折しやすくなる病気です。

骨折により、日常生活に支障を来したり、寝たきりになったりすることもあり、これも健康寿命の延伸を阻害する危険な病気です。ウェルナー症候群の患者さんは若くして骨粗しょう症になりやすいことが報告されています。

患者さんの年齢にも寄りますが、日本における調査でも41%に、海外の報告では90%以上に骨粗しょう症を認めたとの報告もあります。ウェルナー症候群の患者さんの骨粗しょう症は椎骨(背骨)よりも下肢において重症となるケースが多くみられます。

### 主な症状



## 予防・治療

治療としては通常の骨粗しょう症の薬物療法が使用できます。

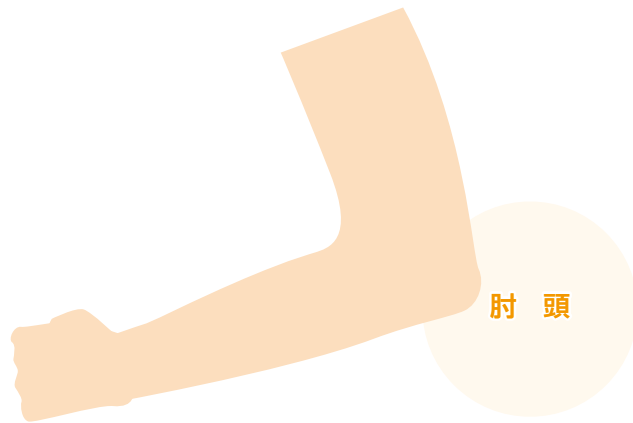
予防法としては、サルコペニアと同様にできるだけ運動をすることと、日光に適度にあびること(日光により皮膚でビタミンDを産生することが出来ます)も重要です。ビタミンDは食べ物からカルシウムの吸収を促し、骨粗しょう症の予防に重要です。サルコペニアと同様食事からの十分なたんぱく質の摂取も重要です。

サルコペニアも骨粗しょう症の予防も運動が重要ですが、ウェルナー症候群の患者さんの中には上で述べたように足底潰瘍ができやすく、また関節の拘縮がある方もおられるので、過度な運動は避け、できる範囲で負担の無い運動を取り入れることが重要です。

ウェルナー症候群では皮膚に治りにくいキズができやすいことが知られています。特にできやすい場所は、**肘、膝から下の足**です。

肘の治りにくいキズは**肘の外側の出っ張ったところ(肘頭:ちゅうとう)**にできます。

皮膚が薄い部分でキズが肘関節の中とつながってしまうことがあるため注意が必要です。



特に治りにくいキズが出来やすい場所は、**アキレス腱のところ、くるぶし、かかと、足の裏、親指の内側、小指の外側**などです。皮膚が薄いため、キズが関節の中や骨の中につながってしまうことがあります。



## 予 防

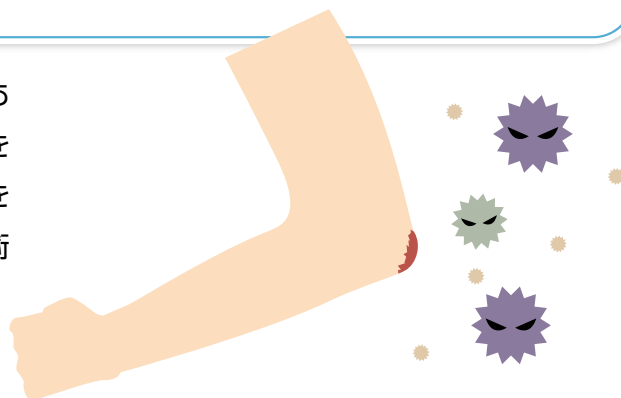
キズは一旦出来てしまうと治りにくいので予防が大切です。保湿と圧迫防止が大切です。圧迫のサインとしてタコができることがあります。タコを放置するとさらに皮膚が圧迫されてキズができるのでこまめに対処することが大切です。**タコができないようにするために足の形にあった靴を履きましょう。**

保 湿

圧迫防止

## 治 療

治りにくいキズのところにばい菌が溜まることがあります。ばい菌がそれ以上広がらないようにばい菌を外に出すことが必要です。また、ばい菌がついた組織を除去することも重要です。治りにくいキズに対して手術してふさぐこともあります。



## 難治性潰瘍の予防・治療

ウェルナー症候群の患者さんは**皮膚にキズ(潰瘍)ができやすく、治りにくいという特徴**があります。特に**足の裏の荷重部位(体重がかかるところ)**にできやすいです。他にも、**アキレス腱部, 足関節, 肘関節**など圧のかけやすい部位に多くみられます。

キズが治りにくい原因としては、**皮膚が薄くなり硬くなっていることと脂肪が少なくなっていること**が考えられます。クッションがなくなってしまう骨が直接当たってしまうような感じです。

また、**血管が細くなり血流が悪くなること**や、**皮膚の中に石灰ができてしまうこと**、**関節の変形が起ること**なども原因として考えられています。



足の裏の体重がかかる部位には、いわゆる「タコ」(胼胝)や「魚の目」(鶏眼)ができやすく歩くとときに当たって痛くなってしまいます。なるべく足の大きさにあった靴をはいて「靴擦れ」を防いたり、靴底に軟らかいソール(インソール)を入れたりして、一か所に体重がかからないようにする工夫が必要です。特殊な装具(靴)を作って、骨が出っ張ってキズになりやすい部位を保護する方法もありますので、専門の靴屋や装具販売店にご相談ください。



また、常に足の裏やアキレス腱、肘などに、キズやタコ、魚の目が出ていないかをチェックしてください。

タコや魚の目などの角質が厚くなっているところができはじめたら、早めに、角質を軟らかくする塗り薬や張り薬(尿素の入った角質軟化外用剤など色々あります)を塗る、もしくは貼ってください。角質を軟らかくする外用剤、貼付剤は薬局でも販売していますが、一度、皮膚科などの専門医にご相談ください。

塗り薬や張り薬を使ってもタコや魚の目がとれない場合は、はさみなどで切り取る方法がありますが、ご自身で行うとキズを作ってしまう可能性がありますので、皮膚科などの専門医で削り取ってください。



タコや魚の目を放っておくと、中央にキズができてしまい、なかなか治らなくなってしまいます。キズができてしまった場合には、細菌感染が起こらないように注意が必要です。毎日、石鹸などで良く洗浄して清潔に保ってください。きれいに洗い流したのちにキズを治す塗り薬を塗ってください。塗り薬はキズの具合に合わせた薬を使う必要があります。壊死した部分がある場合は、その部分を溶かすような薬が必要です。

また、赤い肉芽がでてきた場合は、さらに盛り上げてキズを小さくする薬が必要です。もし細菌感染を起こしてしまった場合は、消毒や感染を抑える塗り薬、抗菌剤の飲み薬が必要となります。細菌感染を起こしたり、キズが大きくなってしまえばなかなか治らなくなってしまいますので、キズができてしまったら、なるべく早く皮膚科専門医にご相談ください。



## 悪性腫瘍とは

悪性腫瘍とは、ある細胞が体の中の秩序を無視して増え、周りの組織に広がったり、転移を起こしたりする腫瘍のことです。悪性腫瘍には上皮性腫瘍（癌）や非上皮性腫瘍（肉腫など）、白血病などの血液の腫瘍があります。癌と非上皮性腫瘍の発症する割合を比べると10:1程度と、一般的には癌が多く非上皮性腫瘍は稀です。

## 悪性腫瘍とウェルナー症候群

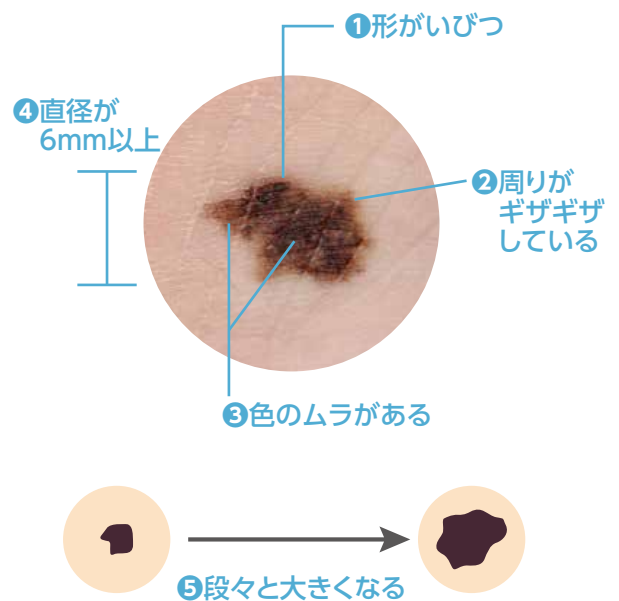
日本で行われた調査によると、ウェルナー症候群の方の約3割に悪性腫瘍が見つかり、比較的若い頃（40歳代）から発症する傾向があります。癌と非上皮性腫瘍の発症する割合は1:2程度と、通常稀な非上皮性腫瘍が多く、その中でも悪性黒色腫や悪性線維性組織球腫、髄膜腫瘍が多いと報告されています。癌では甲状腺癌が多くみられます。また1人に複数の悪性腫瘍が合併する多重癌（重複腫瘍）を発症することも少なくありません。最近、ウェルナー症候群の方の寿命が延長するにしたがって、癌が増えているとの報告もあります。

## 悪性腫瘍の検査と治療について

このように、ウェルナー症候群の方では悪性腫瘍に気をつける必要があります。できるだけ早く発見して、治療をするためにも定期的な人間ドックや癌検診を受けることが有用です。少なくとも3ヶ月に1回は採血・採尿検査を受け、半年から1年毎に胸部レントゲン写真、甲状腺エコー、腹部エコー、便潜血などの検査を受けることをお勧めします。またご自身で毎日全身を観察することも大切です。特に、皮膚に形がいびつな「ほくろ」ができた場合や皮膚の下にできた「こぶ」が大きくなっていく場合は主治医に相談してください。

悪性腫瘍は一般の方と同様に治療することができます。手足のキズの治りが悪いため、手術を心配される方もいらっしゃいますが、体の中心部（体幹部）の手術（例：肺癌）であればキズの治りも良く、一般の方と同様の手術が行われます。

### 悪性の「ほくろ」（悪性黒色腫）の特徴





厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
「早老症の医療水準やQOL向上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	内分泌代謝・血液・老年内科学
竹本 稔	国際医療福祉大学医学部	糖尿病・代謝・内分泌内科学
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
窪田 吉孝	千葉大学大学院医学研究院	形成外科学
小崎 里華	国立成育医療研究センター	生体防御系内科部遺伝診療科
茂木 精一郎	群馬大学大学院医学系研究科	皮膚科学
谷口 俊文	千葉大学医学部附属病院	感染症内科学
井原 健二	大分大学医学部	小児科学講座
金子 英雄	岐阜県総合医療センター	小児療育内科
葛谷 雅文	名古屋大学大学院医学系研究科	老年内科
谷口 晃	奈良県立医科大学	整形外科
松尾 宗明	佐賀大学医学部	小児科
忍足 俊幸	千葉大学大学院医学研究院	眼科学
森 聖二郎	東京都健康長寿医療センター	糖尿病・代謝・内分泌内科
塚本 和久	帝京大学医学部	内科学講座
前澤 善朗	千葉大学大学院医学研究院	内分泌代謝・血液・老年内科学
越坂 理也	千葉大学大学院医学研究院	内分泌代謝・血液・老年内科学
大西 俊一郎	国際医療福祉大学医学部	糖尿病・代謝・内分泌内科学
加藤 尚也	千葉大学大学院医学研究院	内分泌代謝・血液・老年内科学
友田 奈緒子	千葉大学大学院医学研究院	内分泌代謝・血液・老年内科学

協力：ウェルナー症候群患者家族の会

## 333 ハッチンソン・ギルフォード症候群

## ■ 行政記載欄

受給者番号	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	判定結果	<input type="checkbox"/> 認定	<input type="checkbox"/> 不認定
-------	---	------	-----------------------------	------------------------------

## ■ 基本情報

姓 (かな)				名 (かな)				
姓 (漢字)				名 (漢字)				
郵便番号	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>							
住所								
生年月日	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月	<input type="text"/> <input type="text"/>	日	*以降、数字は右詰めで記入
性別	<input type="checkbox"/> 1. 男 <input type="checkbox"/> 2. 女							
出生市区町村								
出生時氏名 (変更のある場合)	姓 (かな)				名 (かな)			
	姓 (漢字)				名 (漢字)			
家族歴	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明							
	発症者続柄							
	<input type="checkbox"/> 1. 父 <input type="checkbox"/> 2. 母 <input type="checkbox"/> 3. 子 <input type="checkbox"/> 4. 同胞 (男性) <input type="checkbox"/> 5. 同胞 (女性) <input type="checkbox"/> 6. 祖父 (父方) <input type="checkbox"/> 7. 祖母 (父方) <input type="checkbox"/> 8. 祖父 (母方) <input type="checkbox"/> 9. 祖母 (母方) <input type="checkbox"/> 10. いとこ <input type="checkbox"/> 11. その他    *11 を選択の場合、以下に記入							
	続柄							
発症年月	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月			

社会保障	
介護認定	<input type="checkbox"/> 1. 要介護 <input type="checkbox"/> 2. 要支援 <input type="checkbox"/> 3. なし
要介護度	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
生活状況	
移動の程度	<input type="checkbox"/> 1. 歩き回るのに問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 寝たきりである
身の回りの管理	<input type="checkbox"/> 1. 洗面や着替えに問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 自分でできない
ふだんの活動	<input type="checkbox"/> 1. 問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 行うことができない
痛み／不快感	<input type="checkbox"/> 1. ない <input type="checkbox"/> 2. 中程度ある <input type="checkbox"/> 3. ひどい
不安／ふさぎ込み	<input type="checkbox"/> 1. 問題はない <input type="checkbox"/> 2. 中程度 <input type="checkbox"/> 3. ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる

■ 診断基準に関する事項

A. 大症状（いずれの時期でもよい）

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)		<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
		最初に確認した年齢 <input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
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		<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当
白髪または脱毛	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	最初に確認した年齢 <input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
小顎	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	最初に確認した年齢 <input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
老化顔貌	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	最初に確認した年齢 <input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
突出した眼	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	最初に確認した年齢 <input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
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		<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当
頭皮静脈の怒張	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	最初に確認した年齢 <input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
皮下脂肪の減少	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	最初に確認した年齢 <input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
強皮症様変化	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	最初に確認した年齢 <input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月

4. 四肢関節拘縮と可動域制限	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし
	最初に確認した年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月

**B. 小症状**

1. 胎児期には成長障害を認めない	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当
2. 精神発達遅滞を認めない	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当

**C. 遺伝学的検査**

遺伝子検査の実施	<input type="checkbox"/> 1. 実施	<input type="checkbox"/> 2. 非実施	
LMNA 遺伝子に G608G (コドン 608 [GGC] > [GGT]) 変異を認める	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当	<input type="checkbox"/> 3. 不明

**<診断のカテゴリー>**

<input type="checkbox"/> Definite: Aのうち1つ以上+Cを認める
<input type="checkbox"/> Probable: Aの4項目+Bの2項目を認める
<input type="checkbox"/> いずれにも該当しない

症状の概要、経過、特記すべき事項など \*250文字以内かつ7行以内

--

**■ 合併症**

1. 脳梗塞	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 不明		
	診断名				
	発症年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳	<input type="text"/> <input type="text"/> か月		
	治療の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし		
	治療法				
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善	<input type="checkbox"/> 2. 不変	<input type="checkbox"/> 3. 悪化	<input type="checkbox"/> 4. 不明
	実施期間 (自)	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年	<input type="text"/> <input type="text"/> 月	

1. 脳梗塞	実施期間（至）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
2. 冠動脈疾患	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	診断名	
	発症年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
	治療の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	治療法	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
	実施期間（自）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
	実施期間（至）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
3. 心臓弁膜症	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	診断名	
	発症年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
	治療の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	治療法	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
	実施期間（自）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
	実施期間（至）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月

4. 高血圧	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	診断名	
	発症年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
	治療の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	治療法	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
	実施期間（自）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
	実施期間（至）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
5. 耐糖能障害	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	診断名	
	発症年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
	治療の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	治療法	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
	実施期間（自）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
	実施期間（至）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月

6. 性腺機能障害	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	診断名	
	発症年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
	治療の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	治療法	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
	実施期間（自）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
	実施期間（至）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
7. 悪性腫瘍	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	診断名	
	発症年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
	治療の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	治療法	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
	実施期間（自）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
	実施期間（至）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月

8. その他	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	その他の疾患名	
	発症年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
	治療の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	治療法	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
	実施期間（自）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
	実施期間（至）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月

■ 重症度分類に関する事項（直近6か月間の最重症時の状態）

<input type="checkbox"/> 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
<input type="checkbox"/> 2. modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養 (N)、呼吸 (R) のそれぞれの評価スケールを用いて いずれかが 3 以上
<input type="checkbox"/> いずれにも該当しない

NYHA 分類

<input type="checkbox"/> 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
<input type="checkbox"/> 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
<input type="checkbox"/> 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
<input type="checkbox"/> 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



### modified Rankin Scale (mRS)

- 0. まったく症候がない
- 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）
- 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）
- 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）
- 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）
- 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）

### 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

### 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

■ 人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）

使用の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり
開始時期	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
離脱の見込み	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
種類	<input type="checkbox"/> 1. 気管切開孔を介した人工呼吸器 <input type="checkbox"/> 2. 鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器
施行状況	<input type="checkbox"/> 1. 間欠的施行 <input type="checkbox"/> 2. 夜間に継続的に施行 <input type="checkbox"/> 3. 一日中施行 <input type="checkbox"/> 4. 現在は未施行

生活状況	食事	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	車椅子とベッド間の移動	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	整容	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能
	トイレ動作	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	入浴	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能
	歩行	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	階段昇降	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 不能
	着替え	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	排便コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	排尿コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助

医療機関名												
指定医番号	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
医療機関所在地												
電話番号	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	*ハイフンを除き、左詰めで記入
医師の氏名	印 ※自筆または押印のこと											
記載年月日	西暦	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日

- ・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ありません。(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りです。)
- ・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か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、  
「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成26年11月12日健発1112第1号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。



# プロジェリア ハンドブック

## プロジェリアの子どもたちの家族と医療 従事者のためのガイド

### 第2版

プロジェリア研究財団の使命は、ハッチンソン  
ギルフォード プロジェリア症候群とそれに伴  
う心疾患を含む加齢関連の症状の原因、治療法、  
治癒への道を見つけることです。

さあ一緒に治癒を目指しましょう！

プロジェクトハンドブックとハンドブックのアップデートは以下のURLで電子媒体として入手可能です。

<https://www.progeriaresearch.org/patient-care-and-handbook/>

このプロジェクトは、アメリカの在郷軍人会児童福祉財団とGlobal Genesの希少患者インパクトグラントプログラムの助成のおかげで達成されました。

American Legion  
Child Welfare Foundation



Global Genes®  
Allies in Rare Disease

## 免責事項

この文書には、一部の国では利用できない製品またはサービスへの参照が含まれていますが、プロジェリアに関する物に限りません。この文書は、一部の場合には、私たちが提供する推奨がプロジェリア研究財団の家族や医療関係者に役立つことを願っています。この文書は、この文書中の製品、記述、出版物について明示または黙示を問わずいかなる種類の保証も提供しません。

この文書に合致している推奨事項に従っても、各個人は異なるので異なる結果を経験します。当社は、本書に記載されているいずれかの製品を使用したり、推奨事項に従った人に対してよい結果を保証することはありません。

## 責任

プロジェクト研究財団、その取締役、役員、従業員、またこのハンドブックへの貢献者全員の責任を負いません。このハンドブックは、賠償的、直接的、間接的、懲罰的または第二者に起因する損害、申し立てを含むものではありません。

Copyright 2019 by The Progeria Research Foundation, Inc.  
All rights reserved.

No part of this book may be reproduced without the written permission of The Progeria Research Foundation, Inc.

この本はすべてのプロジェクトリアの子どもたちに捧げます：あなたの果てしない勇気、永続する美しさ、そして無垢な精神へ。あなたは私たちの励みです。

## 幸せな生活のための私の哲学

- #1 あなたが最終的にできないことがあっても大丈夫です。できることはたくさんあるからです。
- #2 いてほしい人たちに囲まれる。
- #3 前進し続ける。
- #4 あなたが助けられる仲間を見逃さない。

Presented by Sam Berns

at TEDxMidAtlantic

October 26, 2013

<http://www.youtube.com/watch?v=36m1o-tM05g>

[https://www.ted.com/talks/sam\\_berns\\_my\\_philosophy\\_for\\_a\\_happy\\_life](https://www.ted.com/talks/sam_berns_my_philosophy_for_a_happy_life)

サムへ

# 目次

メディカルディレクターからのメッセージ  
貢献者

1. プロジェリア：基本事項

2. PRFプログラムとサービス

国際患者レジストリ

診断試験プログラム

医学研究データベース

細胞・組織バンク

研究資金

科学ワークショップ

啓蒙活動

ボランティア & 募金活動

3. PRF薬物治療試験

4. 診断、遺伝学、および遺伝カウンセリング

5. 心臓の健康/心臓病学

6. 脳/神経/脳梗塞

7. 救急医療/集中治療

8. 気道管理/麻酔

9. アイケア/眼科学

10. 聴覚/聴覚学

11. 口腔ケア/歯科

12. 皮膚/皮膚科

13. 骨/整形外科

14. 理学療法 (PT)

15. 作業療法 (OT)

16. フットケア/足病学

17. 栄養

18. 思春期のプロジェリア女性における変化

19. 正常生体機能

20. プロジェリアとの生活：両親からのアドバイス

21. 学校へ行くこと

22. プロジェリアと老化

• 書誌



## メディカルディレクターからのメッセージ



1999年の財団創設以来、プロジェリアは曖昧性から遺伝子の発見、治療試験、そして私たちの初めてのプロジェリア治療へと移行してきました。過ぎ行く毎日の中で、家族とその医療提供者は、プロジェリアの子どもたちの生活の改善に役立つ方法についてのガイダンスを探しています。私たちは皆プロジェリアの子どもたちが、素晴らしい笑顔と信じられないほどの個性とともに、最大限に彼らの人生を生きることを望んでいます。このガイドがその共通の目標に役立つことを心から願ってやみません。

私は、『プロジェリア ハンドブック：プロジェリアを持つ子どもたちの家族と医療従事者のためのガイド』の第2版を発表することを非常に誇りに思います。私たちは最初の版以来、プロジェリアで健康と病気に対処することに関して途方もない量を学びました。これはすべて、この版に貢献したプロジェリアに関する世界の専門家、およびプロジェリア 研究財団プログラムに参加した勇気ある子どもたちとその家族たちの貢献によるものです。

47か国から集まった100人以上のプロジェリアの子どもたちがこのエディションに貢献したプロジェリアの専門家たちにお世話されてきました。このおかげで私たち全員が成長し、これらの素晴らしい子どもたちのお世話をする方法を学ぶことができました。

このハンドブックを作成するために時間と専門的知識を捧げたすべて

の人に感謝します。何よりも、毎日私達に刺激をあたえてくれた子どもたちに感謝します。

このハンドブックは、すべての年齢や発達段階や病気の段階でプロジェクトの子どもたちの役に立つことをめざしています。家族に直接話すセクションがあり、そして医療従事者のためのより多くの技術的な勧告があります。これらは各章の中に組み込まれています。

最も重要なことは、このハンドブックは愛でできているということです。愛は人生が与えるすべての幸福に値する子どもたちの生活に違いをもたらすために私たち全員が日々努力するのを助けます。

一緒に治癒をめざしましょう！

レスリーゴードン博士、

プロジェクト 研究財団の共同創設者、メディカルディレクター

## 1 章. プロジェリア：基本的事項

ハッチンソン-ギルフォード・プロジェリア症候群とは？

PRF の歴史と使命は？

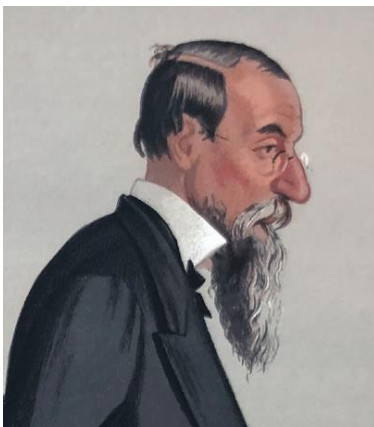
プロジェリアの治療や治癒はあるか？



プロジェリアは、DNA の偶然の変異（突然変異）であるため、通常両親から受け継がれない稀な遺伝病です（遺伝学の章、第 4 章を参照）。

プロジェリアの遺伝子検査があり、PRF には遺伝子検査プログラムがあります。プロジェリアはすべての人種に起こり、女の子も男の子も同じだけ発症します。プロジェリアの子どもたちは世界中のいたるところで見られます。PRF の使命は、世界中の子どもたちを助けることです。

ハッチンソン-ギルフォード・プロジェリア症候群とは？  
(HGPS または早老症)



Dr. Jonathan Hutchinson

Illustration: Vanity Fair, Sept. 1890

プロジェリアはハッチンソン-ギルフォード・プロジェリア症候群 (HGPS) としても知られています。1886 年にジョナサン・ハッチンソン博士、そして 1897 年にヘイスティングス・ギルフォード博士により、初めて記載されました。プロジェリアはまれで、致命的な、「早すぎる老化」症候群です。すべての子どもたちは「一緒に進んでいく」非常によく似た症状を持っているため、症候群と呼ばれます。

プロジェリアはたとえあらゆる民族的背景を持つ子供たちが罹患したとしても、著しく似た外観を呈します。プロジェリアのほとんどの赤ちゃんは健康そうに生まれますが、彼らは 1 年目からいくつかのプロジェリアの特性を呈し始めます。時には最も初期の兆候の一つは、腹部や大腿部の皮膚の張りや隆起です。プロジェリアの他の徴候には、成長障害、体脂肪と髪の毛の喪失、皮膚の変化、関節のこわばり、股関

節脱臼、全身の動脈硬化、心血管（心臓）病、および脳卒中などがあります  
プロジェリアに特異的な治療をしない場合、プロジェリアの子どもはアテローム性動脈硬化症（心臓病）または脳卒中のため平均年齢 14.5 歳で亡くなります（約 8 歳から 21 歳の範囲）。

（PRF 薬物治療試験、第 3 章を参照）。

驚くべきことに、プロジェリアの子どもの知能は影響を受けません、そして若い体の肉体的変化にもかかわらず、これらの並外れた子どもたちは知的で、勇気があり、生命力に満ちています。

### PRF の歴史と使命は何ですか？

プロジェリア研究財団（PRF）はプロジェリアの子どもの両親であるレスリー・ゴードン、スコット・バーンズ医師、そしてプロジェリアの子どもたちの医師、患者、家族のための医療資源とプロジェリア研究のための資金の必要性を知った熱心な友人や家族により、1999 年に米国に設立されました。それ以来、PRF はプロジェリア遺伝子の歴史的発見と最初の治療法の発見を含むこの分野の進歩を促進する原動力となっています。

（診断、遺伝学、遺伝カウンセリング、第 4 章、および PRF 薬物治療試験、第 3 章を参照のこと）。PRF はプロジェリアの子どもたちを支援するためのプログラムとプロジェリアの研究を行いたい研究者たちの包括的なネットワークを構築しました。（PRF プログラムとサービス、第 2 章を参照）。PRF はプロジェリアとそれに伴う心臓病を含む加齢に関係した障害の治療法と治癒を見つけることに専念している唯一の世界的な非営利組織です。

### プロジェリアの治療法や治癒はありますか？

プロジェリア研究財団は、プロジェリアの新しい治療法と治癒を見つけるための研究に資金を提供しています。現在、プロジェリアを治す方法はありません。ロナファルニブと呼ばれるプロジェリアの治療薬は、プロジェリアの病気の全てではありませんが一部の面に有効です。（PRF 薬物治療試験、第 3 章を参照）。ロナファルニブは、プロジェリアの心血管疾患と骨疾患に役立ちます。またプロジェリアの子供たちが長生きするのを助けます。皮膚や関節、髪の毛には効きません。カプセルまたは液体として経口摂取されます。その主な副作用は下痢、吐き気、そして食欲不振ですが、数週間から数ヶ月後には軽くなったりなくなったりします。どのようにしてロナファルニブによる治療を受けるかについては、プロジェリア研究財団に連

絡してください。

ロナファルニブによる治療以外にも、プロジェリア研究財団はプロジェリアの子供のための有望な治療法としての臨床試験に資金を提供し、支援しています。プロジェリアの臨床試験の詳細については、プロジェリア研究財団にお問い合わせいただくか、[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) にアクセスして「Progeria」というキーワードで検索してください。

## 2章. PRF プログラムとそのサービス

- 国際患者登録
- 診断試験プログラム
- 医学研究データベース
- 細胞・組織バンク
- 研究資金助成
- 科学ワークショップ
- 市民の意識啓発活動
- ボランティア・募金活動

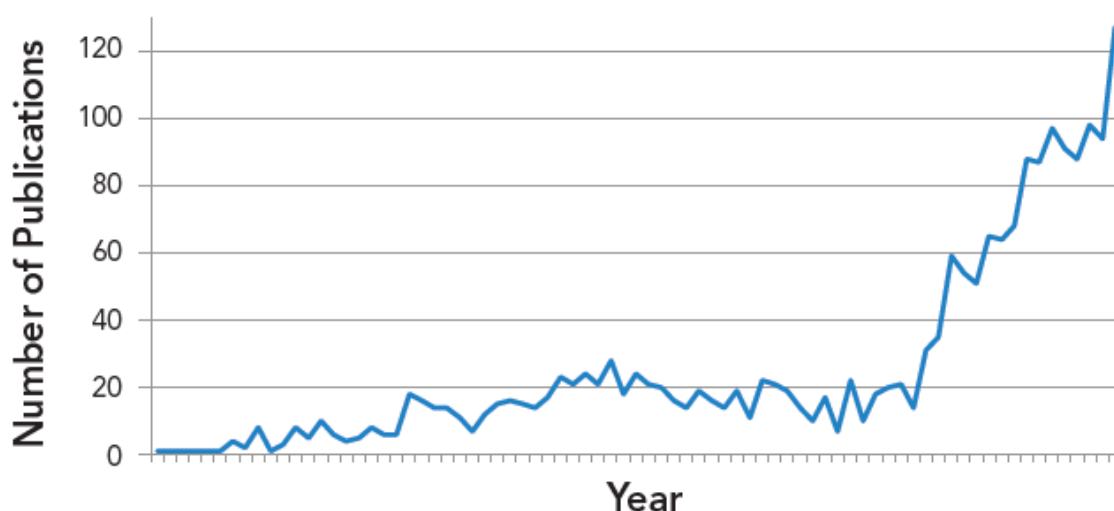


*PRF プログラムに参加している子どもたちや家族の勇気がプロジェリアの分野における新たな発見と進歩への鍵なのです。*

PRF が創立され、プロジェリア遺伝子の突然変異が発見される以前は、プロジェリアに関する情報はほとんどありませんでした。そのため、子どものために正確な診断と適切な治療を求めた家族は長い間、不安や不満を抱えていました。

プロジェリア研究財団 (PRF) ([www.progeriaresearch.org](http://www.progeriaresearch.org)) は、プロジェリアの子どもや家族に患者教育をしたり、プロジェリアで悩まされている他の家族との交流の場を設けるといったサービスを提供しています。PRF は、臨床ケアの勧告、診断テストプログラム、医学研究のデータベースを通して、医師やそのような（患者を持つ）家族の医療関係者のための情報源として役に立っています。さらに、プロジェリアの基礎科学および臨床研究のための資金、ならびに研究のための生物学的データも提供しており、科学会議においては研究者と臨床医の知見の共有を促進しています。

### Scientific Publications on Progeria 1950-2018



この章では、PRF を通して利用可能な多くのプログラムと情報について紹介します。ここで紹介しているプログラムを通して、私たち PRF は成果を上げています。プロ

ジェリアに関する研究は急増し、科学出版物の割合も 2,000%以上増加させることができ、PRF は組織としてより強化されてきています。研究は新たな治療法の発見につながるのです。

### 国際患者登録

プロジェリアは 2000 万人に 1 人発症すると言われていています。プロジェリアは非常に珍しい病気のため、ほとんどの医師はプロジェリアの子どもに出会ったことがありません。さらに、そのような子どもを持つ家族が頼れるような地元の支援もほとんどないのです。PRF の国境を越えた患者登録のサービスは、家族やプロジェリアの子ども、医師や研究者にサービスや情報を提供し、プロジェリアの特性や過程についての理解を深めるために設立されました。プロジェリアの子どもを PRF に登録することで、このハンドブックや臨床試験の機会、最新の研究結果など、患者やその家族にとって有益で新しい情報に素早くアクセスできるようになります。

詳細については [www.progeriaresearch.org/patient\\_registry.html](http://www.progeriaresearch.org/patient_registry.html) をご覧ください。

*PRF は、臨床ケアの推奨、診断テストプログラム、医学研究のデータベースを通して、医師や患者を持つ家族の医療関係者のための情報源として役に立っています。*

### 診断テストプログラム

プロジェリアは遺伝子的突然変異によって引き起こされます。PRF の診断テストプログラムは、プロジェリアと疑われる子どもたちに遺伝子検査を無償で提供しています。遺伝子検査によって早期診断や誤診の防止、早期の医学的介入が可能になり、子どもたちのより良い生活を保障します。

最初のステップでは、私たちの医療責任者が子どもの病歴と写真を評価します。それから、その家族と担当医師と連絡を取り、血液検査の実施について話し合います。個人情報はずべて厳重に取り扱われます。

私たち PRF は、CLIA という臨床検査改善修正法案 (CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments) によって認定された研究所で行われる遺伝子配列検査を提供しており、検査では LMNA 遺伝子の Exon 11 (HGPS 変異が見つかる遺伝子の部分)、あるいは、完全な LMNA 遺伝子配列 (Progeroid laminopathies と呼ばれる別の種類のプロジェリアを特定できるもの) のいずれかを調べます。CLIA とは検査室での検査の質を保証する規制機関のことです。

詳細については [www.progeriaresearch.org/diagnostic\\_testing.html](http://www.progeriaresearch.org/diagnostic_testing.html) をご覧ください。

### 医学研究データベース

PRF の医学研究データベースには、世界中の Progeria の子どもの医療記録や、X 線、MRI、CT スキャンといった放射線検査の記録が集積されています。子どもやその家族の生活の質を向上させるために、データは厳密に分析され、最適な治療方針が決定されます。医療記録の分析は、プロジェリアの性質に対して新たな洞察をもたらします。また、心臓病のような他の病状に対しても新たな洞察をもたらし、それは新たなプロジェリア研究の発展へとつながっていきます。そのような情報は医療提供者や家族にとって非常に貴重なものです。PRF は、医療界や研究界にプロジェリアの新しい分析を提供するために情報を利用してきました。

このケアハンドブックは PRF の医学研究データベースをもとに作られたもののひと

つです。

私たち PRF は、PRF 医学研究データベースに関して、ブラウン大学老年学・ヘルスケア研究センターやロードアイランド病院といった、質の高い学術機関と連携して活動できます。

詳細については、[www.progeriaresearch.org/medical\\_database.html](http://www.progeriaresearch.org/medical_database.html) をご覧ください。

### 細胞・組織バンク

PRF の細胞・組織バンクは、プロジェリアや他の老化に関わる疾患に関する研究を通して治療法が見つかるように、医学研究者にプロジェリア患者とその家族の遺伝子や生物学的なデータを提供します。子どもたちや家族の勇気ある参加のおかげで、プロジェリアの子どもや近親の 1,000 以上の細胞株や組織を世界中の研究所や研究者に提供することができます。これは、血液や皮膚の生検、歯、髪、剖検組織などの細胞を含みます。これにより、プロジェリア研究が大いに進むだけでなく、子どもたちは献血や生検を何度も行わずに済むのです。そして、研究者はプロジェリアに関して調べる必要がある場合、生物学的データを PRF の細胞・組織バンクに申請するだけで済みます。

私たち PRF は、PRF の細胞・組織バンクに関して、ロードアイランド病院やブラウン大学、オタワ病院研究機関といった、質の高い学術機関や共同研究者と連携して活動できます。

PRF の細胞・組織バンクはロードアイランド病院の治験審査委員会によって承認されています。

詳細については、[www.progeriaresearch.org/cell\\_tissue\\_bank.html](http://www.progeriaresearch.org/cell_tissue_bank.html) をご覧ください。

### 研究資金助成

PRF の科学助成金は、アメリカをはじめ世界中で実施されてきた研究プロジェクトを通して、プロジェリアやプロジェリアに関連する心臓病や老化についての革新的な新しい研究を後押ししてきました。それらは PRF の医学研究委員会および取締役会によって慎重に評価されました。PRF はこの絶えず成長している分野において研究者が仕事をすることを奨励しようと努力しており、現在世界中から研究提案を募集しています。

詳細については、[www.progeriaresearch.org/research-funding-opportunities.html](http://www.progeriaresearch.org/research-funding-opportunities.html) をご覧ください。

### 科学ワークショップ

PRF はプロジェリアに関する最先端の国際的な会議を 2～3 年ごとに 1 回開催しています。この会議は世界各国から科学者や医師を集め、共同研究やアイデアの共有を促し、この致命的な疾患の治療法に彼らの専門性を活かす機会を設けています。ワークショップは、プロジェリアやプロジェリアと老化や心臓病との関係性を理解して新しい治療法を発見しようと取り組んでいる科学や医学界の人たちや患者の家族がアイデアを生む重要な機会なのです。

詳細については、[www.progeriaresearch.org/scientific\\_meetings.html](http://www.progeriaresearch.org/scientific_meetings.html) をご覧ください。





2018年ボストンでの第9回プロジェリア研究財団国際科学ワークショップの参加者たち

### 市民の意識啓発活動

PRF が設立される前までは、プロジェリアは一般的にはほとんど知られておらず、医療従事者にもあまり知られていませんでした。プロジェリアに関する情報や、治療法を見つけることは心臓病や他の老化関連の疾患を持つ人々を救えるかもしれないというメッセージは、PRF のウェブサイトやニュースレター、教材、メディアを通して何百万人もの人々に届きました。

PRF の話題は CNN や BBC、Primetime、Dateline、Discovery、Time and People 誌、The New York Times、The Wall Street Journal といったテレビ新聞雑誌、その他にも多くのメディアによって取り上げられました。

2013 年には、アメリカのケーブルテレビ放送局 HBO によるドキュメンタリー『サムの人生観（原題：Life According to Sam）』という、初のプロジェリア治療に臨んだ子どものドキュメンタリーが公開され、多くの人々に届きました。

プロジェリアが世界中で認知されるようになるにつれて、より多くの子どもたちが治療を求めて私たち PRF のもとへ集まるようになりました。さらに、研究者による PRF への助成金や細胞データの申請が増え、より多くの科学者たちが PRF の科学ワークショップに参加するようになり、ボランティアに手をあげる人も増えました。

詳細については、[www.progeriaresearch.org/press\\_room.html](http://www.progeriaresearch.org/press_room.html) をご覧ください。

*PRF が設立される前までは、プロジェリアは一般的にはほとんど知られていませんでした。今ではウェブサイトやニュースレター、教材、メディアを通して何百万人もの人々に認知されるようになりました。*

### ボランティア・募金活動

私たち PRF が認知され、医学研究のための資金を集められている背景には、PRF の支部やボランティアの存在があります。いくらかのスタッフを除いて、取締役会や委員会、執行役員全員を含むすべての人が PRF に従事し、活動に力を注いでいます。そのおかげで、私たちは管理費を抑え、意識啓発活動やハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群の治療法開発に一層集中して取り組むことができます。

以下の URL [www.progeriaresearch.org/get\\_involved.html](http://www.progeriaresearch.org/get_involved.html) では、どのように PRF のメンバーの一員として活動に参加できるのかを紹介しています。

## 3章. プロジェリア研究財団 薬物治療試験

プロジェリア臨床治療薬試験 - 基礎  
プロジェリアの臨床試験の背後にある科学  
試験薬一覧



プロジェリアの遺伝子発見は臨床薬物試験につながるプロジェリア研究のための門戸を開きました。

PRF は、情報電話会議、ニュースレター、Facebook の投稿やその他のアウトリーチを通して今後の臨床試験について家族に情報を届け続けます。

進行中や計画された臨床試験の状況について躊躇しないで PRF に定期的にチェックインしてください。

### プロジェリアの臨床薬試験 - 基礎

PRF が創設された 1999 年以来、プロジェリアは曖昧さから抜け出し、遺伝子の発見、そして今や多くの臨床試験の完遂へ至りました。この章では、一般的な臨床試験に関する情報および PRF が支援するプロジェリアの臨床試験の 2019 年現在の状況が提供されます。より詳細な情報が提供されるウェブサイトの情報も提供されます。

#### >臨床試験 101

ワールドワイドウェブを通して臨床試験に関する膨大な量の情報を得ることができます。

臨床試験について学ぶことはとても大切です。それにより各家族は与えられた臨床試験に参加するかどうかを決めることができます。

すべての臨床試験は研究と見なされ、完全に任意です。この章の基本的な情報は、[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) という Web サイトからのもので、プロジェリア臨床試験用に修正されています。

#### >臨床試験とは何ですか？

大まかな定義では、臨床試験は病気の自然な経過を調べたり、病気を改善するために介入を行ったりする健康関連の研究です。プロジェリアの子供たちのために、PRF

は両方の目標を念頭に置いて研究に乗り出しました

私たちは子どもたちが試験薬を服用する前、中、および後にできるだけ多くのことを研究します。プロジェリアの「自然史」を研究することは子どもたちに何が起きているかを定義し、彼らの生活の質と寿命を改善するための努力の中で治療戦略を開発するのに役立ちます。

#### >なぜ臨床試験に参加するのですか？

臨床試験の参加者は自分の健康により積極的な役割を果たすことができます。その治療が広く使われる前に、新しい研究治療法を利用することが可能であり、医学研究に貢献することによって他の人の役に立つことができます。

#### >誰が臨床試験に参加できますか？

すべての臨床試験には、誰が参加できるかについてのガイドラインがあります。試験への参加選択基準、除外基準は信頼できる結果を生み出すための医学研究の重要な原則です。誰かが臨床試験に参加できるようにする要因は「選択基準」と呼ばれ、参加を許可しないものは「除外基準」と呼ばれます。

プロジェリアの試験では、これらの基準には、プロジェリアの遺伝学的な確認、年齢、経時的体重増加記録、肝臓および腎臓の健康状態、以前の治療歴、その他の病状などがあります。臨床試験に参加する前に、参加者はその研究参加の資格を得なければなりません。選択と除外基準が人を個人的に拒否するために使用されることはありません。代わりに、適切な参加者を識別し、安全に保つために基準が使用されます。なぜなら研究では考えるべきリスク/利益比が常にあるからです。基準は研究者が「この薬が子どもたちの役に立つのか？」という質問に答えられるようにするのに役立ちます。

#### >臨床試験中に何が行われますか？

臨床試験チームには、医師、看護師、セラピスト、統計学者、コーディネーター、検査技師、他の医療専門家など、さまざまな種類の研究者がいます。彼らは臨床試験の開始時に参加者の健康をチェックし、試験に参加するための具体的な指示を与え、試験中は参加者を慎重にモニターし、試験終了後も一定期間連絡を取り続けます。

各患者の家族はプロジェリア臨床試験のため定期的に検査と薬の供給のため試験サイトに来ていただきます。現在、PRF が資金提供している試験は、米国マサチュ

ーセッツ州ボストンのボストン小児病院が中心施設となっています。毒性をすぐに検知できるように、自宅でもある程度モニタリングをおこないます。現在まで、PRFは、金銭的理由で子どもが臨床試験に参加できなかつたりしないように、旅費、宿泊費、臨床試験テスト、そして薬を提供しています。

#### ＜疾患改善の信頼できる測定法は、臨床試験に不可欠です

細胞やマウスを使った研究は非常に有望かもしれませんが、他の実験的治療と同様に、私たちには臨床試験の限られた期間内にその薬が子どもたちの役に立っているかがわかる病気の改善の測定法が必要です。通常プロジェリア試験は約2年間子どもたちを治療します。このことは薬物治療の開始前に、注意深く薬物なしでの検査測定が必要だということを意味します。この試験の終了時のために、診療記録、試験前の体重、試験サイトで行われた薬物試験前の検査データを用いた、プロジェリアの子どもたちのベースラインの臨床状態の注意深い分析が行われます。ベースラインの測定結果は、可能な限り正確に子どもに対する試験薬の影響を測定することができるように薬物治療中定期的に行われる測定結果と比較されます。

#### ＜インフォームド・コンセントとは何ですか？

インフォームド・コンセントは、参加するかどうかを決定する前に臨床試験に関する重要な事実を学ぶプロセスです。それはまた研究期間を通して参加者に情報を提供する継続的なプロセスです。

誰かが参加するかどうかを決めるのを助けるために、試験に関わる研究者はその試験の詳細について説明します。情報は明確なコミュニケーションを保証するためにそれぞれの家族の第一言語で提供されています。翻訳支援が提供されています。研究チームは、臨床試験に関する目的、期間、必要な手順、主要な連絡先などの詳細を含むインフォームド・コンセント文書を提供します。リスクと利益の可能性はそれに記載されています。参加者、あるいは両親や法定後見人は、文書に署名するかどうかを決定します。また、試験に関する主な事柄を理解することができる18歳未満の子どもたちにたいしては、その年齢にあった用語で試験について説明した後、署名してもらいます。これはアセントと呼ばれます。インフォームド・コンセントは契約ではありません。参加者はいつでも試験から離脱することができます。

#### ＜臨床試験に参加することの利点とリスクは何ですか？

利点：うまく設計され実行された臨床試験は、以下のような意味で適格な参加者のための最善のアプローチです。

- ・自分の健康管理に積極的な役割を果たす。
- ・新しい研究の治療法が広く利用可能になる前にそれらにアクセスする
- ・試験期間中一流の医療施設で専門的な医療監視を受ける
- ・医学研究に貢献することで他人を助ける

リスク：臨床試験には常にリスクがあります。

・実験的治療にはほとんど常に副作用があります。注意深く監視されていますが、治療薬はプロジェリアの子どもたちに使われたことがなかったり、世界の多くの人々に使われたわけではないので、私たちは可能性のあるすべての副作用を知っているわけではありません。起こりえる副作用、特に新たに確認された副作用については、試験中に参加家族に報告されますが、利点に関する試験結果は試験が終了するまで報告することはできません。

・実験的治療は参加者に効果的ではないかもしれません。臨床試験自体がプロジェリアの子どもたちに治療が有益であるかどうかを明らかにするためのものです。私達は試験が終わりすべてのデータが分析されるまで答えを知りません。

・試験では、それぞれの家族の側でも、臨床試験の場所への旅、より多くの治療、入院、または複雑な投与量要求されることなどの時間と労力が必要です。各家族は試験プロセスのパートナーです。家から遠く離れて旅行したり、言葉の通じない人と会ったり、子どもの世話を委ねたりするには途方もない勇気が必要です。

**>参加者は試験期間中、地元のかかりつけ医にも通い続けるのですか？**

はい。臨床試験では、指定された病気または状態に関係する短期間の治療を提供しますが、長期的で完全なプライマリーヘルスケアは提供しません。試験は試験薬を服用している間に起きるであろう変化に焦点を当てています。地域での医療はお子さんの全般的な健康状態に焦点を当てています。かかりつけ医に研究チームに協力してもらうことによって、参加者は他の薬や治療が試験薬と競合しないように保証されます。

**>参加者は臨床試験の開始後に試験をやめることができますか？**

はい。参加者はいつでも臨床試験をやめることができます。試験をやめるかどうか決めるときは、参加者は薬物の中止が安全に行われるように研究チームと話し合うほ

うがいです。薬は通常返却する必要があります。費用は家族ではなく、試験を実行している人々が負担します。

#### ＜試験のアイデアはどこから来たのですか？＞

臨床試験のアイデアは研究者からもたらされています。研究者が実験室および動物実験で新しい治療法を試験（前臨床と呼ばれます）した後、最も有効性の期待される実験結果をもつ実験的治療が、臨床試験へと進んでいきます。実験室での結果がとてよさそうでも、その治療が患者さんに効果があるかどうか、どれくらい効果があるかは、その薬を患者さんに投与して、臨床試験の結果を注意深く観察して初めて知ることができるということを知っておくことは重要です。

#### ＜臨床試験のスポンサーは誰ですか？＞

臨床試験は、さまざまな組織や個人によって後援または資金提供されます。PRF はこれまでの米国でのすべてのプロジェリア治療試験に主な資金を提供しています。これらの試験のいくつかは国立衛生研究所（NIH）、ボストン小児病院、ダナーファーバー癌研究所からも一部資金提供されています。37 の国の子どもたちがこれらの試験に参加しています。

#### ＜プロトコルとは何ですか？＞

プロトコルは、すべての臨床試験のもとになっている研究計画です。計画は、参加者の健康を安全に守り、特定のリサーチクエスチョン（研究で明らかにしたい問題点）に答えるように注意深く設計されています。プロトコルはどのような人が研究に参加するのか、試験のスケジュール、手順、薬と投薬量そして研究の期間について記述しています。臨床試験中、参加者はプロトコルに従い、健康状態をモニターし、治療の安全性や有効性をきめるために研究スタッフと定期的に連絡を取ります。

#### ＜プロジェリア試験はどのような種類の臨床試験ですか？＞

第Ⅰ相試験では少数の人で薬の投与量と毒性が見極められます。

第Ⅱ相試験では少人数の病気の患者さんで薬物毒性と薬物の有効性の両方を見極めます。

第Ⅲ相臨床試験には通常、多数の人々（1,000 人から 3,000 人）が参加し、薬の効果を確認し、副作用をモニターし、一般的な治療法と比較します。そして実験的な薬や治療が安全に行われるための情報を収集します。

第Ⅳ相試験は市販後の試験であり、薬のリスク、利点、最適な使用方法などの追加情報を明らかにするためのものです。

これまでのところ、すべてのプロジェリア試験は第Ⅰ相および第Ⅱ相試験です。毒性と病気の進行への影響の両方が研究されています。またそれらはすべての子どもたちが同じ薬物治療を受ける（参加者のだれもプラセボ(偽薬)を投与されない）「オープンラベル」試験でもあります。

### プロジェリア臨床薬試験の背後にある科学

プロジェリア研究財団（PRF）で資金提供され運営されている臨床治療試験はこれまでに3つあります。それぞれの試験を実施することを決定する前、薬物または薬物の組み合わせは、実験室でのプロジェリア細胞またはプロジェリアマウスのテストで有効な結果が示されています。PRFは科学者が実験室で有望な新薬を発見できるように、世界中での科学研究への資金提供に焦点を当てています。これが達成されれば、これらの薬剤のいくつかはヒトのプロジェリア試験に移行する準備ができています。試験を始める段階では、薬がプロジェリアの子どもたちに役立つかどうかはわかりません。その薬が有効であるかどうかわかるのは試験そのものによってだけだからです。試験結果は、試験が完了した後でのみ調べられます。通常試験開始から3〜4年後です。

プロジェリアの遺伝子の発見は、この探査の道の鍵となる要素でした。この遺伝子はLMNAと呼ばれ、通常はプレラミンA（このタンパク質はさらに加工されてラミンAになります）というタンパク質をコードします。プロジェリアの子どもはLMNA遺伝子に突然変異を持っています。その結果「プロジェリン」と呼ばれる異常型のプレラミンAが産生されます。

すべての試験の目標はプロジェリンが細胞を傷つけないようにすることとそれによってプロジェリアの子どもたちの病気の重症度を軽減することです。

### 試験薬一覧

今のところ、試験薬はすべてプロジェリンを標的とする共通経路に沿った異なる場所をターゲットとしています。

プロジェリアのための治療試験で研究されている4つの薬があります（図1参照）：

- 1) ロナファルニブと呼ばれるファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（FTI）
- 2) プラバスタチンと呼ばれるスタチン

- 3) ゾレドロン酸と呼ばれるビスホスホネート
- 4) エベロリムスと呼ばれる mTOR 阻害薬（ラパマイシンの類似薬）

## 臨床試験—代謝経路に基づく

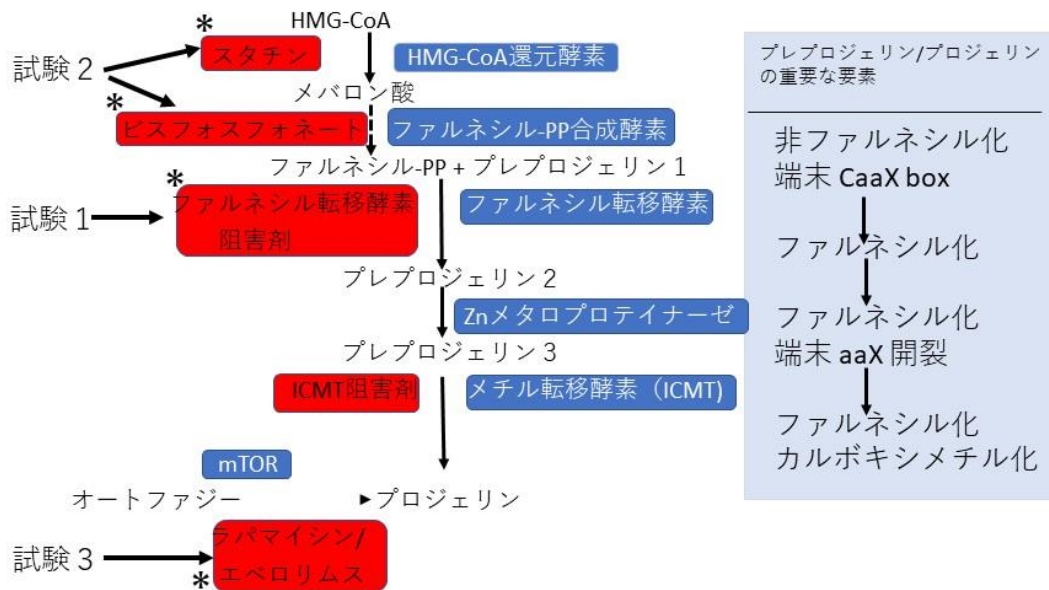


図 1

翻訳後処理と HGPS の臨床治療試験におけると投薬

緑色の項目は経路を促進し、赤の項目は経路を阻害します。

\*は臨床試験で試験された薬を表します。 エベロリムスはラパマイシン類似体で mTOR を阻害し、細胞のオートファジーを促進します。

### ＞ロナファルニブ

プロジェリアの原因と考えられる蛋白質はプロジェリンと呼ばれます。

正常な細胞機能をブロックし、プロジェリアを引き起こすためには、「ファルネシル基」と呼ばれる分子がプロジェリン蛋白に結合しなければなりません。細胞がファルネシル基を作りそれをプロジェリン蛋白に結合させるために必要な一連の工程があります。



ロナファルニブはプロジェリンにファルネシル基が結合するのを阻害し、細胞へのダメージが少ないプロジェリンになります。

ロナファルニブによる治療は多くの肯定的な結果をもたらしました。薬を服用しているプロジェリアの子どもたちで体重の増加はわずかでしたが、最も重要な効果は、ほとんどの子どもたちの死を引き起こす病気の一部である心血管系の機能のいくつかが改善したことだと思われます。概して、血管は治療でより柔軟になりました。ロナファルニブは骨の構造も改善しました。最も重要なことは、ロナファルニブが生存期間を延ばすかも知れないということの研究が支持したということです。ロナファルニブで治療を受けた子どもたちと治療を受けなかった子どもたちを比較すると、2年間で治療群では1人の死亡があったのに対し、未治療群では9人が死亡しました。言い換えると、ロナファルニブ治療は子どもたちに強い心臓と長い命をもたらす可能性があることを裏付ける証拠です。

結果は肯定的でしたが、ロナファルニブ単独では病気を完全に元に戻すには不十分であることも明らかでした。私達はロナファルニブによってもたらされた効果を向上させる新しい薬の発見に努めています。

2019年3月現在、ロナファルニブは米国食品医薬品局によって承認されていません。マサチューセッツ州ボストンのPRFが資金提供した臨床試験のように承認された臨床試験を通してのみ投与可能です。マサチューセッツ州ボストン以外での臨床試験としては、製薬メーカーのEiger Biopharmaceuticalsによる試験があります。これを拡大アクセスプログラムと呼ばれ、それはいくつかの国の子供たちが彼らの地元の医師を通してロナファルニブを受けることを可能にします。詳細については、プロジェリア研究財団 [www.progeriaresearch.org](http://www.progeriaresearch.org) にお問い合わせください。

### ▶ プラバスタチンとゾレドロン酸

2回目の試験では、3つの薬が一緒になってロナファルニブ単独より効果的になることを期待してプラバスタチン、ゾレドロン酸、およびロナファニブが併用されました。

プラバスタチンおよびゾレドロン酸は、ファルネシル基の産生をブロック（阻害）することによって作用します。しかし、試験結果では3剤併用はロナファルニブ単独と比較した場合、同等の効果でした。したがって、3剤併用療法はロナファルニブ単剤療法の代わりとして推奨されていません。

### ▶エベロリムス

エベロリムス（商品名アフィニトール）は経口の mTOR 阻害剤です。プロジェリア以外の子どもたちでは、この薬は心臓、腎臓、肝臓などの移植臓器の拒絶を防ぐために使用されます。実験室実験では、それは異常な分子であるプロジェリンの分解を誘導します。このように、それは病気の原因となるプロジェリンの生産を減らそうとする上記の他の 3 つの薬とは異なる方法で機能します。PRF は、プロジェリアの子どもたちにエベロリムスとロナファルニブを投与するボストン小児病院での臨床試験に資金を提供し、運営協力しています。この試験の結果は 2023 年にわかる予定です。

## 4 章. 診断、遺伝学、遺伝相談

プロジェリアの遺伝子検査は検体として 1~2 ccの血液か、状況により少量の唾液でもできます。



### ご家族の方へ

#### プロジェリアの原因は？

熱心な科学的検索の末に HGPS (プロジェリア) の遺伝子はプロジェリア遺伝子合同研究班とフランスの研究者との共同研究で 2003 年 4 月に突き止められました。HGPS の原因遺伝子は LMNA (発音はラミン A) と呼ばれています。ラミン A (LMNA) の DNA 配列の 1 個の小さな入れ替わりがプロジェリアの原因です。このタイプの遺伝子の異常をポイント奇形と呼びます。ラミン A 遺伝子はふつうであればラミン A と呼ばれる正しい蛋白を作ります。これは私たちの身体のほとんどの細胞にとって重要なタンパクです。ラミン A は細胞の核に存在し、細胞の形と機能を維持するため重要です。

プロジェリアでは、ラミン A (LMNA) が突然変異した異常遺伝子はプロジェリンと呼ばれる異常なラミン A 蛋白をつくります。プロジェリアの子どもたちでは、血管、皮膚、骨など、体内の多くの臓器がプロジェリンを作ります。子どもが年をとるにつれて、プロジェリンはこれらの細胞に蓄積して進行性疾患を引き起こします。プロジェリンと呼ばれるこの新しい蛋白が発見されたことで、なぜプロジェリアの子どもたちが未熟なまま老化の特徴を持っているのかを理解することができ、プロジェリアの初めての新薬の臨床試験へとたどり着きました (新薬の臨床試験、第 3 章参照)。一方、プロジェリアの子どもと比較してはるかに少ない量ではありますが、私たちは誰でも体がプロジェリンを作っていることが最近判明しました。したがって、プロジェリアの子どもたちを助けようと頑張ってきましたが、私たちは一般の人の心臓病と老化に影響を与える真新しいタンパク質を発見したかもしれません (プロジェリアと老化、第 22 章参照)。

#### プロジェリアはどのように診断されますか？

プロジェリアは、臨床検査と遺伝子検査の両方を合わせることで最も正しく診断されます。医師または家族は、その子どもがプロジェリアかも知れないと疑うときは、この可能性について遺伝学専門家および/または遺伝カウンセラーに相談することができます。米国での遺伝子検査は、CLIA 承認\*の検査機関を通して行われるべきです。検査は、無償で家族に提供される PRF 診断検査プログラムに基づいて完了します。(PRF プログラムとサービス、第 2 章参照)。遺伝子検査は、世界中のどこからでも、かかりつけ医を通じて PRF に血液検体の提

出を手配することで行われます。まれに、唾液が検査に使われます。サンプルを受け取ったら、必要な遺伝子検査の範囲に応じて、検査結果は通常2～4週間で完了、通知されます。結果は提出元の担当医を通じて家族に提供され、医師は結果について話し合い、質問に答え、そして家族と直接ケアプランを提供することができます。PRFは、医師と家族が抱く質問に答え、その後の問題解決にいつでも連絡すれば利用できます。

-----  
脚注 \*臨床検査改善規則 (CLIA) というのは、検査の質を保証する業界がまとめた規則です。

### さまざまな種類のプロジェリアがありますか？

このハンドブックでは、Hutchinson-Gilford Progeria (ハッチンソン-ギルフォード プロジェリア) 症候群を HGPS または プロジェリア と呼びます。古典的なプロジェリアは、プロジェリンの産生をもたらすラミン A (LMNA) 遺伝子上の特定の位置における特定の遺伝的変化によって引き起こされます。したがって、古典型のプロジェリアのみを検索する場合は、ラミン A (LMNA) 遺伝子を検査し、遺伝子全体を検査することはしません。似ているけど異なる疾患としてプロジェロイドラミノパチイ (プロジェリア関連ラミン A 疾患) またはプロジェリア様症候群というプロジェリンを作らない遺伝疾患があります。これらの病気は古典型のプロジェリアよりも多かれ少なかれ重症であることが多く、通常プロジェリアよりもさらにまれです。プロジェリア様症候群の検査をする際は、私たちはラミン A (LMNA) 遺伝子の全体と必要に応じて他の遺伝子も検査します。

このハンドブックのガイドラインは、プロジェリンを産生するプロジェリアの子どもたちに焦点を当てています。なぜなら、私たちはプロジェリアの病気の経過と治療戦略について誰よりもよく知っているからです。他のプロジェリア様症候群に対応法を適用することは家族や在宅介護者には役立つかもしれませんが、他のプロジェリア様症候群の子どもたちはプロジェリアとは異なるニーズと問題を抱えるので、判断は担当のケアチームに任せてください。

### プロジェリアは伝染性ですか、または遺伝しますか？

プロジェリアは伝染性ではなく、家族に広がることはありません。遺伝子の変化はほとんどの場合非常にまれな偶然の産物です。プロジェリアではないプロジェリア様症候群の子どもは、家族に遺伝する疾患である可能性もあります。しかし、プロジェリアは「孤発性常染色体優性」突然変異であり、それはその家族内に起こった新しい変化という意味で「孤発性」という言葉が使われ、そして病気を発症するためには1対のうち一方の遺伝子が1個変化するだけという意味で「優性」という言葉が使われます。

以前にプロジェリアの子どもを持ったことがない両親の場合、プロジェリアの子どもを持つ可能性は400万人に1人です。しかしすでにプロジェリアの子どもがいる場合はその両親に再びプロジェリアの子どもが生まれる可能性ははる

かに高く一約 2-3%となります。これは「モザイク現象」と呼ばれる状態によるもので親は自分の細胞のごく一部でプロジェリアの遺伝子変異をもっていますが、プロジェリアではありません。モザイク現象は多くの遺伝病でごく小さな割合で出現します。もし親の卵子や精子の一部に遺伝子変異があるなら、プロジェリアの子どもが生まれてくる可能性があります。出生前診断によってラミン A (*LMNA*) 遺伝子異常を発見することが可能です。出生前診断を希望するときは必ずかかりつけの医師か、遺伝学の専門家にご相談ください。

## 医療従事者の皆さんへ

### リスクと推奨事項

(Gene Reviews 2019 掲載の著者 Leslie B Gordon, W Ted Brown, and Francis S Collins 「Hutchinson-Gilford Progeria 症候群」、およびホームページ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1121/?report=reader> 掲載からの引用。)

### 診断／検査

古典型または非古典型遺伝子型のプロジェリア (HGPS) の診断はその子どもの特徴的な臨床所見と異常なラミン A タンパク質であるプロジェリンを合成するラミン A (*LMNA*) 遺伝子異常を同定することで確定します。古典型遺伝子異常の HGPS 症例はヘテロ変異 c.1824C/T (HGPS の約 90% にみられる) を有します。非古典型遺伝子異常の HGPS 症例は HGPS の特徴的な臨床所見を有し、エクソン 11 またはイントロン 11 における別のラミン A (*LMNA*) のヘテロ遺伝子異常があり、やはり異常タンパク質のプロジェリンを合成します (HGPS の約 10% にみられる)。

### 示唆的な臨床所見

重度の成長障害、体の一部に強皮症のような皮膚、部分的な脱毛が進行して 2 歳までに完全な脱毛、全身の脂肪ジストロフィー、下顎後退、また X 線検査で鎖骨の遠位端と指節骨の遠位端の消失、さらに加えて外反股、乳歯萌出遅延・不全などのすべてが知的発達に正常な子どもにみられたら HGPS が疑われるべきです。

### 遺伝カウンセリング

HGPS のほとんどすべての人たちは遺伝的にもらったというより新規の「常染色体優性遺伝」的遺伝子異常で発症します。症例の同胞に対する再発リスクは小さいですが (HGPS は典型的には新規の遺伝子変異であるため) 親の生殖細胞のモザイク現象の可能性があるため一般の人より再発リスクは大きくなります。一旦ラミン A (*LMNA*) 遺伝子異常が HGPS 発症の家族の中に同定されるとリスクの高い妊娠のための出生前診断を依頼できます。新たに診断を受けた人の次に生まれてくる同胞に対するリスクは小さいです。しかし現在生存している古典型 HGPS 症例 (PRF 国際症例登録リスト) の 110 人のうち 3 人 (3%) につい

て親の生殖細胞（精子または卵子）にモザイク現象が見られ、明らかに形質の遺伝が認められました。

### 発症率と有病率

HGPS の推定出生率は 400 万人に 1 人で、人種差、民族差は認められていません [Hennekam 2006]。総人口あたりの HGPS の有病率は 2000 万人に 1 人です [Gordon et al., 2014]。

### プロジェリア様疾患の分類

ラミン A (*LMNA*) 関連の疾患群は 5 種類に分けられます。最初の 2 種類は HGPS ですが、後の 3 種類は HGPS とは言えません。

1. プロジェリン産生性古典型遺伝子異常の HGPS
2. プロジェリン産生性ではあるが非古典型遺伝子異常の HGPS
3. プロジェリン非産生性、プロジェリア様症候のラミン A (*LMNA*) 異常
  - ▶ヘテロの (*LMNA*) 異常変異でプロジェリンを産生しないため
  - ▶他の遺伝子異常、例えば、*ZMPSTE24*
4. ラミン A (*LMNA*) 異常ではあるがプロジェリア様症状がない
5. ラミン A (*LMNA*) 異常ではないしプロジェリア様でもない

古典型遺伝子異常を伴う HGPS の診断は症例の上記の所見とラミン A (*LMNA*) ヘテロ変異 c.1824C/T が遺伝子検査で同定されることで確定します (表 1 参照)。非古典的遺伝子異常の HGPS は古典型 HGPS と臨床所見が同様でかつラミン A (*LMNA*) 遺伝子のエクソン 11 か、イントロン 11 のいずれかのプロジェリン産生性の常染色体優性遺伝型異常が同定された症例で診断が確定します。分子遺伝学的検査のアプローチ法には遺伝子標的検査 (単一遺伝子、多遺伝子パネル) および包括的ゲノム検査 (エキソーム配列、ゲノム配列) の組み合わせもあります。

### 単一遺伝子検査

- ・ プロジェリアの臨床所見がある患者さんについて異常をおこすラミン A (*LMNA*) 遺伝子の変異 c.1824C/T (HGPS 症例の 90%で同定される) があるかどうかを標的とした分析をまず行うことができます。
- ・ 遺伝子の標的解析で変異が異常な遺伝子変異がないときはラミン A (*LMNA*) 遺伝子の配列分析解析を次に実行します。標的解析で異常がないときはシーケンス分析では必ずイントロン 11 の配列分析を行ってください。

注：HGPS 症例でラミン A (*LMNA*) 遺伝子の DNA 欠失および/または重複は現在まで報告がありません。

ラミン A (*LMNA*)、*ZMPSTE24* やその他の問題となる遺伝子 (鑑別診断参照) を含む多遺伝子パネル (検査) は一方でその症例の意義のわからない遺伝子変異やその表現型を説明できない遺伝子バリエーションを限定し、最も安価に原因遺伝子を同定する方法です。

その症例の臨床所見がプロジェリア様表現型の特徴と見分けがつかないとき包

括的ゲノム検査（臨床医がどの遺伝子が関与している可能性があるか判断する必要がないので）が最善の選択肢です。エクソーム配列決定が最も一般的に使用されています。ゲノムシーケンス（配列）検査も可能です。

### 遺伝子型と表現型の関係

表 1. プロジェリア症の古典型遺伝子型と非古典型遺伝子型：原因となるラミン A (LMNA) 変異と臨床表現型の比較

Genotype	LMNA Pathogenic Variant	Phenotypic Features compared to Classic HGPS <sup>1</sup>	Number Identified	Reference
Classic HGPS	c.1824C>T; p.G608G	See footnote 2	113	Eriksson et al, [2003], De Sandre-Giovannoli et al, [2003]
Nonclassic HGPS	c.1822G>A p. G608S	Moderate	5	Eriksson et al, [2003], PRF
	c.1821G>A p. V607V	Severe; neonatal progeria	3	Moulson et al [2007], Reunert et al [2012], PRF
	c.1968G>A p.Q656Q	Very mild	2	Hisama et al [2011], Barthelemy et al [2015]
	c.1968+1G>C	Severe	2	Iqbal & Iftikhar [2008], PRF
	c.1968+1G>A	Severe	4	Moulson et al [2007], Navarro et al, [2004], PRF
	c.1968+2T>A	Mild	2	Bar et al [2017], PRF
	c.1968+2T>C	Mild	1	PRF
	c.1968+5G>A	Very mild	2	Hisama et al [2011], PRF
	c.1968+5G>C	Moderate	3	PRF

HGPS =ハッチンソン - ギルフォードプロジェリア

PRF = プロジェリア症研究財団の診断テストプログラム

1.古典型遺伝子型 HGPS には重症度の幅があり、そしてほとんどの非古典型遺伝子型 HGPS はその幅の中に入る。

比較するにあたって古典型遺伝子型 HGPS の中程度重症例に基づいています。記載されたバリエーションが異なるバリエーション症例の重症度を示す可能性があります。ことに注意してください。

2. LMNA バリエーション c.1824C/T の症例は表現型において著しく類似しているようです[Eriksson et al 2003]。

### 遺伝形式

ハッチンソン - ギルフォード、プロジェリア症候群 (HGPS) はふつうは新規に (de novo) 出現する常染色体優性バリエーション遺伝子によって発症します。浸透率は 100%です。

## 家族に対するリスク

- ・HGPS（プロジェリア）のほとんどすべての症例は新規に出現した遺伝子変異の結果発症します。
- ・PRFDS（プロジェリア研究財団診断プログラム）で同定された古典的なHGPS遺伝子を持っている現在存命中のプロジェリア症例の約3%において親の生殖細胞にモザイク現象が認められその結果発症したと考えられます。
- ・プロジェリア症例の親はふつうは異常がありません。
- ・遺伝子検査でHGPSと診断された症例を出産したあとのその後の妊娠における再発リスクはかなり低いものの一般の発症率400万人に1人より有意に高くなります。
- ・プロジェリア症例の子孫：古典型のHGPS症例が子孫を持ったという報告がありません。

## 出生前診断

ラミンA (*LMNA*) 遺伝子異常が家族のプロジェリアに同定されたならば（親の生殖細胞に稀なモザイク現象がみとめられるかどうか）ハイリスク妊娠として出生前診断や着床前遺伝子診断を依頼することができます。

## 本症の分子生物学

ラミンA (*LMNA*) 遺伝子変異 c.1824C/T の場合、CからTへの変異は翻訳合成されたアミノ酸グリシンを変えません。潜在性スプライス部位を活性化し、エクソン11の3'の部分に150塩基対のDNA転写欠失をもたらすこととなります。一部のエクソン11イントロン変異もやはり同じく150塩基対のDNA転写欠失となります。転写およびそれに続いて変更されたmRNAの転写後、アミノ酸編集プロセッシングはそのC末端近くで50個のアミノ酸欠失を有する短縮した異常な蛋白のプレラミンAを産生しますが今は「プロジェリン」と呼ばれています。50個のアミノ酸欠失の結果、細胞分裂に際して核膜の融解や再構築にかかわるリン酸化部分を認識する部位とか、プレラミンA末端の18個のアミノ酸の蛋白分解のための切断認識部位を失うこととなります。

HGPSにおける病態の鍵となる要素はおそらく持続的なプロジェリンのファルネシル化であり、それは細胞核内膜と永久的に関わりそこで時間の経過とともに細胞に蓄積しそして徐々に損傷を広げます。ファルネシル基を除去できないことが少なくとも一部のHGPSで観察される表現型（臨床症状）の原因になっているということは非ファルネシル化プロジェリン蛋白を合成するように改変された細胞モデルやマウスモデルを使った研究やファルネシル化を抑制する薬物を投与した研究によって強く支持されます。

プロジェリンの産生をしない他のラミンA (*LMNA*) 遺伝子変異はそれらのさまざまな構造および機能を示す異常なラミンA蛋白を産生することとなります。



これらは核膜、ラミン関連蛋白との相互作用を含み、それらはすべて、いくつかの面でHGPSと重複するさまざまな表現型を有する細胞性および個体性の異常（疾患）を引き起こします。

### 遺伝子的に関連した疾患

ラミン A (*LMNA*) のヌクレオチド変異を示すものが 12 のそれぞれ異なる遺伝子異常として同定されています (OMIM 150330)。さらに疾患表現型を示す ZMPSTE24 はもともと亜鉛メタロプロテイナーゼをコードする遺伝子のことで、その変異したある酵素はラミン A (*LMNA*) の転写翻訳後プロセスに関与し、プレラミン A 蛋白を過剰に合成するために一つの疾患関連表現型となっています (OMIM 606480)。

非プロジェリン産生性ラミン A (*LMNA*) 病 (ラミノパチイ) という疾患用語がプロジェリアと疾患表現型 (臨床所見) が重複するために使われています。しかし明らかに遺伝子異常が証明される古典型 HGPS および非古典型 HGPS とは異なります。さまざまなラミン A (*LMNA*) 遺伝子異常はさまざまなラミン A 蛋白をもたらし、さまざまな疾患表現型をとります。

異常なラミン A 蛋白を産生する疾患表現型のラミン A (*LMNA*) 変異がおこす非プロジェリン産生性プロジェリア様ラミン A (*LMNA*) 病 (ラミノパチイ) :

- ・常染色体優性エメリー・ドレフェス型筋ジストロフィー (AD-EDMD)
- ・常染色体劣性エメリー・ドレフェス型筋ジストロフィー (AR-EDMD)
- ・常染色体優性家族性拡張型心筋症および興奮伝達系異常疾患 (拡張型心筋症を参照)
- ・常染色体優性ダニガン型家族性部分リポジストロフィー (FPLD) (OMIM 151660)
- ・常染色体優性肢帯型筋ジストロフィー 1B (LGMD1B) (肢帯型筋ジストロフィーを参照)
- ・常染色体劣性軸索神経障害シャルコー - マリー - トゥース病 2B1 (CMT2B1)
- ・常染色体劣性下顎顔面異形成症 (MAD) [Caux et al., 2003; Kirschner et al., 2005]

### 鑑別診断

非ラミノパチイプロジェリア様症候群

以下は早期老化を症状の一部に示す他の症候群です。

- ・新生児プロジェリア様症候群 (ウィダマン - ラウテンストラウフ Wiedemann-Rautenstrauch 症候群) (OMIM 264090)
- ・アクロジェリア (OMIM 201200)
- ・コケイン Cochain 症候群
- ・ハーラーマン - ストライフ Hallermann-Streiff 症候群 (OMIM 234100)
- ・老人様皮膚骨異形成症 Geroderma Osteodysplastica (OMIM 131070)
- ・ベラディネリ - セイプ Berardinelli-Seip 先天性リポジストロフィー (先天性全身性リポジストロフィー)
- ・ペティ - ラクソバ - ワイドマンプロジェリア様症候群 (OMIM 612289)

- ・ エーラーズ - ダンロス Ehlers-Danlos 症候群、プロジェリア様型 (OMIM 130070)
- ・ ウェルナー症候群 (OMIM 277700)
- ・ 下顎顔面異形成症 (遺伝子的に関連した疾患の項参照) (OMIM 248370)
- ・ ネスター - グレルモ Nestor-Guillermo 症候群 (OMIM 614008)
- ・ ペンティネン Penttinen 症候群 (OMIM 601812)
- ・ その他 (POL3RA および PYCR1 変異)

## 5. 心臓の健康：心臓病学

プロジェリアの心血管疾患の特徴  
心血管の健康のモニタリング  
生涯における特有な問題  
心臓の健康とアスピリン



何かいつもと違う深刻な問題が起こっていると感じたら、すぐに医師に相談してください。子どものことを最もよく分かっているのは親であるあなたなのです。

### プロジェリアの心血管疾患の特徴について

プロジェリアで最も死因につながりやすいのが心不全です。プロジェリアの子どもの心臓や血管は加齢に伴って進行性に変化し、早期の進行性動脈硬化を引き起こします。心臓発作や脳卒中の危険性はどの年齢においてもありますが、心臓や血管における硬化の進行は、はじめはほとんど症状を引き起こしません。動脈血管や左側心臓弁の硬化や石灰化は、一般的に年齢とともに悪化していく症状で、動脈プラーク（閉塞）や心臓の弁の機能異常を引き起こします。

## ご家族の方へ

### リスクと推奨事項

心血管不全に至る早期の進行性動脈硬化は、80%以上のプロジェリアの子どもたちの死亡要因です。そのため、心臓病専門医や他の医療関係者は、毎年1回の血圧やコレステロール値に加え、心電図（ECG：EKGとしても知られている）心エコー（心臓超音波）、そして必要な場合には追加の検査を含めた心機能検査の受診を勧めています。プロジェリア患者の血圧や心電図は、幼児の段階では正常なことが多いです。ただ、異常のサインを見逃さないためには、注意深く繰り返し検査を受けることで有意な変化を見つけることができます。

定期的な心血管の検査は非常に大切です。以下に、HGPS 患者に対して一般的に推奨されている検査と心血管（CV）の注意事項をあげています。

＞年に1回の受診。理想的には、小児心臓専門医に診てもらい、安静時心拍数や血圧測定のほか、脈の性質、心雑音、血管雑音にも注意を払ってください。

＞少なくとも年に1回の12誘導心電図（ECG）。

＞年に1回のコレステロール値、血糖値を含む空腹時血中脂質の測定。

＞適切な水分摂取や、発熱時の対処法や心臓に良い食事について知っておくこと。

＞心臓発作や脳卒中の予防のために、担当医師によっては低用量アスピリン療法が処方される場合があります。通常、アスピリン療法は、手術の1週間前や身体に負担のかかるような歯科治療を受けている際は中断されます。手術を受ける際には必ず医師に相談してください。また、子どもが水痘にかかった場合にもアスピリン療法は避けてください。

### ＞胸痛に対する一般的なガイドライン

多くのご家族の方にとって、子どもの心臓の症状の緊急性を判断するためにガイドラインがあると便利でしょう。プロジェリアの子どもの心臓の症状の緊急性を判断するのはとても難しいからです。心血管疾患と診断されていない幼児の心臓病のリスクは、年長の子どもの心血管疾患の問題をもっている子どもよりも低いと言われています。胸痛や、呼吸困難を伴う繰り返す胸痛、意識の変化、発汗、めまい、その他気分が悪くなるといった心血管の病歴がある場合は至急受診が必要でしょう。

## ＞アスピリンと他の抗炎症薬の併用について

低用量アスピリンはプロジェリアの子どもたちの心臓発作や脳卒中を予防するためによく処方される薬です。アスピリンの服用を開始する、あるいは、アスピリンに加えて他の薬を服用する際には、毎回必ず担当医に伝えるようにしてください。アスピリンを日常的に服用する際は、頭痛や体の痛みによくイブプロフェンやナプロキセンなどの他の抗炎症薬も服用してよいかどうか確認してください。これらの薬はNSAIDs（非ステロイド系抗炎症薬）として知られており、アスピリンの血液凝固への効果に対して相乗効果を持っています。一般的に、短期間でのアスピリンとの併用は問題ありませんが、長期間の併用はお勧めできません。あざができたり出血が起こったりした場合は服用をやめて担当医に相談してください。

## 医療従事者の皆さんへ

### リスクと推奨事項

#### 心血管の検査

HGPS の子どもは、あらゆる年齢において心臓発作や脳卒中の高いリスクを負っています。プロジェリアにおける動脈硬化性心血管疾患は、様々な血管閉塞のパターンを伴う進行性血管硬化を特徴としており、特に頭部や頸部の動脈に起こることが分かっています。単純な高血圧よりも、極端に不安定な血圧変動の方がよく見られます。安静時の両腕両足の血圧測定は特に大切です。動脈が閉塞した場合、血圧は狭窄部位の先の方で低下します。HGPS の子どものほとんどの左心室機能は正常あるいは過活動の状態ですが、エコー検査では、幼児期に始まり年齢とともに悪化する拡張障害（心臓が硬化し、血液が十分に満たされない状態）という結果が出るのがよくあります。僧帽弁や大動脈弁の閉塞を伴う石灰化は、小児期後期によく起こるもので、心室肥大や心房拡大、弁閉鎖不全を伴い、最終的には左心不全となってしまう。

心血管疾患とすでに診断されているかどうかにかかわらず、すべてのプロジェリアの子どもたちにとって年1回の検査は心臓の健康状態を調べるためには非常に重要なものです。すべてのHGPSの患者が受けるべき検査を以下にあげています。

- ・心臓病専門医による診察と身体検査。その際、脈の状態や適切なサイズのBPカフを用いた四肢の手動血圧も計測してください。
- ・心エコー検査。左室流出路や石灰化の有無、弁の圧勾配、組織ドップラー、そして両心室の大きさや機能の解剖学的評価。
- ・12誘導心電図検査。心房拡大や心室肥大、虚血、ST-T波の変化、伝導異常に注意してください。

・頸動脈エコー＊利用可能な場合

・脈波速度＊利用可能な場合

＊一部の施設では頸動脈エコーが利用可能ですが、小児科の患者にはまだ日常的には実施されていません。子どもに対して日常的には行われていない検査の利用について詳しく知りたい方は、このハンドブックの参照ページを見てください。プロジェリアの心血管疾患や検査に関する出版物が載っています。

頸動脈-大腿脈派速度も一部の施設で利用可能ですが、通常は成人向けの特別な検査です。

#### 心血管疾患の治療

動脈閉塞の危険性がある成人および子どもの研究によると、脳卒中と心臓発作の予防に低用量アスピリン療法が有効と報告されています。心血管疾患の症状や脂質異常が明白に現われているかにかかわらず、HGPSのあらゆる年齢の子どもたちへの低用量アスピリンの処方を検討すべきでしょう。低用量アスピリンは、血小板凝集を抑制することによって、一過性脳虚血発作（TIA s）や脳卒中、冠不全を含む血栓症の予防に役立ちます。アスピリンの投与量は患者の体重によって異なり、通常1kgあたり2-3mgを1日に1回または2日に1回投与

します。また、利用可能な剤形（1/4、1/2、1錠 [1錠 81 mg]）や、出血斑が見られるかなどによっても投与量は加減されます。血小板は、病気や熱などに伴うストレスで「粘着性」（凝血塊を形成する可能性が高くなる）が高くなります。これらはあくまでガイドラインであって、個人のアスピリン投与量は臨床経過に基づいて調整していきます。

子どもに高血圧や TIA、脳卒中、発作、狭心症、労作性呼吸困難、心不全を含めた血管不全の徴候や症状が見られたり、心電図やエコー図で異常が見つかったりした場合は、高いレベルの医療介入が必要かもしれません。活動すると悪化し、安静にすると落ち着く症状には注意を払うべきです。降圧薬や心不全薬、抗凝固薬、その他の薬が処方されます。薬はすべて体重に応じて投与し、付随する毒性（副作用）や効能に応じて慎重に調整する必要があります。HGPS 患者に対しては細心の注意を払って外科の医療介入が検討されますが、最近では、弁疾患にはカテーテルを使った心臓インターベンション治療が採用されてきています。HGPS 患者に対するこのようなタイプの心臓インターベンションの短期的および長期的な有用性についてはまだ明らかにされていないため、医師はそれぞれの患者にとってのリスクや期待できる利点について考慮する必要があります。

### ＜アスピリン使用時の注意点

アスピリンによって胃に不快感を覚えることはめったにありません。過度の出血やあざが見られた場合は、アスピリン療法を中止して医師に相談してください。

### ＜ライ症候群

15 歳未満の子どもの水痘（水疱瘡）感染時のアスピリン使用は、稀に脳症を伴う脂肪肝（ライ症候群）につながる場合があります。HGPS 患者には高い心血管疾患のリスクがあるため、低用量アスピリン療法によって期待できる利点と比較すると、ライ症候群にかかるリスクは、非常に小さいものです。

## 6章. 脳/神経/脳梗塞

脳梗塞と TIA（一過性脳虚血）

脳梗塞の予防：アスピリン

頭痛

けいれん

画像推奨

鎮静

特別な状況：旅行、脱水



プロジェクトリアにとって、水分補給は 脳や心臓への血流が少なくならないようする為に、とても重要です。長期間の旅行のとき、特に飛行機内では、お子さんに、いつもより余分に水分をとらせるよう心がけましょう。

### プロジェクトリアにおける神経・血管系の病気の概要

脳血管の梗塞は、プロジェクトリアに起こりやすい症状です。狭い血管は酸素を含んだ血液を脳組織に送ることができず、脳梗塞を生じます。小児では、脳梗塞で死に至ることは通常ありませんが、医療や運動面などで、生活の変更を余儀なくされる重篤な障害を生じることがあります。TIA（一過性脳虚血）は、“小さな梗塞”のようなもので、症状も一過性です。

### ご家族の方へ

#### リスクと推奨事項

#### 脳梗塞と TIAs（一過性脳虚血）

脳梗塞と TIAs（一過性脳虚血）は、プロジェクトリアに生じやすいリスクがあります。

脳梗塞と TIA（一過性脳虚血）の徴候や症状は、腕、足、体の半身の筋力低下や会話の困難さ、視野の欠損や錯乱です。もし、あなたのお子さん、プロジェクトリア児が脳梗塞と TIA（一過性脳虚血）の徴候を認めたら、救急車をよび、プロジェクトリア児をすぐに救急外来を受診させて下さい。脳の CT や MRI 検査を勧めます。これらの検査は、血流障害による脳障害を明らかにしてくれます。

#### 梗塞予防のアスピリン

プロジェクトリアの子どもの主治医または神経科医は、脳梗塞を予防するために、低用量のアスピリン内服を勧めます。アスピリンの内服開始やアスピリンと他の薬を併せて内服する際は、医療チームまたは神経科医に必ず相談し、適切な指示を受けて下さい。

これらの薬剤やガイドラインの多くは小児用に確立されておらず、注意深い評価とモニタリングが必要です。低用量アスピリン内服を開始すると、頭痛や体

の痛みするとき、イブプロフェンやナイキサン（ナプロキセン）等の抗炎症薬と一緒に内服してもいいのかご家族は心配されます。これら NSAIDs（非ステロイド系抗炎症剤）は、血液凝固におけるアスピリンの効用を過剰にします。通常、低用量アスピリンと短期間の NSAIDs（非ステロイド系抗炎症剤）併用は、可能ですが、長期間の併用はお勧めしません。打撲や出血した際は、NSAIDs（非ステロイド系抗炎症剤）は中止し、お子さんの主治医に相談しましょう。疼痛時のアセトアミノフェンは、低用量アスピリン内服時でも可能です。

## 頭痛

頭痛はプロジェリアの子どもたちにしばしば生じます。頭痛は一回だけのこともあります。繰り返すこともあります。頭痛は局所的（一か所）または、頭や顔の複数か所の痛みを訴えることもあるでしょう。子どもによっては、特定の食べ物、飲み物、睡眠不足や空腹時がきっかけとなり、頭痛が生じます。多くみられる食べ物と飲み物は、チョコレート、チーズ、ナッツ、貝、中華料理（通常、グルタミン酸ナトリウム添加）、砂糖、カフェイン、アルコールです。頭痛が生じたら、静かで暗い部屋で、水分をとり、アセトアミノフェンを内服し、休むと楽になるでしょう。ひどい頭痛が良くならない場合は、医療機関を受診しましょう。

## けいれん

けいれんは、脳の電気信号システムの短時間の一過性の障害です。最も認識しやすいけいれんは、体の振るえや意識喪失するものです。

意識、筋肉のコントロールや知覚まで影響を及ぼすけいれんもありますが、症状はあまり明かではありません。

けいれんの様子をみたご家族に、けいれんの生じた時間帯、けいれんの持続時間、からだの部位、精神状態をけいれん前後に直ちに記録するよう、よく依頼しておきましょう。これらの情報はけいれんの型（タイプ）を診断することに大変役立ちます。

医師は、小さな電極を頭部につけて、脳波を記録する検査、脳波検査（EEG）を勧めるかもしれません。脳波は、脳の電気活動の変化を示します。正常脳波はけいれんの診断を除外するものではなく、けいれんの評価のために更にいくつかモニター検査が必要となるかもしれません。脳波に異常を認めた場合は、今後のけいれんの予防のための薬の必要性や薬の選択に有用な情報となります。

TIA または梗塞後に、けいれんを生じるお子さんもいます。あなた自身が恐く感じるかもしれませんが、落ち着いて、けいれんが止まるまで、お子さんと一緒にいることが大切です。けいれんがいつ始まったか、いつ止まったか、体のどの部分がけいれんしていたのか、よく観察してください。もし、お子さんが座っていたり、立っている場合は、頭が後ろに倒れないよう、ゆっくり、床におろし、横にさせます。

お子さんの口を開けたり、歯に何かを挟ませたりしないことが重要です。また、けいれんを止めようとしたり、体を揺さぶったりしないでください。

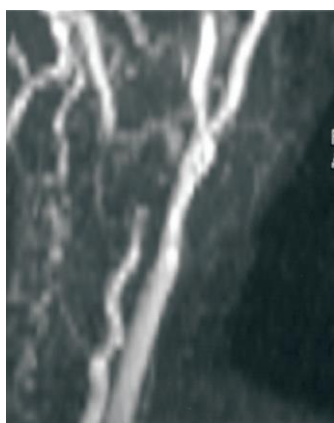
けいれん中は、腸や膀胱の機能がうまく動いていません。けいれん後は、ぐっ

たり疲れた様子、頭痛や痛みがあるかもしれません。けいれんが長く続く（5分以上）、皮膚の色が変わる、呼吸が困難になった場合、救急車を呼ぶか医師に連絡しましょう。

けいれん後は、子どもは通常、眠っています。初めてのけいれんや、10～15分経ても、お子さんが目覚めない場合、他に心配なことが生じたら、医師に連絡してください。

## 医療従事者の皆さんへ

### リスクと推奨事項



MRI:5歳 頸部頸動脈1枝が完全に血流が途絶している。

### 脳梗塞と TIAs（一過性脳虚血）

脳梗塞と脳血管障害は、プロジェリアの子どもたちの罹患率と死亡率の最も多い原因の1つです。これらは、主に、血栓塞栓によります。文献上、最も早い脳梗塞は4才です。けいれんが、脳血管障害の前に生じることもあります。

脳梗塞になりやすい手がかりを探そうとして、プロジェリアの子どもたちで頭部と頸部の血管にどのような変化が経時的に認められるか研究されています。

最もよく見られる所見は内頸動脈の狭窄化です。狭窄化により、血流は遅くなり、集塊は病巣となる血栓を形成します。血流減少の代償として、脳循環は側副路血管で狭窄血管領域の脳に酸素供給を行います。

しかし、正常血管に比し、新生血管は細く脆弱です。また、

また、血圧や脱水に容易に虚脱します。

プロジェリア子どもにおいて、脳血管系障害の最初の症状は、梗塞または一過性虚血発作です。梗塞発作からの神経学的症状が出現するころには、MRIでは、陳旧性のいわゆる潜在性の梗塞（サイレント梗塞）が認められます。

脳領域で生じた潜在性の梗塞は、ほとんど無症状ですが、梗塞が頻回に生じると、永久性の症状を呈する可能性があります。梗塞によりあらたな症状が生じた場合、血圧のコントロールは重要です。

広範囲の梗塞の場合は、子どもの状態が安定するまで、ICUでの管理が必要となります。抗凝固剤投与など治療を検討します。

### 予防のためのアスピリン治療

抗血小板薬（アスピリン等）の類縁薬物は、特に狭小血管や閉塞血管の領域に生じる梗塞予防のためにしばしば投与されます。低用量アスピリンは、一過性脳虚血（TIAs）、脳梗塞、血小板凝固阻害による冠動脈不全などの血栓障害の予防にも有用です。アスピリンの用量は患者の体重により、概して2-3mg/kg/day 1日1回または隔日投与です。用量は薬剤の剤形により調節します。（米国では



1錠81mgが標準剤型です)、打撲や出血などの状態により調節します。

### 頭痛

頭痛はしばしばプロジェリアの子どもたちに生じます。1回限りのこともあれば、または繰り返し生じることがあります。

これは、おそらく少なくとも何らかの血管の変化に起因するものです。頭痛は、孤発または再発性、1カ所の限局性または頭、顔などの複数箇所が生じます。頭痛の発症機構は完全には明らかにされていません。

### けいれん

プロジェリアの神経学的機能は正常です。けいれんは脳血管疾患が原因となり、時々生じます。けいれん発作を評価し、小児患者に対する通常のガイドラインに従って治療を行います。

### 画像診断の推奨

プロジェリア子どもたちでは、脳や頸部の主要な動脈の狭窄や梗塞の有無確認するため、脳の共鳴イメージング(MRI)、およびのMR血管造影(MRA)を毎年実施することをお勧めします。プロジェリアの子どもでは、梗塞は、しばしば、臨床的にはサイレントであり、梗塞の存在は予期できません。頸部のMRAは脳へ血液を供給する主要な4つ血管の狭窄または閉塞を検出し、また、あらたに形成された側副血管も特定できる可能性があります。さらに、脳のMRAは動脈の狭窄化と血流の代替経路として、脳の表面に沿った形成された小さな異常な血管も認める可能性があります。狭窄血管または側副血管の同定などの結果は、プロジェリアの子どもにとって、毎日のアスピリン投与と適切な水分補給への注意喚起などの有益な情報となります。

### 鎮静

画像検査を受けるために、多くの幼児は鎮静を必要とします。プロジェリアの子どもは、心血管または血圧異常を有しており、鎮静または麻酔の際は特別な注意が必要です計画されている鎮静の前には、麻酔科医や集中治療医などの有資格者による体液と血圧の管理の評価をお勧めします。その他の情報については、第8章 気道管理/麻酔の推奨事項をご参照下さい。

### 特別な状況：旅行、水分補給

神経症状は、しばしば、過呼吸(過換気)、血圧の低下、脱水などによって、突然に発症します。これらの理由から、子供たちには、常に、十分な水分補給されていることが非常に重要です。特に、体調が悪いときや旅行中は、極めて重要です。旅行を計画している場合、旅行の24-48時間前から、水分摂取を増やすべきです。大まかな見積もりとして、目標1.5リットル辺りで、最小の指標は1日約1リットル必要です。

## 7章. 救急医療/救命処置

### 深刻な医学的緊急事態 その他のこと



血管確保はプロジェリア小児患者では困難なことが多いです。末梢静脈は大きく見えるのに注射針で刺してみると硬くて血管に入りにくいです。

### 救急医療/救命処置についてのまとめ

- ・ プロジェリア小児患者の救急医療として成人でよくみられるような胸痛（狭心症発作）や心臓発作また脳血管障害があります。
- ・ しかし、プロジェリアの子どもでもふつうの小児と同様に骨折や頭部外傷、皮膚裂傷のような事態もよく見られます。

### ご家族の方へ

#### リスクと推奨事項

- ・ 多くのプロジェリア小児患者がほんの小さな受傷（特に頭部外傷）にもかかわらずあとで出血斑が長く続くという経験をしています。
- ・ 本症の子どもは皮下脂肪が少ないので医療従事者は静脈から採血したり、血管にカテーテルを留置することを大変困難に感じます。
- ・ 心臓虚血発作や脳血管障害の兆候や症状を知っておくとあなたのお子さんが本当の緊急事態になっているかを見極めるのに役立ちます。
- ・ 心臓発作：絞り上げられるような胸痛と圧迫感が特徴で、痛みが腕や顎の方へ広がる、また、頻回呼吸になり軽い頭痛が起こります。
- ・ 脳血管障害（脳卒中）：突然、顔・上肢・下肢の感覚麻痺や脱力が起こります、また発語障害（言葉が出ない、ろれつが回らない）や原因不明の激しい頭痛がみられます。

### 医療従事者の皆さんへ

#### リスクと推奨事項

#### 深刻な医学的緊急事態

プロジェリアの小児は成人でよくみられる狭心症、不整脈、心筋梗塞、一過性脳虚血発作 TIA、や脳卒中をおこす可能性があります。本症の子どもが胸痛または胸部圧迫感を訴えたらまず虚血性心疾患を考えてください。治療は大体支持療法になります。酸素吸入を行い、もし体液欠乏があれば注意深く輸液を行ってください。もしその子どもがアスピリンの予防内服をしていなければ小児用アスピリン半錠（40.5mg）か、1錠（81mg）を嚙ん

で飲み込ませてください。一般にニトログリセリン製剤は血圧を急激に下げるため脳卒中を誘発する危険があるので避けてください。痛みや不安は多呼吸をおこし、心筋の酸素需要を増やすので和らげる必要があります。もし不整脈が起こったら PALS のアルゴリズムに沿って治療を進めてください。

プロジェリアの脳血管障害は重症になり得ます。けいれん発作、重症の頭痛の既往、または半身脱力は TIA または小さな脳卒中を意味していることがあります。脳卒中の症状が出た多くの子どもで MRI 検査を行うと症状はなかった過去の脳血管障害の所見が発見されます。TIA や脳卒中が疑われるとき酸素吸入させたり、脱水があれば輸液をするなど支持的療法を行います。もし子どもが高血圧を示しても急激な血圧降下は脳虚血を一層悪化させるので避けてください。けいれんに対する治療は一般的小児の治療と同じです。

### その他に考慮すべきこと

小児プロジェリアの救急医療について考慮すべきことは以下の通りです。

- ・血管確保：末梢静脈は大きく見えますが皮下脂肪が少ないために血管は弾力を欠き、血管確保は見かけよりずっと困難です。

- ・外傷：プロジェリア症の小児はたいていほんの小さな外傷でも紫斑が長く続くことを経験しています。大きな頭部皮下血種は特にアスピリンの予防内服をしている子どもによく起こります。それより頻度は低いですが、軽微な頭部外傷のあとでも硬膜下血腫を発症する危険があります。

- ・関節症状：関節痛は、特に股関節と膝関節ですが、プロジェリアの子どもではよくある訴えです。ほとんどの関節症状は市販薬で対応できますが、症状が強ければ股関節の亜脱臼や脱臼の可能性もありますので整形外科医の診察を受けてください。しつこく続く股関節痛は大腿骨頭壊死 (AVN) のことがあるので 13 章 骨/整形外科を参考にしてください。

## 8 章. 気道管理/麻酔

### プロジェリア小児の気道の特殊性 気道管理 麻酔と鎮静法



プロジェリアの小児は鎮静や麻酔を導入するとき困難な状況に陥りやすいです。それは気道が狭いということと心臓発作をおこす危険があるためです。あなたの子どもが外科手術を受けることになったら特別な配慮が必要になります。

### ご家族の方へ

#### リスクと推奨事項

- ・プロジェリアの小児は口や顎が小さいため外科手術や処置のために麻酔や鎮静を行う際には特別な配慮が必要になります。
- ・心配なことがあれば担当の麻酔科医、もしくはお子様の主治医と相談してください。
- ・このプロジェリアのハンドブックの本章を医療チームと共有してください。

### 医療従事者の皆さんへ

#### リスクと推奨事項

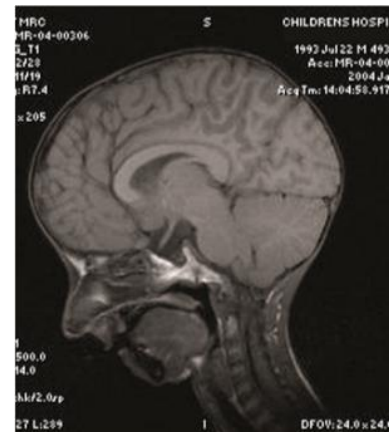
#### プロジェリアの子どもの呼吸の特殊性

子どもの診断、処置、また外科手術を目的に行う麻酔は経験を重ね、鎮静法や全身麻酔法の安全性が高まってきました。

しかし、プロジェリアの子どもは鎮静や麻酔に実施中に、特に気道の解剖学的理由による困難さと心血管系の事故の発生率という点で一般小児に比べてリスクが高いのも事実です。経験豊富な小児麻酔科医でもプロジェリア症の子どもを担当したことがないかも知れません。それでこの章では本症における麻酔と気道確保について考慮すべきことをお示しします。

プロジェリアの小児の気道の典型的な特徴は以下の通りです。

- ・ 下顎形成不全
- ・ 小顎症/下顎後退症
- ・ 大きく開かない口
- ・ 歯牙形成異常（遅発萌出、過剰歯）
- ・ 高口蓋
- ・ 頸部と側頭下顎関節の硬直
- ・ 骨格筋の拘縮と頸部可動域制限
- ・ 少ない皮下脂肪
- ・ 狭い鼻と小さい鼻孔



プロジェリアの下顎後退症：器具や挿管チューブは年齢や体格で予想されるサイズよりも小さいものを準備してください

### 気道管理

プロジェリア症の身体的特徴は患者の頭部位置決め、換気マスク密閉、および喉頭展開の視野確保を難しくします。従って、臨床医はラリンジアルマスクや気管支ファイバースコープを含め、困難な気道確保を行うときに用いられる器具を準備する必要があります。喉頭鏡を用いても視野が確保できず挿管できない子どもに対しては気管支ファイバーによる挿管を行います。多くの診断的検査や小手術ではもし気管内挿管なしに実施可能ならバグマスク換気か、ラリンジアルマスクの使用を検討します。しかし処置のために安全な気道確保なしに行う鎮静は気道管理の専門医によって慎重になされなければ鎮静薬投与により気道閉塞に至るリスクがあります。経鼻挿管は鼻孔が狭いことに加えて声門の角度が異常なため困難を極めます。プロジェリアの小児は同年齢の子どもに比べ小さいです。それで気道装着の器具サイズは年齢に基づいて選ぶのではなく身長に基づいて選んだ方が正確となります。さらに強調すべきことは無毛症および皮下脂肪の不足により低体温をきたすリスクがあります。

### 麻酔および鎮静法

鎮静や麻酔をかけている担当医師はプロジェリアの特徴である心血管疾患や脳血管障害について理解していなければなりません。プロジェリアの幼児のほとんどは正常な心電図および心超音波所見を呈します。疾患の進行に伴い高血圧、左心室肥大、および僧帽弁または大動脈弁の異常をきたす可能性があります。残念なことにストレステストなどは術中の合併症の予知に役に立たないようです。プロジェリアの冠状動脈や脳血管の異常は体液欠乏や低還流状態になると血管の弾力性を失わせ、虚血性の心疾患、脳疾患のリスクを上昇させます。予定された手術の前後には十分な水分補給し体液を維持することが重要で、心筋の酸素需要を増大させたり、低血圧をきたすような薬物治療や麻酔薬の使用を控えなければなりません。多くのプロジェリアの子どもはアスピリン予防内服を行っていますが、術前に服薬を中止するリスクとベネフィットを担当の外科医、循環器科医、神経科医と話し合うべきです。

## 10章. 聴覚／聴覚学

プロジェリアの子どもの外耳  
行動テストによる聴力検査  
聴覚機能の電気生理学を用いた客観的検査  
まとめ



プロジェリア症の小児は低音障害型伝音性難聴をきたします。一般に難聴に進行するものではありませんが、教室では正面に座ることをお勧めします。

### プロジェリアの子どもの耳と聴覚について

本章ではプロジェリアの子どもにおいてよくある聞こえの問題を、聴力検査とそれに対する実践的な対応法と合わせてお話しします。

### ご家族の方へ

#### リスクと推奨事項

- ・ 耳の形状と皮膚が余裕なく緊張しているために耳は圧力に大変敏感です。
- ・ 家族はプロジェリアの子どもが耳にいっぱい耳垢を溜めていると訴えます。あなたのお子さんの担当の医療関係者に耳垢を柔らかくする薬剤のことを尋ねてみてください。
- ・ プロジェリアの子どもにはしばしば軽度から中等度の低周波難聴がみられます。お子さんの担当の医療関係者は定期的に聴力検査を実施し、問題があれば耳鼻科専門医に紹介するでしょう。

### 医療従事者の皆さんへ

#### リスクと推奨事項

##### プロジェリアの子どもの耳

ふつうの耳は耳介と外耳道の外側1/3が柔軟な軟骨で構成されており皮下脂肪があるのでヘッドホン等の伝達器がぴったりと装着でき行動観察によりまたは電気生理学により聴力検査が可能です。ところがプロジェリアの子どもの耳は聴力検査が極めて困難な状態にあります。外耳道の軟骨が柔軟ではなく、しかも皮膚が緊張しています。その結果耳介に装着するヘッドホン（伝音性聴力試験に用いられる耳介を被う伝達器）や耳道に装着する伝達器（鼓膜聴力検査に使われるような音声発射用端子とか、伝音性聴力検査や耳音響出力のための挿入型イヤホン）に過敏です。（下図参照）触ってみると、耳介はプロジェリアではない子どもに比べると明らかに硬いです。聴力検査に携わる人は耳介に手で圧力をかけてみて圧力が不快かどうかをその子どもに尋ねた上で TDH ヘッド

ホンを耳介に被せるようにしてください。



図1. プロジェリアの子どもの右と左の耳介。外耳道の入り口のサイズが耳介に比べ大きい。



図2. プロジェリアの子どもの右と左の耳。耳道について手前の軟骨部外耳道は大きいのに奥の骨部では明らかに小さいことに注目してください。

軟骨部外耳道は、しばしば軟骨が全くないように見えるために、結果的に外耳道の直径は内側 2/3 を形成する骨部耳道よりとても大きくなっています。この軟部組織外耳道と骨部外耳道の大きさの差は外耳道にイヤホンを留置しようとする医療担当者を混乱させる可能性があります。ふつう、イヤホンまたはティンパノメトリー端子の先端は軟骨外耳道に手で装着します。この外耳道の大きさに落差があるためにティンパノメトリーと中耳筋反射検査を行うための端子先端を気密接着させることが困難となります。端子先端を骨外耳道に気密接着させる方が軟骨外耳道につなぐより容易です。骨外耳道は誰にとっても大変過敏な部位ですので、プロジェリアの子どもにとって聴力検査用の端子をそこに固定することは耐え難いかも知れません。前もって次回の検査について紹介し、イヤチップは必ずしもプロジェリアの子どもに合うような適切なサイズと硬さではないかもしれないことを説明し、患者さんに検査の手順について約束してくといいでしょう。子どもには必ずどんな検査もどんなタイミングでも検査は中止できることを保証してやれば検査の担当者は彼らの信頼を得られ、しかも少しの不快なら我慢しようという気持ちになります。

プロジェリアの子どもでは耳垢の充満は困った問題であるとしばしば家族から相談を受けます。耳垢はしばしば非常に乾燥しており骨部と軟骨部の境い目の外耳道壁に付着しています。プロジェリアの子どもは定期的に耳垢が耳道を詰めていないか診てもらい、もし医師の勧めがあれば薬液（ミネラルオイルや過酸化水素水のような）を使って医師が手作業で耳垢を除去しやすいように診察前に耳垢を柔らかくしてください。問題の程度や深刻さに応じて受診回数は年 1 回より多くなります。

### 聴力評価のための行動観察テスト

純音聴力閾値を行動観察で実施するのは臨床的聴力検査としては最も標準的な方法といえます。プロジェリアの子どもは認知機能としてはおおよそ年齢相応であるので彼らの言葉も年齢相応と考えてよいでしょう。その子どもの言語年齢は、純音の聴力閾値を決定するのに行動評価法が最も適切であるか、またはその子どもが行動テストで聴力を評価できるかどうかのよい指標になります。この疾患がおおよそ 18～24 か月齢で発症するとしたらプロジェリアの子どもは診断早期に条件詮索反応検査で聴力を評価することができます。この小児用の検査法はふつうに発達している 8 か月からおおよそ 30 か月齢までの子どもに有用です。2 歳から 5 歳のプロジェリアの子どもの聴力は条件反射を使った遊戯聴力検査で評価できます。子どもが 5 歳以上になったらふつうの手を挙げて合図するタイプの聴力検査を行えます。プロジェリアのほとんどのこどもは程度の差はあるものの低周波伝音難聴がみられます。図 3 は典型的なプロジェリアの子どもの聴力検査結果です。難聴は必ずしも両側性というわけではなく、たとえば両側性に難聴があったとしても左右で同じ程度というわけでもありません。しかし、プロジェリアの子どもには難聴はふつうにみられます。低音域から中音域は悪く高音域ほど正常によく聞こえます。

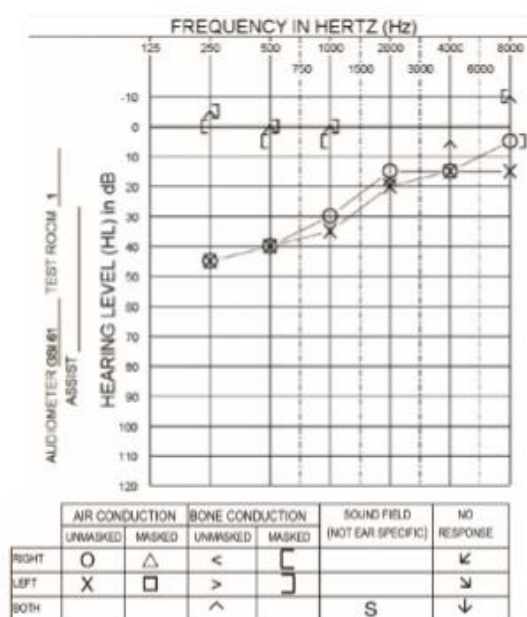


図3. 典型的なプロジェリア症の小児の聴力検査所見。軽度から中等度の低周波伝音性聴力低下

### 電気生理学を用いた客観的聴覚機能検査法

#### >ティンパノメトリー

ティンパノメトリーは大まかな中耳の機能検査です。ゴム製の先の細くなった電極端子を手で外耳道に気密接着させて装着することで実施します。気圧負荷を+200daPa から-400daPa まで変化させながら低周波（226Hz）音波を送ります。この気圧の変化はとても穏やかで数秒以内に終了します。音圧レベル耳道



に送られた低周波音波の気圧変化は多かれ少なかれ耳道に伝わる気圧が変化した結果です。耳道の物理的容積、ピーク圧、静的コンプライアンスおよび鼓膜の幅について基準となる一般データがあります。プロジェリアの多くの小児で行ったティンパノメトリーの所見は（聴力とは無関係に）本質的に正常です。異常があるとすればふつうは静的コンプライアンスが低下して、結果的に鼓膜の幅が通常より広くなるというものです。これが意味することは鼓膜および／または中耳の3個の耳小骨に付いている靭帯が「硬い」ということです。物理的耳道容積とピーク圧はふつう正常です。静的コンプライアンスが低下している数人の本症小児で小児耳鼻咽喉科医が診察を行ったところどの症例でも中耳の浸出液は認めませんでした。つまりティンパノメトリーでコンプライアンスが低下している理由は現在のところ不明です。

### ＞音響反射（アブミ骨筋反射）の閾値

中耳筋反射閾値は刺激に対して第8脳神経からオリブ上核レベルまで上行する反射弓とそこから同側または体側の第7脳神経まで下行する反射弓を統合する全体的な中耳機能評価法です。検査はティンパノメトリーと同じ電極端子を使ってほぼ同様に行われます。本検査を完璧に行うためには電極の気密固定が必要で、検査自体は2～3分以内に終了します。低周波音（226Hz）が耳道に送られ耳道の内圧は一定に保たれます。さまざまな周波数の刺激音（ふつうは500Hz、1,000Hz、および／または2,000Hz）が比較的高い強度で外耳道に送られます（正常の反射閾値は8,590Hzです）。中耳の筋反射を引き起こすのに十分な刺激は耳小骨のアブミ筋を収縮させ中耳のシステムを緊張させます。この緊張はティンパノメトリーと同様に検知できます。中耳の機能不全があるときは中耳筋反射は90dB HL以上に上昇するかまたは検知できない（110dB HLの最大刺激でも反射があらわれない）ということになります。プロジェリアの子どもはティンパノメトリーの所見にかかわらず、ほぼ一様に中耳筋反射が上昇または消失しています。

### ＞耳音響放射

耳音響放射は外有毛細胞レベルまでの蝸牛の機能が正常かどうかの尺度です。これらの耳の音の放射は健康な外有毛細胞電気運動に起因すると考えられていて、通常の聴覚活動の副産物です。年齢による難聴や騒音による難聴のような感音性難聴の人は耳音響放射がありません。これらの耳の音の放射は外部からのたとえばクリック音や2～3個からなる短い純音によって誘発され、それに対する蝸牛の耳道における反応を敏感なマイクをつかって測定することができます。周囲の雑音（部屋と本人からの）極めて少ない状況でなければなりません。それからこの検査では耳道に音を生み出すためと音を記録するための変換器を中に収めたイヤホン（留置する必要があります。それは気密のために密着させる必要はないのですが、音が耳から漏れないように外耳道へちゃんと装着されていなければなりません。プロジェリアの子どもはほぼ一様に中高音域で通常の耳音響放射所見を示します。耳音響放射は中耳の機能不全があれば中耳の伝導損失によって障害される（減少または欠落する）ことが分かっています。

プロジェリアの子どもの耳音響放射所見は聴力検査所見で予想できるものです。伝音性難聴がみられるところ（この疾患の患者においては通常低音域から中音域）では耳音響放射は減少か、消失します。特に注目すべきことは伝音性難聴がこの周波数帯域に障害が広がらない限りプロジェリアの子どもの高音域（たとえば 10kHz くらい）音波の耳音響放射は一樣に正常にみられることです。プロジェリアの子どもの蝸牛機能は、加齢による難聴で洋装されるようには低下しないのだと思われます。彼らの蝸牛機能は(少なくとも 10 代の間は)正常を維持できるようです。

### ＞聴性脳幹反応（脳幹聴覚誘発反応とも呼ばれる）

聴性脳幹反応は外側毛体のレベルを通して聴性脳幹核からの音刺激によって引き起こされる遠隔部の電位を測定します。検査は一般的に行動による聴力検査を行うにはまだ幼すぎる乳幼児や重症な発達異常の子ども、または上行性の聴覚神経経路の病変（第 8 脳神経腫瘍など）が疑われる場合に聴覚閾値を推定するために使用されます。この検査は本人の受動的参加を必要とするので検査の間は睡眠（自然または鎮静薬で）していることが望ましいです。聴覚脳幹反応に使用される変換器は行動による聴力検査で使用されるものと同じであるので外耳道内に電極端子を固定する際と同様の問題がここでもあります。さらなる懸念は誘発された反応が低く（ $<5k$  オーム）そしてバランスの取れた皮膚インピーダンス（すべて  $5k$  オーム以下）を維持する 3 個または 4 個の頭皮電極を用いて遠隔部位で記録されなければならないということです。通常はマイルドな研磨剤を使用することで皮膚を薄く剥がし、死んだ上皮の細胞を取り除きます。プロジェリアの子どもの皮膚は非常に薄いのでこの検査を実施する際には皮膚を傷つけないように注意しなければなりません。

### 支援介入

低周波音の難聴があっても実際の会話の問題はほとんどありません。そのためふつう両親はプロジェリアの子どもが非常によく聞こえていると思っています。以前には診断されていなかった低音域難聴が検査によって発見されるということになります。聴覚の支援介入は通常、聴覚低下が進んでいるときに年 1 度の聴力検査か、そうでなければおそらく優先的に教室で前の席を取らせるくらいに限られます。ときに低音障害型難聴の子どもが教師の声を聞きづらいという親の申告に基づいて FM を使って声を増幅させることは子どもが周囲の音よりも教師の声を優先的に聞くのに役立つと奨められます。

たまには、プロジェリアの子どもは他人と会話できないほどの難聴を呈することもあります。この章の前半でお話ししたように外耳の解剖学的変化から個人用耳の鋳型からつくるオーダーメイドの補聴器を準備するのは困難です。補聴器用のイヤーマールド（耳の鋳型）をつくる過程では外耳道の奥の紐の上に綿の塊を置き、2 種のシリコンを混ぜ合わせ、このシリコンを外耳道と耳に注入する必要がありますが、2-3 分で固まりこれを「イヤーマールド型」と呼びます。綿の塊を深いところに置くことはふつうの耳の構造をもっている人にとっても非常に不快であるのでプロジェリアの子どもにとってはもっと不快であること

は容易に想像できます。「イヤーマールド型」を取るときの不快感を少しでも減らすアプローチとしてシリコンを注入する前に水をベースにした潤滑剤またはミネラルオイルで綿の塊と外耳道を潤滑することです。難聴の種類が伝導性であるので中程度より重症の蝸牛性（つまり感音性）難聴に比べると音の明瞭さが失われないため補聴器を使用することは大変良好な結果につながります。

### まとめ

プロジェリアの子どもの難聴について通常は軽度ですが中等度から高度になることがあります。この難聴の病態生理は現在まで明らかではありません。比較的正常な聴覚閾値を持つひどく異常なティンパノメトリーを示す子どもがいる一方で正常なティンパノメトリー所見を示すのにひどい聴覚障害を呈する子どももいます。この伝音性難聴は耳垢や中耳の浸出液がない場合でも存在します。中耳筋反射は上昇しているか、あるいは欠落しているかのどちらかです。耳音響放射はその周波数帯（中～高周波）での伝音性聴力が正常か、またはほぼ正常な所見を示す限り正常です。その場合、異常の部位は中耳系における何らかの機能不全であり、耳の感染症や中耳の浸出液とは関係がないようです。この機能不全はシステムの硬直化、やがて中耳の音響伝達の喪失をもたらします。必要に応じて聴覚学的介入はプロジェリアの子どものがよく聞こえるために役立ちます。介入としては、補助的な聴取装置（FM システムなど）や補聴器があります。

## 9章. 目のケア／眼科学

### プロジェリアの眼について概要 家族へのリスクと推奨 目のケア専門家への推奨

目を少し開いたまま眠ると「ドライアイ」が発生することがあります。目を湿らせておくと乾燥性角膜炎の発症が減少します。



### プロジェリア症の目に関するまとめ

プロジェリア症の多くの子どもは以下の目の問題を抱えています：

- ・眠っているとき目が少し開く、これは皮膚が余裕がなく緊張していることと皮下脂肪が少ないためと考えられています。
- ・涙がよく流れる、これは皮膚が緊張して脂肪が少ないために動きが制限された眼球が「ドライアイ」に反応しておこると考えられています。
- ・眉毛や睫毛が少ないためホコリやその他の刺激物から目を守る力が減っています。
- ・光に対する過剰な感受性があり日光や明るい場所を嫌悪する、羞明があります。

### ご家族の方へ

#### リスクと推奨

プロジェリア症と診断されたらすぐ眼科で目の検査を受けてください。その後は毎年受診してください。もし異常が見つかったときは年に1度以上の受診が必要になります。メガネが必要になる子どもが多いです。それはたいてい遠視のためです。なぜ遠視のお子さんが多いかは分かっていません。熟練した眼科医の定期的な目の検査を子どもの健康管理プランに組み込んでください。そして目に関して疑問や問題が生じたらいつでも受診することが重要です。

#### ドライアイについて

ドライアイは乾燥性角膜炎や角膜の感染症のリスクを高めます。角膜炎は目のにごりとして認められ初期はとても微小ですが、時間の経過で大きくなりついには失明に至ることもあります。これは深刻な事態で眼科医による緊急の対応が必要です。角膜炎のリスクを減らすために目を湿潤させてさせておきましょう。

以下に眼科医が勧める方法をいくつかお示しします。

- ・人工涙液を日に数回点眼する。人工涙の点眼液はふつうの薬局で購入できます。しかし、人工涙を1日に4回以上使用する場合は防腐剤をふくまない点眼液を使用すべきです。防腐剤を含まない人工涙の点眼液は個々の包装がされて

おり開封後は1日以内に処分する必要があります。

- ・夜間はまぶたが開くので眼軟膏を塗って目を乾燥から保護します。
- ・夜間には皮膚用のテープでまぶたをやさしく閉じることもできます。

## 羞明

プロジェリア症のほとんどの子どもは羞明の症状が軽いので特別な治療が必要というわけではありません。もし必要ならサングラス、眼鏡に着脱可能なクリップ式のサングラス、または明るいところでサングラスに変わる調光レンズを使うことで対応できます。

## 医療従事者の皆さんへ

### リスクと推奨事項

#### 典型的な眼科所見

- ・軽度から中等度の遠視
- ・調節不全
- ・眼窩脂肪が足りないため浅い眼窩になること
- ・まつげがない
- ・睫毛・眉毛脱落症
- ・兔眼症
- ・暴露性角膜障害
- ・翼状片

プロジェリアのほとんどの患者は暴露性角膜障害に起因する眼表面疾患を有しています。その症状は羞明、不快感、視力低下です。眼表面疾患に対してサングラス、人工涙点眼液、夜間のテープによる眼瞼閉鎖、それから涙点プラグを使うなどしてしっかり管理することをお勧めします。人工涙による眼の表面潤滑をお勧めします。プロジェリアの患者に臍帯血血清の点眼が大変有益だったという報告があります。しかし、これはアメリカ合衆国を含め世界の多くの地域では市販されていません。重症の角膜障害の場合には一時的な瞼板縫合術や強膜レンズの使用を検討してください。眼表面疾患の外科的治療は麻酔が必要となりますからその適応はメリットとリスクを十分考慮しなければなりません。プロジェリアの大部分の患者は軽度から中等度の遠視で、かつ調節機能低下がみられます。近点視力と動的網膜鏡検査の評価もお勧めします。もし機能低下があれば屈折異常と遠近調節のための眼鏡が処方されます。プロジェリアの患者が一般の人同様に加齢性緑内障、白内障、もしくは網膜色素変性症を発症するかは不明です。プロジェリアと診断されたらすぐ目の総合評価のために眼科受診をし、その後もぜひ年に1回は受診してください。もし角膜障害が認められれば受診回数は増えます。



図1. 眉毛の欠如がみられます。

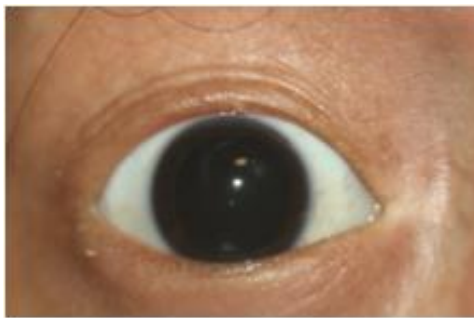


図2. 睫毛・眉毛脱落症。上眼瞼で著しい。



図3. 乾燥性角膜障害で下側の角膜瘢痕。



図4. 視力障害をきたす重度の翼状片。

## 11 章. 口腔ケア/歯科



乳児の萌出の遅れはプロジェリアではよくみられます。永久歯はやがては乳歯の後に萌出しますが何本かは結局萌出しないままになります。

### まとめ

どんな子どもでも良好な口腔内の衛生を保つことは重要ですが、プロジェリア症の子どもでは歯の病気の危険が高いため特に重要です。

### ご家族の方へ

#### リスクと推奨事項

プロジェリア症の子どもによくみられる歯に関する特徴的所見が数多くあります。:

- ・歯が混み合って生えている
- ・乳歯および永久歯の萌出の遅れおよび／または萌出不全
- ・永久歯のための不十分なスペース
- ・歯周病
- ・う歯の高い発症率
- ・小さい、未発達のおご
- ・乳歯の摩耗

あなたのお子さんにとって早い時期からかかりつけ歯科医をもつことが重要です。1歳までに、またはお子さんの最初の歯が萌出するときまでにかかりつけの歯科医、できたら小児歯科医を見つけてください。お子さんは歯科疾患のリスクが高いため定期的な診察、清掃、フッ素塗布のために、また歯科医が注意を要する歯科の問題を見つけたときはより頻繁に、少なくとも年に2回は受診してください。これは頻回の口腔内健康のチェックをもらえるだけでなくお子さんがリラックスして歯科受診できることに役立つでしょう。

### 医療従事者の皆さんへ

#### リスクと推奨事項

> プロジェリア症の典型的な歯科的所見

- ・混み合った歯の萌出
- ・不正咬合
- ・歯の異所性萌出

- ・乳歯と永久歯の萌出の遅延および／または不全
- ・永久歯萌出のためのスペース不足
- ・歯のサイズと歯列の長さの不一致
- ・永久臼歯が下顎枝に萌出している
- ・歯肉炎と歯周炎
- ・部分的な歯肉の縮小
- ・齲歯の高率な発生
- ・乳歯の摩耗
- ・歯牙の低形成
- ・永久歯、特に第 2 臼歯の欠如
- ・舌小帯短縮症
- ・偽性口蓋裂

#### > プロジェリア症での頭蓋顔面所見

- ・脱毛症
- ・目立つ頭皮静脈
- ・口囲のチアノーゼ
- ・凸状の形
- ・動きの制限
- ・低形成の上顎と下顎
- ・小顎症
- ・上顎と下顎の後退症
- ・クラス II の骨格性不正咬合

#### > 考慮すべきこと

- ・歯科の早期受診
- ・頻回の歯科受診: 6 か月毎の診察、予防とフッ素塗布のための受診
- ・可能であれば 1 歳までか、もしくは最初の歯の萌出から 6 か月以内にかかりつけ歯科医を持つ。

#### > 両親を教育することの重要性

- ・高率な齲歯の罹患率
- ・口腔衛生の実施に関する教育
- ・齲歯の病因に関する教育
- ・齲歯の予防に関する教育
- ・齲歯をつくる飲み物の入りの啜るタイプのコップやボトルの使用を控える
- ・食事と食事の間や夜間には飲み物は水だけにして歯の問題の原因になるようなジュースなどの飲み物は止めさせる
- ・歯が萌出したら早速フッ素入りの歯磨き剤を使ったブラッシングを始める
- ・早期からのフッ素入り歯磨き剤や含嗽剤の使用と歯科でのフッ素塗布
- ・閉塞性睡眠時無呼吸は小顎症や下顎後退症のために発症リスクが増える



> 歯科的矯正に関して考慮すべきこと

- ・混み合って歯が萌出していることと萌出障害があることのために抜歯を余儀なくされることがあります。乳歯の後から永久歯が異所性に萌出してきたとき乳歯を抜くと後から萌出してきた永久歯が正規の場所へ動いてくることがあります。(章末 11.5.ページ、典型的な歯の所見の写真をみてください)
- ・歯周病にかかりやすいことと開口の制限があることで従来の歯列矯正療法は禁忌です。

> 抜歯

- ・ビスフォスフォネート製剤を使用して薬剤誘発性顎骨壊死症が発生したとの報告は本症の患者さんにはありませんが、抜歯のリスクとベネフィットを検討するにはこのことは考慮すべきことと思われます。
- ・脳卒中予防のための低用量アスピリン内服は止血に影響があります。一時的にアスピリン内服を中止するか、止血のための局所的対策(縫合/止血剤)を使用するか、両者のリスクとベネフィットを比較検討する必要があります。

> 典型的な歯科所見



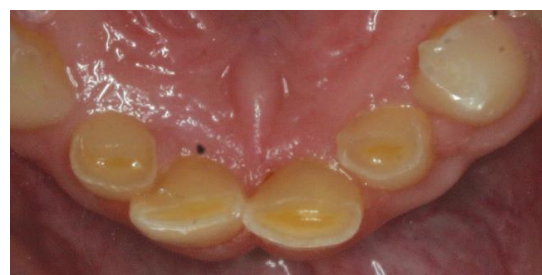
混み合って萌出した歯と歯肉退縮領域  
(矢印参照)



齲歯



混み合って異所性に萌出した永久歯



すり減った乳歯



乳歯の中心切歯の摩耗および下顎切歯の異所性萌出



偽性口蓋裂



舌小帯短縮症

## 12章. 皮膚／皮膚科学

### プロジェリア症の一般皮膚所見 髪と爪



腹部または下肢の小さく柔らかい皮膚の盛り上がりはとまどきプロジェリアの最初の兆候となることがあります。

### ご家族の方へ

#### リスクと推奨事項

- ・皮膚の変化は親が自分の子どもが医学的問題を抱えているかも知れないと気付く最初の症状です。その皮膚の変化は伸展性のない、緊張してぴんと張った皮膚だったり、黒い斑点のようなものだったり、あるいは腹部や下肢の皮膚の柔らかい盛り上がりのようなものかも知れません。
- ・皮膚は乾燥してかゆみが出てきます。刺激の少ないやさしい石鹸やクリームがお勧めです。
- ・プロジェリアのすべてのお子さんは髪が脱落します。
- ・爪が乾いてひびが入ったり割れたりすることがあります。陥入爪には気を付けてください。感染をおこす可能性があるからです。
- ・皮膚の石灰化が見られることがあり、かゆみが出たり、感染を起こしたりします。食事性にカルシウムを摂取することは重要ですが、長期に渡ってカルシウムのサプリメントを服用することはお勧めしません。
- ・子どもの皮膚や脱毛について心配なときは皮膚科を受診してください。

### 医療従事者の皆さんへ

#### リスクと推奨事項

##### プロジェリア症の一般的な皮膚所見

皮膚の変化はプロジェリアの子どもにとって何か問題があることを示す最初の所見のことがあります。皮膚の異常はときには出生時に見られることもありますがふつうは出生後1年以内に気が付かれることが多いです。皮膚がぴんと張ってくるので動きにくくなってきます。皮膚の緊張は一部のお子さんにはほぼみられないこともあれば、重症なために胸部の呼吸運動が制限されたり胃の容量が減少したりすることもあります。

皮膚所見の重症度はさまざまで、黒い斑点が見られたり、ぴんと張った皮膚だったり、特に腹部に小さな部分（1～2 cm）の皮膚のふくらみだったりします。

皮膚は乾燥してかゆみが出てきます。刺激の少ない洗剤や市販のクリームが役に立ちます。この乾燥やかゆみの症状についてご家族で皮膚科を受診することをお勧めします。足の皮膚はふつう皮下脂肪がないために肥厚してきます。皮膚石灰沈着症はプロジェリアの小児の約5~10%にみられ、指の遠位端、かかと、体幹、上下肢、胸、そして腹部の皮膚に観察されます。X線結晶回析によると石灰沈着は骨と同様なハイドロキシアパタイトであることがわかりました。つまり、プロジェリアの子どもにはカルシウム代謝異常がありそうだということです。この所見とX線検査による骨外石灰化の所見を合わせて考慮すると本症の子どもたちには食事性のカルシウムが最も安全な摂取法で、長期のカルシウムサプリは勧められないということになります。

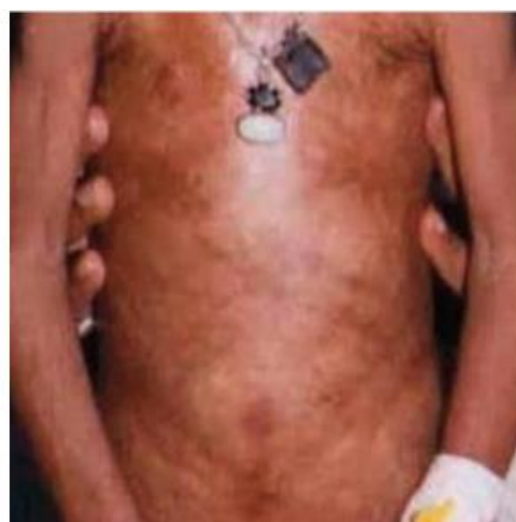
### 髪と爪

髪は出生時にはふつうに見られますが生後2年以内に徐々に抜け初めます。頭皮の脱毛のパターンはふつう後頭部か、側頭部の端の方から始まります。最後に残るのが頭頂部です。すべての成熟した髪の毛はやがて脱落し、薄くなりまばらな産毛（うぶげ）みたいな毛が残ります。眉毛は同様に生後2~3年で消失し、非常にわずかな金髪が残ります。まつげは通常残りますが薄くなることはあります。

指の爪と足の爪は最終的に異常な形状をとります。ゆっくりと成長し、ときに割れたりします。異常な爪によって運動機能などの障害がおこることはありませんが、陥入爪となることがあり、ときに感染します。このような皮膚の異常に対して予防する方法はありません。



毛髪の脱落は頭皮の端から始まります。最後に脱毛するのは頭頂部毛髪です。



この写真では腹部皮膚にぴんと張っているところと膨らんだ小さな領域が見られますがこれは足にもよく見られます。



爪の形成異常



皮膚石灰沈着症：皮膚の石灰化は外に向かって噴出し、ぶついたりこすられて刺激を受けやすく、また感染をおこしたりします。

## 13章. 骨／整形外科

### 骨の構造

#### プロジェリアの小児におけるX線所見 股関節の骨関節炎



股関節脱臼を避けるためプロジェリアの子どもは股関節を不安定にするトランポリンや弾力床の家などデコボコのある床で遊んではいけません。

### 骨／整形外科についてまとめ

プロジェリアの子どもには骨の成長と発達に伴うさまざまな問題と直面することになります。骨格の異常は出生時にもときどきすでに見られますが、多くは子どもの成長に伴って異常が大きくなります。

## ご家族の方へ

### リスクと推奨事項

#### 骨の構造

- ・プロジェリアの子どもは同年齢の子どもより骨が小さい（細い）ですが全体的骨のサイズは小さな体に対して比較的均整がとれています（つまり年齢に比し身長と体重が小さいため）。同年齢の健康な子どもと比較して骨は弱いものの体のサイズが同じ健康な子どもと比較すると骨の強さはほぼ同等で、骨折の頻度も同年齢の子どもと比較すると同じです。
- ・プロジェリアの子どもが体の大きな友達と遊ぶときは不注意によるけがを避けるためにしっかり注意は払うべきです。
- ・骨の健康を維持するためにウォーキング、ランニング、ジャンプ運動など体重負荷のかかる活動をお勧めします。
- ・特定の骨（指先、鎖骨）は脱灰が見られることがあります。また指先が球状に変形して見えることがあります。
- ・プロジェリアの子どもの顎は小さいです。（第11章口腔ケア／歯科、参照）

### あなたのお子さんの成長と骨の健康

- ・プロジェリアの子どもは同年齢の子どもに比べると骨は小さいですが骨密度（骨のカルシウム質量）は本質的に正常です。これが健康な子どもと比べて骨折率が同等である理由です。
- ・骨の健康を維持するために子どもたちが十分なビタミンDとカルシウムを食事から摂取することは重要です。プロジェリアの子どものカルシウム血中濃度

はふつう高くありません。しかしプロジェリアの子どもは骨組織の外にある軟部組織に余分なカルシウム沈着をおこす可能性があります（骨外石灰化）。したがってカルシウムは食事（食品と飲料）だけから摂取することが勧められます。1日摂取量はカルシウム元素として約1,300 mgです。医学的理由から短期のカルシウム補充は適切です。しかし長期に渡るカルシウムのサプリメントはお勧めできません。

・ビタミンDは食事からカルシウムを体に吸収するのを助けます。ビタミンDは魚や卵に含まれています。しかしビタミンDは食事で摂取するとなるとカルシウムほど簡単ではありません。プロジェリアの子どもはマルチビタミンを服薬すれば400~600IU（国際単位）のビタミンDを摂れることとなります。もし子どものビタミンD血中濃度が低いなら医師が6~8週間（2,000IU/日）処方することでしょう。ビタミンDのレベルは特に日光が当たらない北部の気候では定期的にチェックする必要があります。子どもや思春期の少年/少女は年に一度はビタミンD欠乏症ではないことを確認することが勧められています。

・低X線照射（二重エネルギーX線分析）による定期的な骨スクリーニング検査が骨密度評価に使われます。しかしプロジェリアの子どもは年齢に比べ体が小さいので骨密度の評価には年齢ではなく体のサイズが同程度の子どもと比較することが重要です。

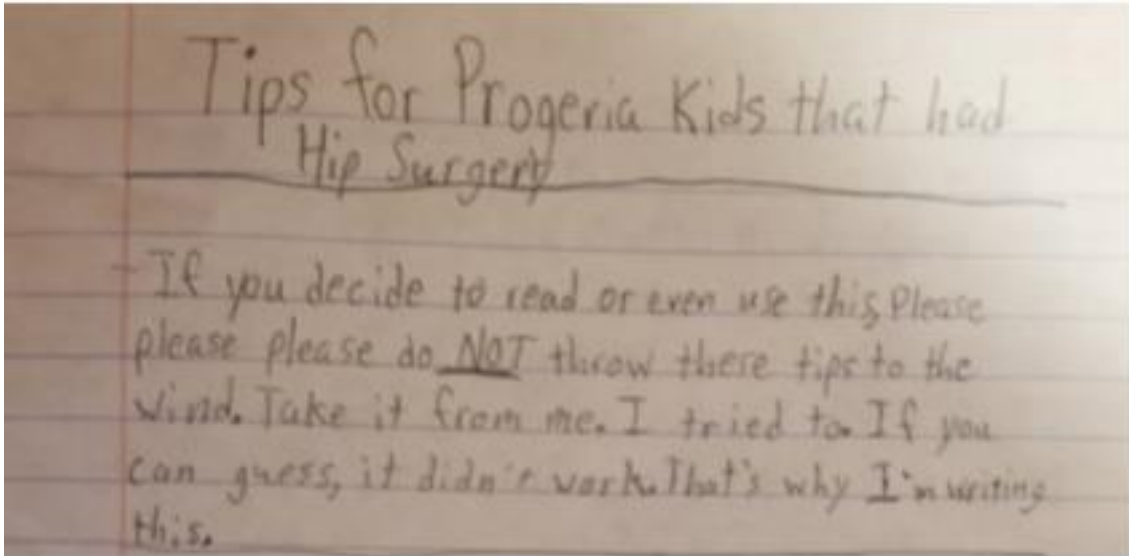
・変形性股関節症(OA)：プロジェリアの多くの子どもたちは変形性股関節症(OA)を発症します。本症の子どもたちのほとんどは最終的にはX線検査を行うと変形性股関節症がみられますが持続的で重大な痛みに進行するのは少数のみです。あなたのお子さんの医療チームは最善の治療と疼痛管理の方針を決定できるはずです。

・肩関節脱臼：プロジェリアの子どもは少数ですが主に鎖骨が短くなっているために肩関節脱臼を起こすことがあります。脱臼は痛みがひどいです。脱臼した肩はときどき自然に元の位置に戻るか、または医師が徒手整復します。一度肩関節脱臼がおこると再発する可能性が高いです。現在のところ手術治療は行われていません。

・股関節脱臼：一部のプロジェリアの子どもは年長になって股関節脱臼を発症します。これは股関節窩内の大腿骨頭の形と股関節窩の形そのものが変形するためです。痛みがひどいことがあってわざわざ病院まで行って脱臼の徒手整復術を受けることとなります。一度脱臼すると再発する傾向があって一部の人は永久的な脱臼を残すこととなります。これはランニング、ウォーキングなどの日常生活に支障をきたす可能性があります。何人かの子どもは股関節の状況を改善するために股関節手術を受けています。術後早期の予後は良好で適切な理学療法後に歩行が再開され術後に脱臼をおこすことはありませんでした。股関節脱臼の発症を最小限に抑えるにはプロジェリアの子どもはトランポリンや「バウンドハウス（エアハウス）」、またはその他の床がデコボコしているようなところでは股関節の不安定化を助長する可能性があるため遊んではいけません。

以下は股関節再建術を受けたお友達リンゼイからの助言のお手紙です。

## 股関節手術を受けたプロジェリア症の子どもからのお手紙



もしあなたがこの手紙を読もうとか、使おうと思ったらどうぞ私が言ったことを忘れないでください。私からの言葉を受け止めてください。私にも助言を無視しようとした経験があります。いろいろ想像はできます。でもうまく行きませんでした。それでこれを書く気になったのです。

- ・手術を受けた足を反対側の足の上に載せてクロスさせてはいけませんよ。何よりもあなたの大腿骨頭のこのために。
- ・手に入ればの話ですが上げ底靴を購入することをお勧めします。それであなたの歩行バランスが容易に取れるようになります。
- ・靴の話で思い出しました。もし上げ底を使おうと決めたのなら靴は購入したままの形ではとっても使いづらいです。私は幅のひろい靴底をお勧めします。コンバース社製、ナイキ社製などの靴に大きく湾曲しているB靴底があります。コンバース社製の靴で合わない場合はもう少しまっすぐにつくったD靴底にこだわってください。もしあなたが女性だとすると私ならハイヒールは履かないでしょう。靴の上げ底は2つのパーツでつくられます。そのために足をくじいたり転倒しやすくなります。

### 理学療法

私にはその重要性をいくら言っても言い足りないほどです。あなたはあきらめなくなることもあるかも知れませんが。

あなたも泣くかもしれません。でも決してあきらめないでください。あなたはきっと乗り越えられます。ただあなたの治療にあたってくれている担当者の言うことに耳を傾け彼らが言うことを正確にやってください。それが再びできるようになるのにしばらく時間がかかります。私の場合、およそ6か月半かかり



ました。しかし、それはあなたがどれくらい繰り返し実行したか、そしてどれほど努力したかによって変わります。それを続けてください。そしたら大抵のことはうまく行くでしょう。

いいですね。私はこの手紙であなたをドキドキさせるつもりはありません。でもちょっとそうなるかも。あなたは自分の股関節の中に入り込むように感じるでしょう。なんだかつままれているような感じという表現が私にはぴったりします。でもそれは股関節の周りの筋肉からの感覚なんです。あなたにもそういう感覚があるなら筋肉をさするか、または氷を15～20分程度あてておくことをお勧めします。そうすればふつう楽になります。

## 医療従事者の皆さんへ

### リスクと推奨事項

#### 骨の構造

プロジェリアの子どもの骨は同年齢の子どもと比べると小さいですが、骨の大きさの違いを考慮するとその骨密度は正常範囲よりわずかに低いか、正常範囲の低値というレベルです。しかし、骨が小さいので同年齢のプロジェリアではない子どもよりも比較的弱いでしょう。自然骨折は稀でありプロジェリアではない子どもと比べて骨折しやすいということはありません。骨折がおこると骨は適切に治癒へ向かいます。

一般に体重を負荷する運動（例えば、ウォーキング、ランニング、ジャンプ）は骨密度を維持するのに適しており推奨されるべきです。プロジェリアの子どもより体重が重い友人は誤ってけがをさせる可能性があるため注意が必要です。可能な限り最高の骨の健康を維持するために子どもたちが食事から十分なカルシウムとビタミンDを摂取することが重要です。

カルシウム摂取の目標値は1,000～1,200 mgです（コップ3～4杯の牛乳か、カルシウムが豊富な他の食品や飲料）。適切な骨の発育のために食事からカルシウムの吸収を促進するように子どもたちが1日当たり少なくとも400IUのビタミンDを摂取することが勧められています。食事だけでは十分なビタミンDを摂取することが困難なためビタミンD補充（例えば小児用マルチビタミン錠剤やビタミンDサプリメント）が米國小児科学会から推奨されています。注意して頂きたいのはカルシウムの補充は食事を通してカルシウムを摂取することとは異なり、血管の石灰化や骨外軟部組織の石灰化を進める可能性があるためにカルシウムのサプリメントはお勧めしていません。



DXA スキャナー測定装置に座っている子どもの写真です。この器械は骨密度と体組成を測定します。

### >二重エネルギー吸収測定法（骨密度測定 DXA）

1年毎に二重エネルギー吸収測定法（DXA）で骨の状態を測定することをお勧めします。脊椎骨（骨密度チェックのため）と全身骨の評価は子どもにとって最も有用な測定となります。全身スキャンによる検査は骨チェックに加え体組成の評価ができるので特に有用です。プロジェリアの子どもでは大腿骨がふつうの子どもと構造が違っているため股関節あたりの骨は骨密度測定には向きません。しかし股関節の発達が子どもの歩行にどのように影響しているのか知るためにときに医師はあえて股関節あたりの DXA スキャンを検査依頼することがあります。DXA 検査はほとんどの病院で実施することができます。正確に評価するために骨密度 Z スコアを小さいサイズ用に調整してください。自動的に表示される Z スコアは年齢より高い子どものもので、低く、しばしば骨粗鬆症の範囲に表示されます。サイズ（すなわち実年齢ではなく身長年齢を用いる）を調整すれば Z スコアは通常骨増殖範囲か、正常範囲まで増加します。

### >定量的 CT 撮影検査（QCT）

骨折の危険性を把握するために定量的 CT 検査（QCT）によって骨の立体的構造を評価することがあります。QCT 検査を行える病院は多くありませんが、骨のサイズにかかわらず 3次元構造を分析することができます。まだ一般小児の対照データはありませんが、そのお子さんを経時的に（1年毎など）見て行けば骨の状態が大変よくわかります。

## プロジェリアの子どもの X 線所見

### >異常所見

- ・先端骨融解：遠位指節骨の骨吸収。外観上、指先が球形になります。これは早ければ乳幼児期から見られますが、年長になってもみられないという場合もあります。年齢が上がるにつれ大変重症になって行きます。ふつう先端骨融解に伴う痛みはありません。これはプロジェリアの子どもの X 線検査での初期症状です。
- ・下顎の形成異常：下顎は小顎症と後退顎の状態をとります。下顎は小さく、下顎角は異常に広角になります。
- ・鎖骨の骨吸収：鎖骨の遠位端に骨融解像が見られます。これはしばしば初期の所見です。
- ・肋骨が薄く細くなる：肋骨は直径が小さく先に行くほど細くなっています。
- ・ベル型の胸郭：肋骨は「垂れた」外観を示しており、胸部の上端は細くなっています。それで胸部がベルのように、あるいはピラミッドのように見えます。
- ・外反股変形：大腿骨軸と体部の角度が広い（>125 度）です。そのために足を広げた歩行、「乗馬」の姿勢をとり、そして股関節形成不全になりやすく、股関節の不安定性や亜脱臼を起こしやすくなっています。
- ・短骨性変形：大腿骨頸部は短く広いです。

- ・大骨性変形：大腿骨頭は大きくて広くて非球面の形をしています。
- ・臼蓋形成不全：寛骨臼は異常に浅いです。これは体重負荷がかかるときの痛み、股関節亜脱臼、可動域の縮小および変形性股関節症になる可能性があります。
- ・大腿骨頭壊死：大腿骨頭は適切な血液供給を失うために平べったくなり、断裂したり軟骨下で崩壊をおこすことがあります。
- ・長管骨の異常：骨幹は細くみえます。骨幹端は先がだんだん広がっており（近位上腕骨、遠位大腿骨、近位脛骨）、骨端は大きく幅も広い。骨幹の石灰化は正常のように見えますが骨幹端と骨端は相対的に脱灰しているように見えます。上腕骨遠位部の広がった小骨頭：上腕骨遠位部の外側面にある成長中心部は異常に大きいです。
- ・心臓血管石灰化および軟部組織石灰化：骨外の石灰化は心臓血管に一致してあるいは腹部や四肢の軟部組織、それからふつうは手の指の分岐部あたりにみられることがあります。この異常なカルシウム代謝の病態生理学は十分解明されていません。しかし、カルシウムのサプリメントがこの状態を悪化させることははっきりした証拠があり、骨の健康のためにカルシウムのサプリメントを食事性カルシウムの補強に服薬することは避けてください。緊急の事態での短期間のカルシウム摂取は有益です。

*多くのX線所見は人生の後半で明らかになるので診断には使えません。最も初期のX線所見はふつう先端骨融解と鎖骨吸収くらいです。*

### > 正常所見

- ・骨年齢はさまざまです：暦年齢と比べて相当であったり、わずかに進んでいたり、あるいは遅れていたりします。
- ・骨端軟骨は正常です：長管骨の成長板は正常です。
- ・肘、手首、膝、そして足首の関節は正常ですが、可動域に異常があります。（理学療法、14章参照）
- ・頭蓋骨縫合は正常です：頭蓋骨の骨間のスペースは正常です。

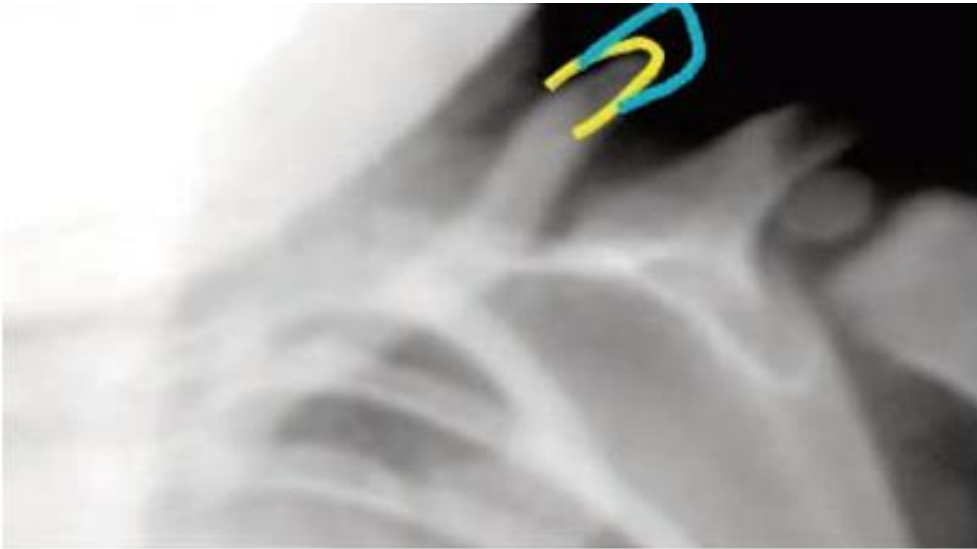
### > X線所見



先端骨融解



外反股



鎖骨融解



手指末端の軟部組織における石灰化

### 変形性股関節症

変形性股関節症（OA）は痛みの強い、難治性の非炎症性関節炎で硝子軟骨を進行性に破壊し、股関節を変形させていきます。この症候群の臨床的特徴としては痛み、変形、および可動域制限があり、そして病理学的な特徴は巢状びらん性病変、軟骨破壊、軟骨下骨硬化症、嚢胞形成、および辺縁性骨増殖所見があります。いろいろな病因が考えられてきましたが、OAの患者に観察される病理学的所見は物理的外傷が関わっています。プロジェリアの子どもではOAは解剖学的なアライメントの異常と大腿骨頭変形（外反股）と寛骨臼側の臼蓋形成不全による持続的な関節面の不適合性のために関節が不安定となった結果ではないかと考えられています。広い非球面の大腿骨頭は浅い骨性の寛骨臼にうまく適合しないため機械的な不安定性、股関節亜脱臼／脱臼、軟膏脱落を伴う早期の変性をきたします。従って過大な大腿骨頭が小さすぎるの寛骨臼に無理に結合しようとするミスマッチの結果として器械的不安定性や可動域内での傷付け合い、関節腔の狭小化や軟骨下硬化症をきたすこととなります。不可逆的な変化がX線検査で明らかになる前にMRIでは変形性股関節症の最も初期の変化を検出し、診断することができます。変形性股関節症の治療は痛みやこわばりを

和らげるのに役立ちますが軟骨の劣化はさらに進行して行くことになりやすいです。最初の治療としては運動範囲、筋力を回復することや痛みを和らげるために抗炎症薬などがあります。歩行を促すために重症の変形性股関節症の子どもには歩行器のような器具が必要となるかもしれません。予防的な処置としては膝の間に枕を入れて寝ることや可能な限り腰ではなく膝をまげることそれから膝の上に足を重ねないことです。子どもが一人で歩くことができないとき、しばしば車椅子が必要となります。ほとんどすべてのプロジェリアの子どもでは最終的にX線検査でOAが検出されますが生きているうちに持続的な重大な痛みまたは永久的な亜脱臼を発症するのは一部の人だけです。

関節炎としての変化が進行し、病変の強い股関節を再建する外科的治療が関節の安定と関節の適合性を改善するために考慮されることがあります。いままでに少なくとも3回の股関節再建術がプロジェリアの子どもに施行されました。この危険性の高い集団においてこのような外科手術やその他の大きな処置を検討するときは関連する危険性（例えば、困難な挿管や麻酔）および医学的状態（心血管疾患）を考慮することが重要です。不安定な股関節を外科的に治療では外反を修正するために減捻大腿骨骨切り術（VDRO）が行われます。VDRO術後にまだ股関節が不安定な場合は開放的股関節縮小術と寛骨臼周囲骨切り術が必要になることがあります。同種骨移植術は方向が変わった骨切り術のギャップを安定させるために使用されるべきです。近位大腿骨のホッププレートは飛び出したりその上に被っている筋肉や皮膚を刺激したりすることがないように注意してください。

## 14 章. 理学療法(PT)

臨床所見

介入

注意事項

活動ガイドライン

水泳



関節拘縮は、プロジェリアのすべての子どもに起こります。理学療法と運動は進行に良い影響を与えるかもしれません。

### プロジェリアの子どもの理学療法のまとめ

一般に、理学療法(PT)は粗大運動能力の点から見た健康を促進します。

この章では、プロジェリアの子供のための一般的な推奨事項をお示しします。

子供たちの状態は様々です。そのため、専門の医療従事者による個々の子どもたちのニーズの評価が必要です。

(プロジェリアの子どもたちと両親からの身体的順応についての追加のアドバイスについては、学校へ行くこと、21 章、を参照してください。)

### ご家族の方へ

#### リスクと推奨事項

プロジェリアの子ども達は股関節、膝関節、足関節、手指関節などの関節の動きが悪くなります。関節の動きの制限はプロジェリアによる骨や皮膚の変化による動きの制限と同様に腱や靭帯の問題と考えられます。これらの問題は時には進行性で、彼らの日常生活の活動や同年代の子ども達と同じ活動に参加することに影響を与えます。進行の速さや程度にはかなりの個人差があります。またプロジェリアの子どもは脳血管障害(脳卒中)のを起こす危険性もあります。その症状は力が入らない、感覚の変化、話し方や意識レベルの変化です。脳血管障害が起こってもはっきりとした症状が見られない場合もあります。これらの脳血管障害が発達や機能に与える影響はまだわかっていません。

理学療法がプロジェリアの子どもの身体機能に与える効果を評価した研究はまだありません。このハンドブックで推奨は臨床的な観察と両親と医療関係者との議論に基づくものです。直面している問題や利用できる専門家が誰であるかによって、医療関係者は理学療法士や運動生理学者や整形外科やカイロプラクターやその他の専門家であったり

します。

ほとんどのプロジェクトの子どもたちは理学療法を受けるべきです。理学療法とは評価と、有資格者による直接またはコンサルトを介した相談サービス、家庭運動プログラムを含みます。これらすべては包括的ケアプランに不可欠なものです。

理学療法における評価においては以下の項目を含むべきです：可動域と筋肉長、筋肉の性能、姿勢、痛み、歩行、移動力、バランス、セルフケアとホームマネジメント、神経運動発達、感覚、社会参加、補助と適応のための用具、そして装具療法の必要性。

理学療法サービスの頻度は内容によりそれぞれの子どもによって異なり時期で変わります。自宅での運動プログラムは計画全体の中の構成要素になります。

介入は発達のそして機能的活動、療法的運動、そして適応のための道具と装具の処方を含みます。理学療法士はまた、資格を持ったインストラクターのいる地域のスイミングクラブの様な身体活動のための適切なプログラムを見つける手助けをする事も出来ます。

### 気をつけるべきこと

- ・歩けなくなる、痛み、可動域の明らかな変化など、どんな突然の身体機能の変化についても、たとえ外傷によるものでなくても医師の診察を受けて下さい。
- ・心血管系の病気は身体活動と理学療法を行う能力に影響を与える可能性があります。倦怠感が増す、運動時の息切れ、そして身体活動が行えなくなる事には注意して下さい。これらはあなたのお子さんの心臓の状態の変化の手がかりになるかも知れませんが、医師の診察をうけるべきです。

### >全身の関節拘縮







### 活動についてのガイドライン

プロジェリアの子どもは身体的活動に参加する様に奨励されるべきです。活動への参加は、同じ年代の子ども達とのつながりを強くしたり、体力に寄与する事においても重要であり、また病気の進行による障害や機能的制限を最小限にするかもしれません。

子ども達は、ウォーキングやダンスやハイキングや水泳の様な様々な運動をすることが出来ます。彼らは身長が低く、体重が他の仲間よりも少ないため、チームスポーツに参加できない可能性があり、安全性が要件になると思われます。骨の変形もまたある種の運動については制限要素になるでしょう。衝撃性の高い活動とトランポリンは股関節脱臼の可能性があり避けるべきです。

もし迷う時にはあなたの子どもをよく知っている医師や理学療法士から助言を受けて下さい。

子ども達と家族は適切は運動やプログラムを見つける為に理学療法士の手助けが必要でしょう。また身体活動に役に立つ適当は大きさの玩具や補助玩具(三輪車など)を見つける手助けも必要と思われます。

### 水泳

水泳は関節の柔軟性にとって非常に有用です。しかしながらプロジェリアの子どもはいくつかの困難に向き合う事になります。彼らは体の脂肪が非常に少ないので温度の影響を受けて、プールの水を非常に冷たく感じます。もしプールの水が温められていればよりいい状況になります。海や湖での水泳はより困難です。もし可能であれば子ども達にフィットしたウェットスーツをお勧めします。標準的な子ども用のウェットスーツは脚や腕のサイズが大きすぎて体を寒さから守る事が出来ません。加えて、脂肪は水中で浮いて泳ぐために重要です。そのようにプロジェリアの子どもにとって浮揚装置のない状態での水泳はより一層困難となります。すべての水泳活動は水上の安全と救助の資格を持つ大人

の監視のもとに行われるべきです。

## 医療従事者の皆さんへ

### リスクと推奨事項

#### 臨床症状

プロジェリアの子どもは体のすべての関節で拘縮が起こってきます。加えて鎖骨遠位と手足ともに指節骨遠位の骨吸収を含む変形が子ども達の機能障害の原因になります。外反股、骨格異形成、そして臼蓋形成不全は、事実上すべての子供に見られます。片側や両側股関節脱臼への進行も起こる事があり、著明な歩行障害の原因となります。重篤な場合、子どもは歩行する事が出来なくなります。股関節では、屈曲、屈曲および伸展の両方における回旋、ならびに外転において特徴的なパターンの可動域制限が観察されます。膝関節では屈曲と伸展の両方で動きが制限されます。ハムSTRING長は膝窩角が膝伸展位とあまり変わらない程度に比較的保たれています。足関節では距骨下関節は早い年齢から内転位に固定されるようになります。中間位を超えた足の底屈はしばしば制限されます。

歩行は、矢状面でのしゃがみこみ外観と後足部の外反と中足部の回内を伴う足関節の著明な踵骨位を特徴とします。歩行運動における分節的な水平面運動は非常に制限されます。

臀部と足の痛みはプロジェリアの子どもにはよくみられる特徴ですが、他の部位にも同様に起こります。臀部痛は突然または潜在性に起こり、外傷と関連する事もしない事もある様です。臀部の痛みは重篤な骨の問題かもしれません。常に医師による評価がなされるべきです。

足の痛みは足や足関節の踵骨外反位、そして踵骨下の皮下脂肪の欠如に関連していると思われます。これらの因子が厚みに乏しい踵骨部への荷重負荷増加の原因になります。足の痛みだけでも、子どもたちが裸足で歩くことが出来ず、歩行運動が制限される十分な理由になります。

#### 介入

##### > 治療としての運動

可動域エクササイズは関節可動域を保つためのいくらかの効果があるかも知れません。エクササイズは週に複数回、ストレッチは最大可動域までおこなうべきです。子どもに関

節可動域を全範囲にわたって動かす事をさせる活動は、子どもにとって、より機能的で楽しめるものであり、推奨されるべきです。

エアロビクスは必ずしも必要ではありません。機能の制限の原因がしばしば関節拘縮と痛みの為であって、心血管系障害からくる二次的な影響によるものではないからです。しかし子ども達がより活動的であれば、より機能的に保たれると思われれます。

筋力強化は大臀筋、大腿四頭筋、腓腹筋などの最も一般的な拘縮領域の反対側の筋肉を強化して可動域を維持に役に立つ事で有用かもしれません。

矯正器具は、サポートを提供し、アライメントを改善するために必要かもしれません。子どもの体重を足底全体に均等に分散させるパッド入りの矯正装具は、痛みを軽減することによって歩行に対する耐性を向上させるのに役立ちます。

### ＞ 身辺処理と在宅管理における機能的トレーニング

機能上の制限には、横になったりなどの特定の姿勢をとることや、しゃがんだり階段を登ったりするなどの活動が出来ない事が含まれます。ひざまずいて移動するなどの移行性の動きもまた難しいかもしれません。可動域の制限がこれらの困難の一番の理由と思われれます。

低身長もまた彼らの機能に影響を与える可能性があります。

機能的な制限は、スクールバスに乗る、遊具を交渉する、そして多くの身辺処理活動を行う為の子どもの能力に影響を与えます。

最適な自立のための補助装置の評価と提供は、こどもが同年代の仲間と同じ様に活動することを可能にするために必要とされます。家の改造もまた必要かもしれません。(作業療法(OT), 15章を参照して下さい)

### ＞ 職場(職場/学校/遊び)、地域社会、および職場そしてレジャーでの機能訓練

プロジェリアの子どもは一般に社会的にも認知的にも正常です。自発運動スキルは拘縮と低身長のために制限されています。したがって、プロジェリアの子どもは彼らの仲間を追いつくのが難しいかもしれません。自立的な移動は、抱っこや市販のベビーカーの様な依存型の移動よりも好ましいと言えます。病気が進行するにつれて、子どもが自分の環境に最大限参加できるようにするための移動機器の提供がしばしば必要となります。

移動機器により、プロジェリアの子どもは独立できるだけでなく、年齢や発達面でより適切

な環境へのアクセスが可能になります。これらのデバイスは、移動の補助としてつかうこともできるし、長距離移動などの特定の状況で使用することもできます。自分で動けるときはいつでも、機能の全体的なレベルを維持するために子どもは可能な限り活発であるよう奨励されるべきです。

利用が可能であれば、パワーモビリティ(すなわち電動車椅子)は上肢の制限のために手動車椅子より好ましいと言えます。理学療法士は、子どもの年齢や機能状態を考慮して、最も適切な車椅子の判断を手助け出来ます。歩行器はまた、特に脳卒中を起こしたことがある場合や、またはより重度の拘縮を患っている子供たちにおいて、ある程度の役に立つかもしれません。

### 注意すべきこと

歩行能力の喪失、痛み、または可動域の大幅な変化など、機能的状態の突然の変化は、外傷性イベントがない場合でも、医師が評価する必要があります。

穏やかなストレッチングは PT のケアの一部ですが、この介入の結果としての骨折のリスクは未知であるため、過度のストレッチングは避けるべきです。

踵骨変形が進行する可能性があるためにアキレス腱ストレッチは避けるべきです。

## 15 章. 作業療法 (OT)

評価

セルフケア

教育

社会参加

身体所見

治療アプローチ

環境変化のまとめ



関節拘縮が進行するにつれて、子どもたちは靴下を履くなどの活動を行うために代替方法や補助具を利用します。これは自立性を維持するために役立ちます。

### プロジェリアの小児に対する作業療法のまとめ

一般に、作業療法 (OT) は、生活技能、補装具、および細かい運動技能に重点を置いて健康を推進していきます。最適な全身治療のために、作業療法士と理学療法士と一緒に仕事をするのはしばしばあります。(プロジェリアの子どもの両親からの身体への適応に関する追加のアドバイスについては、プロジェリアとの暮らし、第 20 章も参照してください。)

### ご家族の方へ

#### リスクと推奨事項

#### 評価

プロジェリアの子どもは、小児作業療法士による年 1 回の評価を受けるべきです。評価には次の分野が含まれます。

- ・身体的測定 (可動域、強度)
- ・協調スキル
- ・機能的スキル
- ・視覚的認知スキル
- ・視覚運動統合スキル

この疾患の患者において、作業療法の有効性を評価した研究はないため、このハンドブックの推奨は臨床観察および患者とその医療関係者との協議に基づいて作成されています。可動域や手の強度、また機能的活動に携わる能力の突然の変化は、OTによって評価されるべきであり、もしOTが評価できなければ、外傷性でなくても医師が評価すべきです。

作業療法の分野には、セルフケア、教育、仕事、遊び、余暇、および社会参加が含まれます。プロジェリアの子どもたちは、参加して楽しむことができる非常に多くの活動をしています。しかし彼らはいくつかの作業で困難を抱えており、次に述べるようないくつかのパターンがあります。制限は、作業検査や理学検査、医学検査から得られる彼ら、彼女らの理学的所見との関連で明らかになります。機能的活動への参加には、子どもができることを十分に確認できる熟練したセラピストが必要です。もし子どもに日常活動ができないような制限がある場合には、作業療法士は装具を再設計し、適応させる手助けをすることができます。

以下のセクションでは、これらの子どもたちが困難や限界を感じる作業の一般的な分野について概説し、参加を増やすための介入戦略をいくつか提示します。

## セルフケア

### > 着衣

プロジェリアの子どもは、しばしば下肢の着衣（靴、靴下、膝の下のズボンを履くこと）が困難です。これは下肢関節拘縮に関連しているようです。子どもの中には、他の子どもと同じようにファスナーを早く習得することができない子もいます。その理由は、彼らが着ている服の様式でファスナーを扱う機会が少ないことや文化的/子育てのスタイル、また筋肉の力や協調性が減少などがあげられます。そのためプロジェリアの子は、しばしば下肢の着衣について手助けを必要とします。彼らは体位を変えることや下肢の着衣を助けてくれる延長用具のような補助具を使用して、着衣ができるようになります。靴下補助具は靴下を履くときに使用され、柄の長い靴べらは靴を履くときの助けになるかもしれません。

### > 衛生

プロジェリアの小児のほとんどは、4歳から5歳までには適切な衛生行為ができるようになります。しかし、低身長や不安定姿勢（例えば、踏み台でのためらい）を補うためには、環境を整備する必要があります。トイレでは、便座や手洗いに足台

が必要です。浴槽やシャワーに出入りするときには、安全のため両親の補助または見守りが必要かもしれません。子どもの入浴など補助するための補助器具を必要とするのはまれです。しかしながら、長い柄のスポンジのような器具は、足を洗うために役立ちます。手首の動きが悪いために、スクイーズボトル容器を開けたり注いだりするのが難しい子どももいます。ポンプ式ディスペンサーは操作が簡単です。可動範囲が制限されているため、またバランスが難しいために、子どもたちの中にはトイレの後で自身を拭くことができない子もいます。長めのトング（トイレトペーパーを巻いたトング）や拭き取り量を減らすためのウェットワイプなどの補助具が役立ちます。子どもの大きさやバランスの難しさがあるため、便座に座るための補助具によって快適さが増すでしょう。パッド入り便座は、体の骨が当たる状況で長時間座る不快さを解消してくれます。身づくろいや口腔衛生では力が弱く動作範囲が制限され疲れるため、子どもたちは電動またはバッテリー式の歯ブラシを使用するでしょう。デンタルフロスやハンズフリー歯磨き粉ディスペンサーも役に立つかもしれませんが（歯の衛生状態についての詳細は、歯科の勧告、第 11 章を参照してください）。子ども自身で歯を磨くことは重要でありますが、時に親は手助けをして最適な衛生状態とする必要があります。

### ＜摂食

プロジェクトの子どもは自分で食事ができるようになります。協調運動低下の初期兆候や関節制限の影響は、道具を用いた食事の際にみられることがあります。一般に食物摂取を妨げることはありません。ロッカーナイフを使用することで、切る動作の補助に役立つ子どももいます。手の力が弱い子どもや協調運動ができない子どもは、アメフストレートナイフのような小型ナイフが非常に便利で、両親はこのナイフを使うことで安全に感じるようです。

### ＜食事の準備と食事

プロジェクトの子どもは同年齢の子どもと比べて、基本的な食事の準備への参加ができないことがあります。これは身長が低いことと、子育ての様式が原因である可能性があります。家族の中には、軽食が子どもの届くことができる高さにしたところもありました。軽食は、元の梱包から取り出して、開けやすい容器に入れてください。子どもたちにとってふつう飲み物の容器は重すぎますし、可動域の制限のためにもつことが難しいために、自分自身で注ぐことができるように工夫する必要があります。その工夫とは注ぎ口を備えた小さな容器に少なめに飲み物を注ぐことで

す。台所に置かれた足台によって、カウンターの上や流しへ届くようになります。子どもが料理を始めて困難があるならば、ボウルとパンホルダー、電動ピーラー、その他の調理補助器具を使った追加の補助について OT 評価をしてください。子どもたちは、フットプレートが付いたトリップトラップやハイチェアによって、家族と一緒に夕食の席に座ることができます。

**元のパッケージからスナック菓子を取り出し開けやすい容器に入れたり、台所に足台を置いたり、適応型の台所にすることで子どもの自立を促しましょう。**

### ＞自宅のマネジメント

子どもの中には低身長のために普段の家での活動でも支障を感じる場合があります。（手の位置や自力でドアを開ける力の困難さのために）吊り下げ紐またはプラスチックの器具を備えた適応型照明スイッチ、適応型ドアノブ、緊急時に子どもが家の外に出ることができる自動ドアなどがおすすめです。

## 教育

### ＞ポジショニング

子どもたちは長時間座りながら痛みを訴えることがよくありますが、これは彼らの骨の隆起に関連しているようです。シートクッションと頻繁に休憩を取り、必要に応じて立つことができるようにすることをお勧めします。

教室内の椅子は足を支持することで、標準的な座席の高さにすることができます。彼らが安全に椅子に乗り降りすることを可能にするために追加のフットプレートを備えた、トリップトラップやハイチェアなどの使用も推奨されます。これらの特別な椅子によって子どもが積極的に参加できるようになり、教室内で彼らの仲間と交流することを可能にするので重要です。仲間と同じ高さにいることで、教室を視覚的に見渡して黒板やホワイトボードを見ることもできます。

### ＞筆記

プロジェクトの子どもは、筆記中またはお絵描き中に手の疲労や痛みを訴えることがよくあります。その理由は明らかではありませんが、関節の制限、脂肪の減少、そして手根中手親指関節の機能的位置（中間外転もしくは伸展で固定）、それらの制限された手首位置（軽度手掌屈曲に中立）と関連しているようです。ある親は手書き中の運動調節の低下を報告しています。書字の習得が難しいという報告もあり



ます。これらは、ほとんどの子どもたちにおいて、視覚的な知覚、視覚的な運動の統合、および/または微細運動の協調障害ではなく、異常な手首と手の位置および筋力の低下の結果で生じているように思われます。OT の介入は、プロジェリアの子どもが運動制御を改善しながら筆記を習得するのに役立ちます。ストレッチ体操や器用さのスキルとともに手操作スキルを向上させるための活動といった個別の強化プログラムは、子どもたちにとって効果的です。子どもの中には、手の構造や筋力の低下を補うために、短くて細いユニークなクレヨンや鉛筆を使うこともあります。パッド入りペンシルグリップまたはパッド入りペンを使用することによって、指先に脂肪が少ないために筆記用具の圧力から生じる指の痛みを軽減できます。手首の背屈（上に曲がる能力）と強さを向上させるために、垂直面での筆記を使用することを勧めます。斜面での筆記はよくない可能性があるため、十分な評価をしたのちに、セラピストの推奨で使用されるべきです。多くの子どもたちは、長い筆記で疲労や手の痛みを訴えます。キーボードの早期の教育と使用は、子どもの書くことができる量を増やすでしょう。年長の子どもたちでキーボード操作や筆記に関して障害がある場合は、音声起動ソフトウェアが役立つでしょう。

**プロジェリアの子どもたちは、座席、教室用具、そして給食室への配慮といったいくつかの調製で、学校生活をうまく行うことができます。**

### ＞はさみ

手が小さい子どもの中には、はさみを習得するのが困難であり、手のサイズに比例した「小さいサイズのはさみ」を用いると良いでしょう。

### ＞キャリング用品

多くのプロジェリアの子どもたちは、学校との登下校や学校の日常生活で、自分のスクールバッグや本を持ち運ぶことができません。このことで問題がある子は、2冊目の本（自宅で1冊、教室で2冊目）といった対応が必要です。彼らが持ち歩く必要があるノートや書類だけにすれば、バッグは軽量ですみます。子どもがバックパックを着用している場合、バッグは自分の体重の15%以下にするべきで、両方の肩で背負う必要があります。その他の対応では、車輪付きバックパックバッグの使用も含まれるでしょう。学校のセラピストは、子どもが積極的に友人と関わるができるランチルームの適応についてのカフェテリアを評価する必要があります（たとえば、テーブルへの届かせる方法やランチトレイの運搬方法など）。子ども

たちはまた、歩くことや中程度の重さのものを運ぶことが難しい場合もしばしばあります。ほとんどの場合ものを階段の上または下に運ぶことができないため、友人や先生、または親の援助が必要です。

## 社会参加

ほとんどの子どもたちは、スポーツへの参加、遊び場での遊び、その他のレジャー活動への参加を報告しています。それが彼らの健康に害をおよぼさない限り、子どもたちがこれらの活動に参加しない方が良いという根拠はありません。体が接触するスポーツ、チームスポーツ、友人とのレジャーなどの活動には、能力や病状に合わせた適応が必要になる場合があります。時には活動要求が大きすぎる、または子どもが特殊な用具を必要とすることがあるかもしれません（身体活動に関するさらなる推奨事項については、第14章の理学療法（PT）を参照してください）。プロジェクトの子どもの多くは、長距離を歩くと疲れます。さらに、彼らはより短い歩幅のために友人や家族についていくことができないかもしれません。これは彼らの社会化に影響を与える可能性があります。ベビーカー、車椅子または電動車椅子などの機能的な移動装置の使用は、さまざまな環境で必要になることがあります。子どものセラピストは、機能的移動性の評価を行い、子どもと家族に最適な移動方法を提供する必要があります。例えば、電動車椅子のオプション（座席のエレベーターで椅子から床へ移動するオプションのある電動車椅子 Permobil など）では、独立性を高めることができます。このタイプの椅子は、子どもが安全に椅子に出入りし、さまざまな高さのアイテムに手が届くようにするだけでなく、教室、家、およびコミュニティ内を移動することを可能にします。

## 医療従事者の皆さんへ

### リスクと推奨事項

#### 身体所見

身体的所見は、プロジェクトの小児では年齢グループや年代層によって大きく異なります。上肢の使用や機能的活動性に影響する身体機能および構造は、しばしば以下のものを含みます：

- ・すべての上肢関節の関節拘縮
- ・上肢の非対称性

- ・上肢の筋力の低下
- ・肩関節脱臼を起こしやすい（体操などの体重をかけて強化する活動の場合、考慮に入れるべきです）
- ・手首は通常、背屈が限られている（上向きに曲がっている）
- ・子どもの中には親指が手根中手骨（CMC）伸展時の平面に入らないものがあります。（指折りできない）
- ・ほとんどの子どもの親指は、人差し指の遠位指節間関節（指の先端に最も近い関節）に親指を合わせて使用します。
- ・場合によっては、親指の指節間関節（指先に最も近い関節）の過伸展が見られます。
- ・中手指節関節（手に最も近い関節）はほとんどの場合屈曲が制限されています。
- ・遠位および近位指節間関節（中部関節および指の先端に最も近い関節）は屈曲拘縮を有する傾向があります。
- ・遠位指節骨の吸収
- ・遠位指節骨はしばしば圧迫による痛みを伴います。
- ・手の中の脂肪沈着の減少（最も顕著には親指と指の先端）



プロジェリアの子どもにおける最大指伸展

- ・低身長
- ・骨の突起の増強
- ・極端な高温または低温への適応が困難（例：天気、水）
- ・細かい運動協調性が低下した人がいます
- ・一部には視覚的知覚および視覚的運動統合障害があります

## 治療アプローチ

作業療法評価の完了後、治療プログラムを推奨すべきです。これには、直接サービス、フォローアップ付きのホームプログラミング、または継続的な相談が含まれます。プロジェリアを持つ子どもの多くは毎週のサービスを必要としませんが、親と子どもの教育による継続的な治療を必要とします。作業療法士は、すべての機能分野（セルフケア、教育、仕事、遊び、レジャー、社会参加）で評価し子どもたちを支援するための治療を提供すべきです。作業療法士による評価は、6歳未満の子どもは1年に2回行うべきです。6歳以上の子どもは、毎年作業療法の評価を受けるべきです。機能の著しい変化または他の懸念がある場合、家族はすぐにセラピストに連絡するべきです。治療セラピストは最新の知識を持ち、すべての予防措置を知っている必要があります。作業療法士と理学療法士の間で継続的なコミュニケーションが必要であり、時には組み合わせた治療が必要になるかもしれません。適応や環境の変化によって最小限の介入が必要となるかもしれませんが、子どもたちの最適な自立を促します。作業療法治療プログラムは、親指、手首、および指を特に強調した受動的な可動域訓練を含む伝統的な身体障害治療アプローチを使用します。現時点では、ハンドスタティックスプリント（手の固定具）が可動域を改善するかどうかは不明です。最初に小児整形の手専門医による評価を受けない限り、これを試すべきではありません。セラピストは、小児整形の手専門医に、可動域、筋力、機能的把握、器用さの項目、日常生活の活動の範囲を含む総合的なハンド評価を提供する必要があります。プロジェリアの子どもたちは非常に多くの活動を楽しんでいます。独自の身体機能と構造上の違いにもかかわらず、自分の環境や仕事に適応器具やその他の変更を加えることで、自立とセルフケア、教育、仕事、遊び、余暇、そして活動への参加を増やすことができます。特に思春期前になるにつれて、これらの分野への仲間との関わりや独立性を高めることが重要です。

## プロジェリアの子どもたちを援助ための環境変化のまとめ

### >ハウス

- ・浴室のための踏み台
- ・必要に応じて角度を変えた適応歯ブラシ（例：3D クリーン）
- ・適応スイッチおよびドアノブ
- ・食事準備のため物の配置を下げる
- ・切断を補助するアメフアストレートナイフ

### >移動

・適応は環境によって異なります：家庭と近隣地域と大規模コミュニティ

#### ＞機能的な移動

・場所から場所への移動のしやすさ

・友人についていく能力

・移動性は社会化を促進します

#### ＞レクリエーション

・安全性や保護者の懸念を調整する

・自転車や三輪車

#### ＞学校

・(21章 学校へ行く、参照)

#### ＞手の補助具

・タブレット

手の大きさのため、小さいタブレットはより扱いやすく、持ちやすくなります。

・キーボード

ミニキーボードが理想的です。

#### ＞着衣

・ハンドヘルドループの服（例：EZ Sox、EZ under、EZ Tees）

・幅が広く伸縮性のある首のシャツ

## 16章. フットケア／足病学

### プロジェリアの子ども用の靴の中敷きにおける足病学的な問題点



足は、硬い地面や靴に対して敏感になります。靴の中敷きや専用スリッパを使うことで、痛みを緩和し、水疱や皮膚の硬化（タコ）の予防に役立ちます。

### ご家族の方へ

#### リスクと推奨

プロジェリアの子どもたちの足は様々な課題を抱えています。彼らは、皮膚の異常や関節拘縮、足の爪の問題を合併することがあり、硬い地面から自分たちの足の骨を保護するための緩衝材になってくれる皮下脂肪を欠くことも少なくありません。

足病医、（運動）生理学者、および／または装具士への毎年の定期受診が推奨されます。

### 医療従事者の皆さんへ

#### プロジェリアの小児における足病学的問題点

プロジェリアの子どもたちのフットケアを行っていくにあたってはいくつかの課題があります。皮下脂肪組織の欠如や、皮膚の異常、足の爪の問題、足関節の可動域制限などがそうです。そのため、皮膚の硬化（タコ）や水疱形成、踵の不快感がみられ、靴やスリッパがないと硬い地面の上を歩けなくなります。足病医による毎年の評価が推奨されます。皮膚の硬化（タコ）は、moleskin（モレスキン；足を保護する貼布式の保護パッド）などの緩衝剤で治療することができます。保湿ローションで優しくマッサージすることも痛みを和らげるのに効果的です。プロジェリアの子どもは、足の動きが制限されている人に典型的な、歩行容姿の

異常が見られます。通常は、足の柔らかい組織によって、足の前部、中央、後方が柔軟性を持ち、互いに独立して機能することで凸凹な地面でも安定した歩行が可能です。しかし、プロジェリアの子どもの足は、著しく軟部組織が少ないため、歩行が非常に不安定になります。

### 靴の中敷き

実臨床においては、プロジェリアの子どもには、通常足底にあるべき皮下脂肪組織が欠如していますし、足の幅も非常に狭く、足の長さで靴を選んでもうまくフィットしません。足底の脂肪組織がほとんどないので、歩行時の衝撃が骨に直接伝わり、歩くたびに疼痛を訴えます。オーダーメイドの中敷きを作成して靴合わせをすることを推奨します。中敷きは、多くの場合、患児の足病医が手配してくれます。十分な緩衝性能を持ち、柔らかくも足の安定性を保つことに優れた素材が使用されます。まず、足型を取り、その患児の足の模型を作ります。次に、3層構造の素材を加熱して柔らかくしたあと、足型に合わせて真空成型します。それが、靴の中での足と靴の隙間を埋めてくれるので、足が履物の中でずれたりしないように、切り取ったりされる部分はほとんどありません。

注) 米国では、「医学部」とは別に、足病専門の「足病学部」という足病専門医を養成する学部が存在し、足病専門医「ポトダイアトリスト」という国家資格があります。足の病気のすべてに対応する専門家で、米国の他、英国、ドイツ、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドなどにもこのような足病専門医の国家資格があり、独立した専門分野として確立しています。しかし日本では、まだ足病専門のクリニックはほとんど存在しません。整形外科や形成外科、皮膚科、リハビリ医などが日本での足病の窓口になっています。

## 17 章. 栄養

カロリーを増やす方法

健康的な高カロリーのおやつについて

健康を維持する食品の選択について

シェイク&スムージーについて



*食物摂取は、プロジェリアの子どもたちとその家族のために大切な課題の一つです。頻繁に軽食をとることは効果的です。*

プロジェリアの子どもたちは正常範囲の体重と身長で生まれることが多いですが、1歳までの間に十分な体重、身長増加を得ることが出来ず、小児科医が全体的な成長をみるために使用する成長曲線を下回ることがあります。十分な成長できないのに、プロジェリアの子どもがあまり食事を取らなかったり、空腹感を訴えないことは、両親にとって悩みの種となります。プロジェリアの子どもたちすべてが、このような経過をとること、そして周囲の子どもとは全く異なる安定した成長速度に落ち着いていくことを知っておくことは重要です。体重と身長は増えてきますが、非常にゆっくりです。

ある研究では、プロジェリアの子どもたちは十分なカロリーを食べていても、もともとの病気自体のため普通の成長はできないことを示しています。したがって、経鼻胃管または胃瘻栄養チューブを通してさらに多くのカロリーを摂取したとしても、体重または身長の増加につながる可能性は低いです。プロジェリアの子どもを持つ親は、プロジェリアの子どもたちは小食で、より頻回に食事をとる傾向があると報告しています。プロジェリアの子どもが、それぞれの栄養目標を評価するためには、在宅医療チームに相談する必要がありますが、一般的な目標は、栄養価の高い高カロリーの食品を経口で食べることです。そして栄養価が足りないと判断した時にはサプリメントを追加します。

### > 血中の脂質

プロジェリアで起こる心臓病は脂質によって引き起こされるわけではありません。

プロジェリアの子どもは通常、心臓病のリスクとなり得るような血中のコレステロール、中性脂肪、および他の種類の脂肪は正常です。HDL(「良い」血液脂肪)は低い値を取ることとはあります。コレステロールや中性脂肪のレベルが高いことが判明した場合は、食事療



法や「スタチン」と呼ばれる薬を使用してレベルを下げる場合があります。

## > 栄養補助食品

小児用の総合ビタミン剤を使用するどうかは、小児科医または栄養士と話し合ってください。注意事項として、プロジェリアの小児はカルシウム代謝に異常があるため、緊急の医療上の必要性がない限り、カルシウム補給は推奨されません。可能であれば、カルシウムサプリメントの代わりに食事でのカルシウム摂取をお勧めします。

### カロリーを増やす

カロリー数を増やすためにこれらの簡単な添加を試してみましょう：

- ・米、パスタ、野菜、スープ、鍋料理には、ヘルシーオイル(キャノーラまたはオリーブ)を加えます。
- ・溶かしたチーズを、野菜にのせたり、パスタやサンドイッチに加えます。
- ・アボカドをサンドイッチやサラダに加える。チップディップとして使う
- ・粉ミルクをホットシリアル、スクランブルエッグ、スープ、鍋料理、アイスクリーム、ヨーグルト、マッシュポテトに加える。
- ・ミックスフルーツ、グラノーラ、ナッツをヨーグルトに混ぜる。 バニラヨーグルトにピーナッツバターを加える
- ・鍋料理、麺料理、ソース、またはスクランブルエッグに肉、ハム、鶏肉、ツナ、エビを加える。

### 健康的な高カロリーのおやつ

- ・全粒粉クラッカーにピーナッツバターまたはチーズをつける。
- ・ピーナッツバターとバナナを入れた全粒粉トースト。 甘さのために蜂蜜を追加してもいいです。
- ・フルーツにピーナッツバターをつける。
- ・ナッツ、ダークチョコレート、ドライフルーツ、全粒穀物、高繊維シリアルのトレイルミックス
- ・全乳、フローズンフルーツ、ヨーグルトまたはアイスクリームを使用して、お子様と一緒に楽しいスムージーを作りましょう(下のレシピを参照)。

### 健康的な食品の選択をする

食欲が減ったときにはサプリメントや高カロリー食品が推奨されています。ただし、バランスの取れた食事をとるためには、次の一般的なガイドラインに従ってください。

- ・食事に赤身の肉や鳥、魚を含める。

- ・オリーブ油やキャノーラ油、ナッツ、アボカドなどから健康的な脂肪を摂取する。
- ・全粒穀物を選ぶ。
- ・果物や野菜をたくさん食べる。
- ・新しい食べ物を試す；お子さんが好きかどうか決めるのに新しい食品を何度も試さなければいけないことがあります。

## シェイクとスムージー

ボストン小児病院の栄養士グループが作って試したスムージー/シェイクレシピ

チョコレートピーナッツバターミルクセーキ	オレオミルクセーキ
½カップ全乳 3 杯のピーナッツバター チョコレートシロップ大さじ 3 チョコレートアイスクリーム 1½カップ 1,330 カロリー、タンパク質 31 グラム	½カップ砕いたオレオ チョコレートシロップ大さじ 2 1½カップのバニラアイスクリーム ¾カップ全乳 940 カロリー、タンパク質 16 グラム
ダブルチョコレートミルクセーキ	チョコレートピーナッツバターバナナミルクセーキ
チョコレートミルク 1 カップ チョコレートシロップ大さじ 2 chocolate Carnation Instant Breakfast (商品名)1 パック チョコレートアイスクリーム 1 カップ 940 カロリー、25 グラムのタンパク質	½カップ全乳 3 杯のピーナッツバター チョコレートシロップ大さじ 1 ½カップバニラアイスクリーム ½バナナ 600 カロリー、タンパク質 19 グラム
オレンジマンゴースムージーパープルフルーツスムージー	パープルフルーツスムージー
1 カップの冷凍マンゴーチャンク ½カップ全乳 ½カップオレンジシャーベット ½カップバニラアイスクリーム ½カップオレンジジュース 500 カロリー、タンパク質 9 グラム	バナナ 1 本 ½カップブルーベリー コンテナバニラヨーグルト 1 個 オレンジジュース 1 カップ バニラ小さじ 1 470 カロリー、タンパク質 11 グラム

アップルベリーフリーズ*	カプチーノミルクセーキ
<p>Enlive apple(商品名)1 箱          ½カップ冷凍ブルーベリー          洋ナシの缶詰 1 カップ          氷          370 カロリー、タンパク質 9 グラム          *無脂肪、乳製品フリー</p>	<p>Sanka Decaf Instant Coffee(商品名)1 袋          大さじ 1 のお湯          バニラアイスカップ 1 杯          ½カップ全乳          360 カロリー、タンパク質 9 グラム</p>
ハワイアンスムージークリームシクルシェイク	クリームシクルシェイク
<p>1½カップのバニラアイスクリーム          ¾カップのパイナップルジュース          バナナ 1 本          氷          310 カロリー、タンパク質 4 グラム</p>	<p>オレンジシャーベット 1 カップ          ½カップ全乳          290 カロリー、タンパク質 5 グラム</p>
ストロベリーバナナスムージー	豆乳フルーツスムージー*
<p>½カップバニラアイスクリーム          全乳 1 カップ          vanilla Carnation Instant Breakfast(商品名)1 袋          ½バナナ          イチゴシロップ大さじ 1          新鮮なイチゴ 1 カップ          氷          280 カロリー、タンパク質 8 グラム</p>	<p>8 オンスの豆乳          ½カップの冷凍マンゴーチャンク          ½カップのイチゴ          大さじ 1 蜂蜜          280 カロリー、タンパク質 9 グラム          *乳製品フリー</p>
ストロベリースムージー	ブルーラズベリーアイス*
<p>1 容器のイチゴヨーグルト          ½カップのイチゴ          ½カップのパイナップルジュース          250 カロリー、8 グラムのタンパク質</p>	<p>½カップ冷凍ブルーベリー          ½カップクランベリーラズベリー100%フルー          ツジュース          1 カップレモンイタリアンアイス          220 カロリー、タンパク質 1 グラム          *無脂肪、乳製品フリー</p>

<b>ストロベリーバナナフリーズ*</b> いちご 1 カップ ½バナナ ½カップオレンジイタリアアイス ½カップオレンジジュース 220 カロリー、タンパク質 3 グラム *無脂肪、乳製品フリー	<b>オレンジパイナップルフリーズ*</b> 6 オンスのパイナップルジュース ½カップオレンジイタリアアイス パイナップルの半分カップ 210 カロリー、タンパク質 1 グラム *無脂肪、乳製品フリー
<b>ストロベリーバナナ無脂肪スムージー*</b> 6 オンス strawberry fat-free Chobani yogurt(商品名) ½カップスキムミルク ½バナナ ½カップの新鮮なイチゴ イチゴシロップ大さじ 1 氷 130 カロリー、タンパク質 10 グラム *無脂肪	

(注) 1 オンス=28.35g

長期にわたってあなたのお子さんの成長と栄養を管理していくために、地元の登録栄養士に相談することをお勧めします。栄養士は、必要に応じて年齢別の栄養補助食品を勧めることができます。市場には、年齢、サイズ、現在の栄養ニーズに基づいて、あなたのお子さんのニーズに適さない製品が数多くあります。専門家がメニューを作成していくことが理想的です。栄養補助食品をうまく使うことで、食事のストレスを緩和していくことも重要です。

下記のヒントを参考にしてください。

**・冷たい状態で提供、内容が見えないようにして提供**

サプリメントには多くのビタミンやミネラルが追加されているため、においより味はいいです。そのため、飲み物として子供にサプリメントを提供している場合は、冷たい状態で提供してください。また、ストローをつけた缶や、カバー付きのボトルやカップで提供してください。

**・クリエイティブに！**

- > 焼いた製品における牛乳の代わりとしてバニラ風味の製品を使用します。
- > フルーツと砕いた氷を加えてブレンダーに入れて「スムージー」を作ります。

#### ・粉末製品

粉末のサプリメントを液体と混ぜて飲料を作るときは、粉末を完全に水和させるために、しばらく冷蔵庫に入れておいてください。乾燥状態の粉末サプリメントを食品に追加する場合は、食品が調理された後に同様なことをしてください。

## 18章. 思春期のプロジェリア 女性における変化

成長と体脂肪  
Tannerステージ  
月経



プロジェリアの若い女性は、しばしば生理を経験します。もし出血量が多いならば、治療についてあなたの思春期のかかりつけ医師に相談してください。

### ご家族の方へ

プロジェリア女性患者では、まばらな陰毛と乳房のふくらみは得られるかもしれませんが、完全な二次性徴はみられません。初潮は、半分以上の思春期のプロジェリア女子においてみられます。周期的に月経が続くかもしれませんが、しばしば不順となります。出血量はいろいろです。一部の女の子は出血量が多く（月経過多）なり、貧血が起こることがあります。循環血液量と水分摂取を維持することはプロジェリアの子どもたちにとって重要です。月経過多や、月経によると思われるだるさや疲労があるならば、あなたの子どものかかりつけ医師にご連絡ください。月経過多のある思春期の女性では、生理による出血を減らすしたり止めたりする低用量経口ピルを処方されることがあります。

### 医療従事者の皆さんへ

健康な女子の二次性徴は、乳房と陰毛の発育、身長 of 急激な伸びと体脂肪の増加に特徴づけられる身体組成の変化が先に起こり、初潮は典型的には思春期の後の方にみられます。

いくつかの研究では健康な思春期の子どもと成人女性では、規則的な月経には身長に対しての最低限度の体重と体脂肪率の維持が必要であると示唆されています。しかし、プロジェリアの思春期女性にとっては初潮が起こるためにこれらの典型的なイベントは必要ないことが、これまでの研究で明らかとなっています。

## 成長と体脂肪

プロジェリアの子どもたちは、出生1年目から生涯発育不全を呈し、2歳までには体重と身長が3パーセンタイル以下になります。皮下脂肪が著しく少なく、レプチン濃度も著しく低値となり、全身性の脂肪萎縮が起こります。

## Tannerステージ

約40%はTannerステージ1度のままです。残りはまばらな陰毛や胸のふくらみによって特徴づけられるTannerステージ2度まで発育します。しかし思春期のプロジェリア女性はTannerステージ3度までは達しません。

## 月経

プロジェリア女性患者の約60%は、初潮を経験します。初潮の平均年齢は健康な女性とあまり変わりなく14.5歳前後です。周期性には非常に幅があり、患者さんによっては不規則な月経と小出血を繰り返すこともあれば、月経過多による貧血を生じることがあります。

月経過多による貧血の危険性がある患者に対しては、低用量経口避妊剤としてエチニル・エストラジオールを20 $\mu$ g以下で服用させてください。（一般集団の研究で20 $\mu$ g以上のエチニル・エストラジオールは、血栓凝固の危険性が指摘されています。）

プロジェリアにおいては、初潮を経験する人としらない人では、体重、体脂肪率、Tannerステージ、血清レプチン濃度に関して差はありません。排卵と妊孕能は、プロジェリアでは研究されておらず、現在まで、プロジェリアの成人女性の妊娠報告はありません。

## 19章 プロジェリアの子どもたちにおける正常生体機能



プロジェリアの子どもたちには、正常に機能する多くの生体システムが存在することを認識するのは大切です。その理由は、プロゲリンが体内の特定のタイプの細胞では産生されないため、または特定の臓器がプロゲリンの影響に対してより回復力があるため、もしくは他の説明されていない理由によるかもしれません。

＞プロジェリアの子どもたちは、一般的に次の機能は正常です：

・脳；プロジェリアの子どもたちは、外見は他の子ども達とは違って見えますが、年齢相応の知性と人格を持ちあわせています。そのため、周囲の仲間との関係性は非常に重要です。彼らはアルツハイマー病を発病しません。しかし、脳血管に異常を認めることがあり、脳卒中を発症する可能性があります。

- ・肝臓
- ・腎臓
- ・胃腸機能
- ・免疫機能は正常です；  
切り傷や骨折の治癒速度

正常な肝臓、腎臓、胃腸、および免疫機能は、多くの場合、臨床試験への参加に重要です。薬物は安全に投与するためにこれらの機能の1つ以上が正常に機能することが必要だからです。

は、通常と変わりません。インフルエンザワクチンを含む予防接種は、一般の小児と同じ方法が推奨されます。さらに、プロジェリアの子どもたちは、免疫不全や高齢者ではありませんが、ハイリスクとされる群に適応となる予防接種は接種されるべきです。ワクチンが不足している場合、プロジェリアの子どもたちは、同年齢の子どもよりも虚弱であるため、病気への抵抗力が低い可能性があり、特別な配慮が必要です。個々の特定のワクチンについての情報は、かかりつけのプライマリ・ケア医にご相談ください。

・肺機能は、異常をきたすことは知られていませんが、胸腔が小さく、胸壁を覆う皮膚が硬いことにより拘束性の肺機能の問題をきたす子どもがいるかもしれません。

・内分泌機能も一般的には正常に機能します。ただし、身長 of 急激な増加などの思春期の変化、性器の二次性徴、および成人における発毛は、一般に出現しません。月経



は初来する可能性があります。（女性の思春期変化、第 18 章を参照）。

・成長ホルモンが投与される小児もおり、体格が大きくなる可能性があります。しかし、成長ホルモンが早老症の子どもの全体的な健康を増進するかどうかは明らかではありません。成長ホルモン治療を検討する場合は、内分泌専門医による評価が推奨されます。

## 20 章. プロジェリアとの生活: プロジェリアの子どもたちの両親からのアドバイス

日常生活に関する一般的な考え  
プロジェリアの子どもと話す  
外の世界での対処  
兄弟姉妹  
スポーツ  
衣類や履物  
宗教  
ペット  
家の周辺の実用的な設備  
旅行  
ほかの事



*あなたは一人ではありません。家族は経験を共有することで互いに助け合っています。*

プロジェリアの子どもたちの両親はプロジェリアの子どもとの生活の課題にどう対処するのかについて以下のようなことを共有しています。

### 日常生活に関する一般的な考え方

“最初のころ、息子がプロジェリアと診断された前後、日常生活は大変でした。私たちはそのことを理解し始めようとする事さえできず、他の家族とも共有できなかったため、初めてのわが子への診断をどのように対応していいか知りませんでした。息子の小児科医がひどい間違いを犯し、誤診したことを私たちに電話で知らせてくれることを夢見していました。それでも今はとても多くの人からの支援と愛、そして息子からの愛を受け、必要でしたらもう一度やり直したいです。私たちの息子は現在 11 歳です。彼は私が説明できない方法で私たちの生活や他の人の生活に影響を与えてきました。”

“プロジェリアの 3 歳の男の子の両親として、私たちはできるだけ彼がプロジェリアではないかのように接するよう努めました。時にはこれは難しいです。彼は何でも好きなものを食べることができ、姉よりも注目を集めています。彼が夜に目覚めて PediaSure(健康栄養ドリンク)を欲しがるのをやめさせません。私たちが彼の姉に与える同じ経験を彼が得ることを確認しようとしています。”

“親は子どものニーズのみに集中する傾向があります。両親は自分自身のことやと大人の間人間関係にも注意を払うことが大切です”

### プロジェクトリアの子どもと話す:彼女/彼になにを、いつ、どのように伝えるか

“子どもや兄弟らとプロジェクトリアをいつ、どのように話し合うかは正しい答えも間違った答えもありません。決断は子どもの性格と、私たち全員が住んでいる異なる文化に基づいて行われます。”

“一般的に子ども達は理解する準備ができていることを聞いて理解します。彼らは聞く準備ができていることを尋ねます。原則として私たちは尋ねられた事に答え、彼が尋ねたいことのみ訊いてくるのだと推測します。私たちは、彼がより多くのことを聞く準備ができていることをいずれ明らかにするだろうと信じているので、それ以上は深く話しません。また、臨床試験のため物事は急速に変化し続けているため、私たちが言っている事が彼の将来について正確かどうかは実際にはわかりません。”

“彼女は身長がみんなより低く、髪がなく、薄い皮膚で、それがプロジェクトリアと呼ばれていることを知っています。それだけです。いつどのようにその時が来るかはわかりません。私たちは彼女が既に知っていると思っていますが、ただそれについては話さないだけです。”

“誰かがあなたの子どもに近づきなせ彼らがそんなに違って見えるか尋ねる前に、プロジェクトリアについて話す適切なタイミングはいつなのか決めること、それは両親にとって最も難しい事でしょう。私の息子は7歳で彼は髪の毛のこと以外は自分の仲間との間に違いはありません。彼は遊ぶ時にはより注意が必要であることを知っており、自立するために特別なクッションと踏み台を必要としますが、彼は何かうまくいかないことを心配していません。私たちは彼の前でプロジェクトリアについて話していますので、私が思っている以上に彼はそのことを気付いているはずですが、尋ねてはきません。私たちは彼が尋ねてくるのを待つことにしましたが、これまで彼は私たちに何も質問してきませんでした。それは学校が協力的で安全な場所で成長し、彼の友人が彼をそのまま受け入れてくれたことが、彼をととても幸せにし不安にさせていないのだと思っています。彼が年齢を重ねるにつれ、誰かに尋ねられたらプロジェクトリアの名前を知ることができるように私たちは彼と話をするつもりですが、プロジェクトリアだからといって彼の人生が変わらないことを保証するつもりです。彼は人生を楽しんで幸せになることができます。私たちは問題が起こるたびに解決するでしょう。”

### 外部との対処

“凝視や失礼なコメントに備えてください;答えを用意してください。でも議論はしないでください。あなたの子どもは凝視やコメントに気づかないかもしれませんが、あなたは違うでしょう。兄弟は見知らぬ人の凝視や質問に腹を立てるかもしれません;彼らにも準備してください。”

“多くのささやき声、凝視、質問を経験します。子供が小さいときは簡単です-彼/彼女は理解していません。親であることを忘れないでください。誰かがあなたに近づいたら「いい

え」と言うか、「今はだめ」と言うことができます。時々それは迷惑に感じるがあります。ほとんどの場合彼らはただ心配しているのです。だから微笑んで下さい、すると彼らは微笑むでしょう。”

”私たちにとって”最も困難なことは医学的な問題ではありませんでした。それは子どもが直面しなければならないことを恐れる心理的、感情的な課題でした。彼の幸せは私たちが初めに感じたことでした。私たちは自分たちのコミュニティ内で強固な友人関係を作るようにしました。真の友人は個人がどのように見えるか、できないかを考えません。真の友人は目の前にいる友達だけを見て遊びたいと思っています。友人と家族は私たちの子どもの幸せの中核となっています。他の視線やコメントは自我と自信にわずかな影響しか与えません。”

“他人の視線や質問を子どもたちが処理できるように支援することは、もちろん子どもによって非常に異なるでしょう。私のティーンエイジャーは、人から凝視されたり、無作法な行為の後はとても不快に感じるので交流しないことを好みます。彼女が小さかった頃、私たちの名前、写真、彼女のウェブサイトのアドレスを載せた名刺を作りました。私たちは公共の場で人々がプレッシャーを感じずに自己学習することを望んでいました。彼女は年齢を重ねた現在では、私たちが一緒にいなければ、彼女自身で処理する方法を考え出さなければなりません。彼女は今では手をふり、笑うことで周囲の人が見ることをやめてくれるといいます。”

“あなたの子どものサークルにいとこや近所の子どもを組み入れて長期的な友情を築きます。”

“私たちの地域社会で病気を公表することが以下の 2 点において非常に役立っています。;募金活動や息子と家族が外見の違いによりうまく対処すること;知ってもらうことによって私たちがコミュニティから多大なサポートを得ていること。それは両親としての私たちに助け、私たちの息子が年を取るにつれて、彼が異なって見えることを快適に感じるのに役立つと願っています。”

“他のプロジェクトの子どもたちや、ある時点で他の健康上の問題を持つ子どもたちに会うことは非常に役立つでしょう”

“コミュニティで話すことができる機会があれば試してください。難しいことではありますが、あなたの子どもに役立ちます。私たちは自身の町で教育と啓発を図ろうとしているので人々は私の息子が何の病気を持っているかを知り、じっと見ることをやめます。しかし、小さな町でさえ、あなたはいつも誰かが凝視していることに気付くでしょう。機会があれば、私は公共の場で自分を公表し、子どもをじっと見つめるより近づいて私たちに尋ねるほうがいいことを皆さんに伝えます。”

## 兄弟

“あなたのすべての子どもたちに特別な注意を払ってください: 正常な兄弟を無視しない

てください。兄弟間でのジェラシーが起こります。兄弟や姉妹だけと過ごす日を持つようにしてください。そうすれば彼らは特別な気分になります。”

“兄弟に伝えるべきことは出生順によりますが、私たちはプロジェリアの子に伝えていない事を他の兄弟には伝えません。”

“私たちの年長児は診断が何なのか知っていますが、プロジェリアの子どもはそうではありません。”

“私たちのプロジェリアの 11 歳の子どもには 3 歳の弟がいます。これまでのところ、兄に対して注意を払う必要があり、手荒くしてはならないということを 3 歳のこどもにできる限り明確な方法で説明しました。私たちは 3 歳の子が自分の兄が特別だという事を理解していると信じています。”

“兄弟姉妹は PRF 活動に参加し、募金活動に参加でき、他のプロジェリアの子ども達やその兄弟姉妹との出会いを楽しむことができます。これらはすべて彼らにとって非常にポジティブな事だと信じています。”

“特別なニーズのある子供がいる家庭で育つことは、兄弟姉妹にとって困難な問題を引き起こす可能性があります。プロジェリアに罹患した子どもに特別な注意を払うことにより、病気になっていない兄弟姉妹が家族にとってそれほど特別ではなく大切にされていないと感じるかもしれません。家族のアイデンティティがプロジェリアの子どもの世話に集中している場合、兄弟姉妹は家族内で自身の独立した役割と自己感覚を養うことが難しいかもしれません。彼らは特別な食事、特別な施設、または特別な医師の診察を必要としないので、自分自身を特別ではないと感じないように特に注意してください。このロジックは大人にとってはばかげているように見えるかもしれませんが、幼い子どもにとってはそうではありません。兄弟は自分の健康と正常の身体能力に罪悪感を感じることがあります。兄弟姉妹への支援は、家庭内で「違い」を持って生活している他の子ども達との友情の形で形成されます。あなたの近くにプロジェリアの子どもを持つ家族はほとんどいないでしょうから、あなたは他のタイプの障害と向き合っている家族なかたちでこの支援を探したいかもしれません。家庭内すべての子どもたちが自分自身の興味やユニークな才能を探求する機会を確保してください。”

## スポーツ

“私たちは子どもの能力に応じて十分な運動する機会を与えます。私たちの家では低いバスケットボールのフープがあります。ミニチュアゴルフとキャンドルピンボウリングは、友人と共有できるスポーツです。水遊びは優れていますが大人の監視が常にあることを確認します。他に家の中で遊ぶためのボール、フープなどがあります。”

“プロジェリアの子は”できるだけ早くスポーツを紹介してください。これにより彼らは早い段階でコミュニティの活発な一員になることができるだけでなく、彼らの参加を可能にするための設備を確保するのに最適な時期でもあります。長年にわたって、私たちは私た

ちの子どもに極端な量の持久力とアグレッシブな競争を必要としない種類のスポーツを紹介することにより、彼の参加に影響を及ぼす変化をつくりだしてきました“

“水泳：ベビーウェットスーツは彼のいびつなかたちの体にフィットせず、保温することはありませんでした。彼はプールの中に 5 分いると青くなっていました。最近厚さ 3mm のフルオーダーメイドウェットスーツを購入しました。

”ハイドロセラピープールでの定期的なセッションはリラクゼーションを促進し、痛みを和らげ、動きを助け、いい運動となります。またとても楽しいです！“

“私の息子がプロジェリアでなかったら、彼はきっと一日中スポーツをしていたらと思う。私たちはプロジェリアの子どもたちが 9-11 歳ころにコンタクトスポーツをあきらめなければならないことを読みました。私たちの子どもは現在 7 歳です。そのため私たちは彼が望む限り続けることができる身体活動を見つけようと試みてきました。彼はウェットスーツで水泳のレッスンを受けています。水は暖かいのですが、彼にとっては十分暖かくないので、ウェットスーツが 30 分のレッスンを完遂するのに役立っています。彼は水泳の授業中に休んだりできるので授業を最後まで受けることができます。彼はダンスの授業も参加しています。床につくのは非常に難しいので、振り付けの一部としてこれは通常行いません。彼がグループの一員であると感じているのは驚くべきことです。彼はランニングも大好きで毎年 6 km のウォーキングに参加しています。車いすと歩行者の間で彼はゴールラインを超えることができます。そしてそのことが彼は大好きです！！”

### 衣類・履物

“あなた自身でいくつか服を作るか、カスタムメイドする必要があるかもしれません。綿や敏感な肌を刺激しない素材が好まれます。”

“腰が通常のパンツの長さよりもずっと小さいため、調整可能なウエストバンド付きのパンツは非常に役立ちます”

“スニーカー(おそらく装具付き)が快適であれば、服装やフォーマルさについては心配する必要はありません。”

“靴にはやわらかいパッド入りインソールを使用してください”

“冬には、子供の指やつま先が冷たくなりやすいので、厚手の手袋や 2 組の手袋が役立ちます。”

“この事は常に問題ですが、ウエストバンドは息子のズボンを維持するのに非常に役立ちます。装具は履物を手助けしますし、また彼はゲルでサポートされたスニーカーを使い始めました。この組み合わせで足を引きずるような動作がみられなくなりました。”

### 宗教とコミュニティでの交友関係

“この事は受け入れと交流の優れた源泉となりえます。なぜこの事があなたの子どもに起きているのか理解するのに、あなたの家族の聖職者と話し合ってください。宗教的な若

者グループそして/またはスカウトプログラムがいい場合があります。他人を助けるような活動にあなたの子どもを関わらせます;彼または彼女はその思いを強くするでしょう。”

“教会の若者グループは私たちの子どもたちにとって非常に重要かつ不可欠です。なぜなら彼らはより高貴な存在があることを強く信じる基本的な信念と信仰を確立し、神が私たちの息子に注意を払い、彼がなるべきものになるよう育つように私たちを導いてくれると固く信じるからです。”

“小さなカトリックの学校に通うことは、私たちがプロジェリアとの生活を送るのを助けてくれます。”

## ペット

ペットは交流や無条件の愛の素晴らしい根源となる可能性があります、大型犬や見知らない犬は危険なことがあります。“

“動物は非常に重要です！私たちの子ども達は、見守ったり何かに責任を持つ能力があることを感じる必要があります。”

“子どもたちにとってペットが周りにいることはとてもいいことです。彼らが犬を飼うことができたら、彼らにとって非常に有益になります。”

## プロジェリアの両親が自宅周辺で役立ったという実用的な設備

- ・レバータイプの蛇口が浴槽・洗面台に付属している。
- ・コートフックや電灯のスイッチ、ドアハンドルを低くし、ドアノブを緩めて硬くならないようにします。これにより子どもが部屋に入ったり食器棚を使用するのが簡単になります。
- ・小さい手すりを通常の階段の手すりの下に取り付けます。
- ・ベッドに低反発マットレス(テンピュールなど)を使用します。作業療法士がこれを助けるかもしれません。
- ・カウンター、洗面台、電灯のスイッチに届いたり、便座に乗り降りするために小さな踏み台や箱を手元に置いてください。
- ・子どもが快適になる家具を手配します。足が床に触れることを可能にする椅子、その低い椅子にあった高さのテーブルを手配します。いくつかの椅子・テーブルは調整可能です。これによりこむら返りを防ぎます。
- ・トイレではクッション付きシートを便座に取り付け、便器の隣に踏み台を置きます。
- ・床で快適に遊ぶため、子供が必要とする場所にフォーム(スポンジ状のマット)を置いてください。
- ・ある家族は家庭用と学校用にトリップ トラップ チェア(Stokke 社)を強く推奨しています。それらはあらゆる年齢で快適な人間工学に基づいた座席を提供するために作られています。この家族の子どもは 3 歳のころからこの椅子を自宅に一つ持っています。中学生以降、学校側は教室ごとにこの椅子を準備しました。これらの椅子は彼女が同僚と

どんな高さのテーブルや机に対してでも彼女の足を支え人間工学的に正しい位置に座ることを可能にしました。また椅子が体にフィットして快適にすわれるようにパッドもつけました。

## 旅行

“通常の堅いプラスチックシートの代わりに、低反発フォーム製のカーシートを使用してください。”

“あなたの子どもがどれだけ疲れやすいか気を付けて下さい”

“飛行中は長時間のフライトを快適にするために座席のアップグレードを依頼してください。また慌ただしい出発エリアで待たされることを避けるために、航空会社のラウンジを使用できるか尋ねてください。子どもと定期的に旅行する場合（臨床試験のためボストンに行く場合など）、航空会社の上級職と連絡をとるようにしてください。これは支援を求めるときに非常に役立ちます”

“旅行前の夜はお子様には十分な休息をとらせ、旅行前と旅行中は十分な水分を補給してください。”

“フライト前にチェックインする時は長い列を避けるために障害のある子どもがいることをスタッフに伝えてください。”

“目的地では車いすを手配してください。そうすれば、あなたの子どもは出入国審査列に並ぶ必要も、空港を歩く必要もありません。”

“航空会社によっては手荷物に「disabled」ステッカーまたはタグを張って、ファーストクラスの荷物を降ろすときに最初に渡すことがあります。”

“荷物が紛失した場合に備えて、必要なすべての薬を手荷物に入れてください”

“近くに病院があるか確認してください”

“新しい冒険へ乗り出すことを恐れなくてください。違って見える人々を少し疎外したり、逆により受け入れていたりする文化もあります。あなたなら大丈夫です！！”

“可能な限り tram (電動自動車) に乗って空港を回ってください。航空会社に話しておけば飛行機の到着時に tram を出口のドアのところに用意してくれます。”

“あなたの子どもが飛行機の食べ物が気に入らない場合に備えて旅行中に健康栄養ドリンク (PediSure など) をもって行ってください。”

## 他の考え

“エネルギー補給や頭痛を避けるため子どもが禁止時間におやつを取るの許可してください。しかしそれ以外はできるだけ普通に扱うようにしてください”

“彼らが欲しがるものを食べさせましょう。彼らはカロリーとエネルギーが必要とし、家族が食べている「通常の」食事に対応することができないかもしれません。これは兄弟に問題を引き起こす可能性があることに注意してください。”



“子どもは自身の違いに気が付くと、感情をあらわにすることがあるかもしれません。”

“スポーツ、芸術、音楽、ドラマ、様々な社会的な状況を通しての刺激を与えましょう。”

“”理学療法:私たちは彼の関節がどれほどのスピードで柔軟性を喪失し始めたかに驚きました。ある日、彼は膝がわずかに曲がっていただけなのに、次の日には腕(肘)、手首、足首、腰がかたくなりました。これは 3 歳前後に一晩で起きたかのように見えました。また、私たちは彼が 3 歳の頃にまっすぐ立っていないことにも気づきました。彼の肩は丸まってきました。これを改善するために毎日ストレッチをしています。彼は月に一度理学療法士に自分の経過をみてもらっています。

“足部の爪のケアと硬い皮膚の角質除去を支援するため足病医に定期的に訪問してもらいます。手や足の指がとても狭いので、嵌入した手の爪/足の爪に注意してください。”

## 21 章. 学校へ行くこと

学校での活動に関するアドバイス

学校での救急医療

学校、教室、医療機関、

そして移動手段



多くのプロジェリアの子どもたちは、彼らの仲間と一緒に学校に通い、そして彼らが通常クラスで快適に参加できるように特別な設備を必要とします。

この章は、子供たちのための推奨と実際的な設備のいくつかの例を含みます。この章の内容と、かなりの部分の共通部分があるため、作業療法の章も読んでください。

### あなたの子どもたちのニーズに対応した学校での活動についてのアドバイス

必要な設備を義務付ける法律を利用する：

国と学校状況により違いはありますが、特別なニーズに対応するための学校への必要事項が、法律により定められています。このことは、あなたのお子さんが前向きな学校生活をおくるのを保証するために学校で適用される場合重要です。アメリカ合衆国には、二つの法律があります。

> **身体障害者法第 504 頁**では、学校が障害ある学生に、支援を提供し、障害を取り除く方法の青写真であるので、学生は一般教育カリキュラムへ平等にアクセスできます。これは、身体の不自由な人々に対する差別を防ぐための、連邦の市民権法です。

> **障害者教育法 (IDEA)** は障害をもつ子供たちのための連邦特殊教育法です。

両親が、校長先生、学校看護師、セラピスト、そしてあなたの子供とかかわりのあるすべての先生と、面談するように強く勧めます。

それは、みんなにプロジェリアが何であるが、そして、あなたの子供のニーズが何であるかを知らせる絶好の機会です。

またスタッフにとって、子どもにしてあげられる一番いいやり方についてのアドバイスを共有することにより、お互いと両親で助けあう機会でもあります。重要なこととしては、緊急時に備えるトレーニングや、特定の先生の関わり方、看護師の詰め所や建物の入口が教室に近いことなども含みます。このハンドブックのコピーをミーティングに持ってきてください。PRF から入手可能です。最適な準備を確実にすることに役立つ、共有されたコミュニケーションを誰もが感謝するでしょう。

年初の会議は、予想外にわきあがってきた質問をスタッフがするのに役立ち、両親にいつでも議論や質問ができることをスタッフに知らせるのに役立ちます。年間を通して両親は、先生、先生のアシスタントやほかのヘルパーが両親と議論することができる「コミュニケーション本」を取り入れるようにすることもできます。年度末の会議では、現在の教師と次の先生との間で情報と共有することが可能です。しばしば、両親や現在の教師は次の先生を選ぶことも可能です。

### 学校での救急医療

呼吸困難（息切れ）、狭心症状（胸痛）、チアノーゼ（唇や皮膚の青い変色）を発症するすべての子供は、すぐに活動をやめるべきです。症状が急速に解決しない場合は、子どもは学校または施設の緊急計画通りに救急医療を受けなければなりません。酸素があれば投与されるべきです。心血管イベントのリスクのために、学校医療関係者は心肺蘇生法（CPR）の訓練を受けることが望ましく、小児用自動体外式除細動器（AED）が利用できることが望ましいです。CPR トレーニングの詳細や、学校での緊急治療、AED などの詳細については、米国心臓協会ウェブサイト [www.americanheart.org](http://www.americanheart.org) を参照してください。

### 学校、教室、医療、および交通機関

- ・足が表面に触れる適切な座席の高さを確認します。足がぶらぶらしていると、脚が不快になります。ほとんどの机や椅子は低くしたり、小さな机や椅子を持ち込んだりすることができます。
- ・硬い椅子に置くための柔らかいクッションを用意するか、支持とマルチポジション整形外科用椅子を供給してください。
- ・子どもが座ったり、立ったり、自由に動き回ることを許可してください。時々、快適さのためには子供たちは座るかわりに断続的に立つ必要があり、彼らの作業を中断することなく行うことが可能です。
- ・プロジェクトの子どもは、足を組んだり、かたい床に座ったりするのが困難になることがよくあります。各クラスに回転式の椅子を提供してください。
- ・トイレの足台はシンクにとどくために必要です。トイレへの扉は簡単に開けら

れるもの、もしくは一日中開いたままにすべきです。

- ・年少の子供たちのために、学校にベビーカーを用意してください。年長の子供たちには、とくにもし関節の問題があるなら車椅子が役立つ場合があります。
- ・家庭用と学校用の2冊の本を用意する必要があります。
- ・キャスター付きのバッグをお勧めします。
- ・教室での書き物による疲労をモニタリングします。
- ・教室内には、自由にあるいは授業の合間に休憩をとるためのスペースを設けてください。これは休憩のためにクラスを離れる必要がなくなります。

### 提案を書く：

- ＞筆記者やキーボードの使用は、より長い書き物のために、必要に応じて使用できます。
- ＞机の上に置く傾斜した画板は平面に書くよりもはるかに快適です。
- ＞関節炎に供給されるものと同様の大きな鉛筆または鉛筆握りグリップは書くのをより快適にする場合があります。
- ＞ラップトップコンピュータは、疲労や書痙を軽減することができます。

### ロッカーの提案：

- ロッカーは特に難しいです。それらには時々高い内部棚、重たいドア、回転式ダイヤル鍵を有しています。ハンドルを開くには持ち上げなければならない、それらはしばしば学生で混雑する廊下に置かれています。
- ロッカー使用のための様々な用具があります。
- ＞学校はロッカーの棚やフックの位置を下げるすることができます。
  - ＞開けるのを助けるために、学校は回転式ダイヤル鍵またはパンチコードで開くロッカーの代わりに、鍵でのロッカーを設置することができます。もしくは、キーフォブ機能をロッカーにつけることができます。学生がロッカーの正面のプレートにフォブを接触させると開きます。
  - ＞混雑を減らすには、その子どもたちの少なくとも片方には他の学生がいなくすむように列の最後に低いロッカーを割り当てます。

- ・子供が学校で帽子をかぶることを許可します。ほとんどの学校は許可していませんが、プロジェクトの子供たちが快適に過ごすようにするためには、キャップや帽子の着用を許可することが重要です。
- ・標準化されたテストのための対応：
  - ＞テストを短時間で、頻繁に休憩して行うように手配してください。
  - ＞子供は必要に応じて、ワードプロセッサを使ったり、自由回答の質問に答え

たりできます。

>他の選択肢は Scribe ELA (English Arts) 作文です。子供が口述して筆記者に筆記させるか、必要に応じて作文を記録するための音声テキスト変換装置を用います。

・体育の授業では、子どもがやってみたいことはやらせていいですが、必要なときにいつでも休憩をとらせるようにするのが望ましいです。子どもが常に、活動に参加している（疎外感を感じない）ことを確認することも重要です。先生は、注意深く心血管活動についてモニターする必要があります。子どもたちはできる限り仲間と遊ぶべきなので、これは自己制御でありえます。しばしば、子どもたちはスコアラや、指定クォーターバックのような中心的な「重要な」役割を担うことで接触は最小限に抑えて最大限に参加することができます。

・体育教師は必要に応じて体育の授業で適応器具とロッカールームを与えるべきです。もし外での授業の場合には、温度をモニターします。もし厳しい気温のため外に出ない場合には、仲間と屋内にすることができます。

・プロジェクトの子どもたちは他の子どもに抱えあげられるべきではありません。子どもたちはお互いを持ち上げるのが大好きですが、彼らはしばしばきつく圧迫したり落としたりするので、決してお勧めできません。

・学校で週に 3 回、1 回のセッションで 20 から 30 分の理学療法や、週に 1-2 回、1 回のセッションで 20 分の作業療法を手配してください。PT は授業日の一部として提供され、そうすることで、放課後の PT や OT の予約で QOL を損なうのを避けられます。

・子どもが自由に飲食するためにお弁当を持ち歩くことを許可してください。多くの場合、子どもたちは少量ずつ、頻繁な飲み物や軽食を必要としますが、学校では通常は飲食時間を制限しています。プロジェクトの子どもたちは、授業を中断することなく自由に食べたり飲んだりできるようにする必要があります。代理の先生もこれを認識していることを確認してください。

・子どもが食べ物をもらって、十分食べる時間があるように昼食のための列の前の方に行かせる必要があります。プロジェクトの子どもたちは仲間よりもゆっくり食べることが多いですが、彼らは飲食物を最大限に摂取する必要があります。また、ランチの列の前に「仲間」を連れて行くことで、トレイの持ち運びや快適さの助けになります。昼食室係員が必要に応じて、彼らのトレイを運んだり、食物を手に入れるための手伝いをしたりするようにしてください。

・一日の始めに大人や生徒に子どものバックパックを持ち運んでもらい、帰るときも手伝ってもらいます。

・生徒や大人はクラスからクラスへの移動も支援する必要があります。マンツーマンの先生のアシスタントは、教室から教室と、ダイニングエリアまで子どもに

付き添わなくてはならず、バックパックや本なども重いものを運んだり、子どもの年齢、健康状態、学校の規則など必要に応じて高い棚の上のアイテムをとってあげます。子どもたちが年長になると、彼らの仲間がこれらの仕事を援助することができます。そうすることで、学校で割り当てられた成人のアシスタントの必要性を回避することにつながります。

・子どもは授業と授業の間やバスの発車時間のため、通常より 2～3 分早くクラスを離れるべきです。バックパックは「頭の高さ」になるため簡単に子供に当たります。また、授業と授業の間は廊下は混雑し、手に負えなくなります。早い移行時間が最適です。

・親または他の学校が承認した大人がすべての遠足に同行します。

・可能であれば、学校への送迎用のミニバスを用意します。通常のスクールバスは、最も監視されていない学校のエリアです。特殊バス設備がのぞましいです。

・教室への着席は教師のすぐ近くで、ドアの近くでなくてはなりません。プロジェクトリアの子どもたちは低音の聴力障害を呈します。通常は、大部分の会話の音域には影響を及ぼしませんが、クラスの前の席に座るのが最適です。ドアの近くに座ることで、混雑なしに教室移動をすることができます。

・学校にエレベーターがあれば、教室はエレベーターの近くにあるように選択してください。

・階を移動するときには、子供と仲間がエレベーターを使用することを許可してください。

・小さい年齢のときには、子どもが疲れたときにくつろぐことができる毛布と枕のある暖かい「静かな場所」を準備してください。子供が年をとるにつれて、看護師の詰め所での休憩が必要になる場合があります。

・看護スタッフは、子どもが看護詰め所に来たときは、いつでも親に電話できるようにすべきです。

・看護職員は治療のために除細動器を利用できるようにするべきです。

・救急車を病院に搬送する場合は、プロジェクトリアの子どもを最もよく知っており対応に最も適している所定の病院に直接連れて行くべきです。プロジェクトリアは稀であり、ほとんどの場合、スタッフはプロジェクトリアの患者さんの治療や対応方法を知りません。救急スタッフは、彼らが子どもの経験があるかに関係なく、病気の状況が最も近い病院でいいかどうかで病院を決定します。

・学校で手伝ってくれる親友や信頼できるアシスタントがいることが、みんなが快適で幸せな気分を過ごすための鍵となります。

## 22 章. プロジェリアと老化

### プロジェリアと老化の共通点と相違点

プロジェリアを理解することは、自然な老化過程を理解する新たなアプローチとなりえます。私達の体内ではプロジェリアの子どもたちよりずっと少ないですが、ごく少量のプロジェリンが作られています。



### プロジェリアと老化での共通点と相違点

プロジェリアは「分節型」早期老化症候群と呼ばれています。それは、老化に似ているものの、完全に老化と一緒にではないためです。例えば、早老症の子どもは、アルツハイマー病や、白内障や加齢に伴う悪性腫瘍にはなりません。一方で、一般的な老化では、早老症で見られるような骨の変化や脱毛・薄毛のパターンは起きません。我々ができるだけ多くのことを学びみんなの役に立つように、老化とプロジェリアが生物学的なレベルで重なっているところを明らかにすることは非常に重要です。

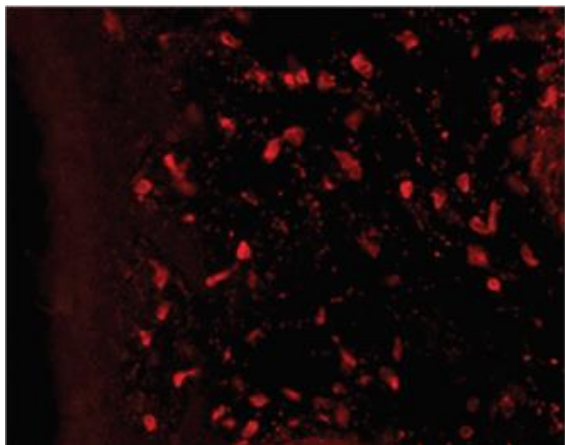
プロジェリンという新しく発見されたタンパク質でプロジェリアが起きることが分かったことにより、「プロジェリンは全ての人に作られるのか?」「プロジェリンは加齢や心疾患に寄与するのか?」という新たな疑問が出てきました。おそらく最も面白い手がかりは、プロジェリアの細胞でも正常の細胞でも加齢と共にプロジェリン蛋白濃度が上昇するという発見です。そして、プロジェリンは高齢者の皮膚生検で検出され、若者ではほとんどまたは全く検出されません。(次ページの図参照)加えて、プロジェリンは動脈壁の細胞に見られ、1年毎に3%増加します。プロジェリアとプロジェリンの新しい関係性の発見は、プロジェリアがどのように心臓病と一般の人々の老化で働いているのかを科学的研究のきっかけとなりました。

プロジェリアの子どもたちは、遺伝学的要因で心臓病を早く発症し、進行しやすく、死因の1位は心臓病で、死因のほとんどを占めています。(WHO)

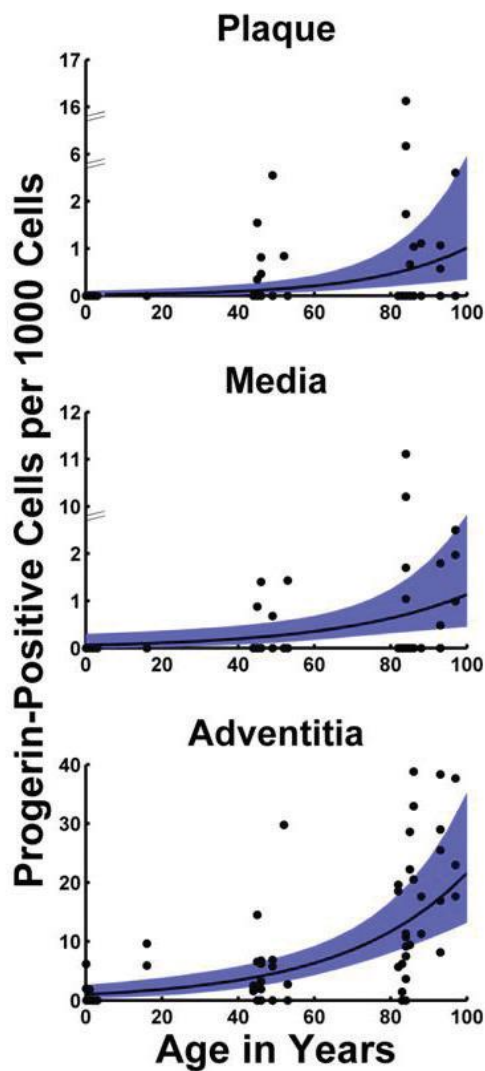
プロジェリアの青少年は、心疾患がある人と同様に、一般的に加齢に伴う症状である、脳卒中、高血圧、狭心症、心肥大、心不全の発症リスクが高いです。そのため、プロジェリアの研究について極めて大きなニーズがあるのは明確です。プロジェリアの治療法を発見することは、これらの子どもたちを助けるだけでなく、自然な老化過程による心臓病と脳卒中の非常に多くの患者を助ける鍵となるかもしれません。

プロジェリアの子どもでは老化過程が早いため、通常であれば何十年と必要な縦断的研究が、たった数年で観察可能なめったにない機会となるでしょう。

一方で、老年者で毎年行われている何千もの研究で分かったことが、プロジェリアの子ども達の病態の理解や治療に有用となるでしょう。お互いを理解することは、お互いに役立つ最良の方法です。



プロジェリアでない 93 歳の皮膚生検。  
赤い点はプロジェリンを含む細胞。  
(写真提供:K. Djabali)



一般的な集団で動脈壁の細胞内プロジェリンは毎年 3%増加する。(Olive et al, 2011)



## <Top ページ>

### 疾患概要



(写真はプロジェリア研究財団のご厚意によるものです。ダウンロード、コピー、配布や修正を禁止します)

#### 1. 「ハッチンソン・ギルフォード症候群」とはどのような病気ですか

1886年にJonathan Hutchinsonと1897年にHasting Gilfordが報告したことから命名された疾患です。遺伝性早老症の中でも特に症状が重い疾患で、動脈硬化による重篤な脳や心臓の血管障害が10歳台で起こることが多く、平均寿命は14.6歳と報告されています。

#### 2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

きわめて稀な疾患で、国内で10例程度、全世界で350~400人の患者さんが報告されています。

#### 3. この病気はどのような人に多いのですか

出生後から痩せ気味で皮下脂肪が少なく皮膚が厚く光沢があり、身長体重の伸びが著しく悪く、髪の毛も少なく四肢の関節が少し曲がった状態で十分伸びないのが特徴とされています。

#### 4. この病気の原因はわかっているのですか

典型に分類される患者さんでは、LMNA遺伝子内の点突然変異 c.1824C>T (p.Gly608Gly)によりプロジェリンと呼ばれる異常物質が産生されます。典型的な臨床表現型の患者さんの約9割がこの病的バリエントを保有しています。患者さんでは、加齢とともにプロジェリンが全身の細胞にたまってきて老化を引き起こすと考えられています。

#### 5. この病気は遺伝するのですか

典型に分類されるほとんどの患者さんはLMNA遺伝子の突然変異が原因のため通常は遺伝しません。LMNA遺伝子を含めた核ラミナを構成する分子の遺伝子変異によるラミノパチーに分類される疾患の場合、タイプにより常染色体劣性や常染色体優性の遺伝形式をとります。

#### 6. この病気ではどのような症状がおきますか

正常新生児として出生しますが、乳児期早期から皮膚が硬く光沢を帯びた感じに変化し、身長体重の伸びの著しい低下が現れてきます。乳幼児期から脱毛、前額突出、小顎等の早老様顔貌、皮膚の萎縮や硬化と関節拘縮（硬くて動きが悪くなること）が観察されるようになります。また、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加齢とともに顕在化し生命予後を規定する重要な合併症です。悪性腫瘍は10歳前後から起こる合併症として重要です。

#### 7. この病気にはどのような治療法がありますか

現時点では確立した治療法はありません。それぞれの症状に対する対症療法が主となりますが、近年Gタンパク質のファルネシル転移酵素阻害薬による治療が海外で試されており一定の効果が報告されています。そしてロナファルニブは、2020年11月米国食品医薬品局（FDA）に医薬品として承認されました。国内の患者さんがこの治療薬を選択することができるように、ロナファルニブの国内承認の申請手続きを進めています。

#### 8. この病気はどのような経過をたどるのですか

典型に分類される患者さんは10歳代でほぼ全例が亡くなってしまうと報告されています。一方で、非典型の患者さんでは40歳以上の長期生存例も報告されていますが、動脈硬化性の血管障害に加え、がんの発生（特に多重がん）に留意する必要があります。

#### 9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

それぞれの症状に合わせた社会的サポートを受けて頂くことが大切です。また定期的な検査と予防療法が大切です。

#### 10. この病気に関する資料・関連リンク

NPO法人のProgeria Research Foundationが英語のホームページで詳細な情報・資料を公開しています（<https://www.progeriaresearch.org/>）。

### トピックス

ファルネシル転移酵素阻害薬ロナファルニブは、2020年11月米国食品医薬品局（FDA）に医薬品として承認されました。ハッチンソン・ギルフォード症候群に対して認可された世界で初めての医薬品です。

Leslie B. Gordon 氏らの報告によると、Eiger BioPharmaceuticals 社の薬剤 Zokinvy™（ロナファルニブ）の内服治療により、約2年間の観察期間で有意な死亡率の低下を認めました（3.7% vs 33.3%）（JAMA 2018）。

<2 ページ目>

## ハッチンソン・ギルフォード症候群とは

### 1. 疾患について

#### 1. 概要

遺伝性早老症の中で最も症状が重篤な疾患。生後半年から2年で水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎及び強皮症を呈しますが、精神運動機能や知能は正常です。脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害及び性腺機能障害を合併し平均寿命は14.6歳と報告されています。

難病研究班の全国調査で約10人の患者が確認されており、成人例も含まれます。国内で20歳を超えた生存例が報告されています。頻度が高い合併症としては、脳血管障害、虚血性心疾患及び多重がんがあり、特に脳血管障害については繰り返し発症するという特徴があります。

#### 2. 原因

大多数の患者では、LMNA 遺伝子のエクソン11内の点突然変異（G608G, GGC>GGT）を認めます。スプライシング異常が生じ、N末の50アミノ酸が欠損した変異Lamin Aタンパク（progerin）が合成されます。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<sup>\*注1</sup>が持続し、核膜や核内マトリックスに異常を生じると推定されています。

\*注1：ファルネシル化とは、タンパク質に行われる修飾の一種です（タンパク質修飾にはこの他に「リン酸化」、「アセチル化」、「ユビキチン化」などがあります）。ファルネシル化により、タンパク質の末端には疎水性のプレニル基が結合します。末端が疎水性になったタンパク質は、その疎水性の部分を細胞膜内に挿入するため、タンパク質は細胞膜（細胞の内側）につなぎ留められます。つまり、ファルネシル化されたタンパク質は、細胞の内側の細胞膜上に存在するようになります。

#### 3. 症状

乳児期から全身の老化現象、成長障害及び特徴的顔貌を呈します。年齢を重ねるとともに、老化に伴う多彩な臨床徴候を呈します。

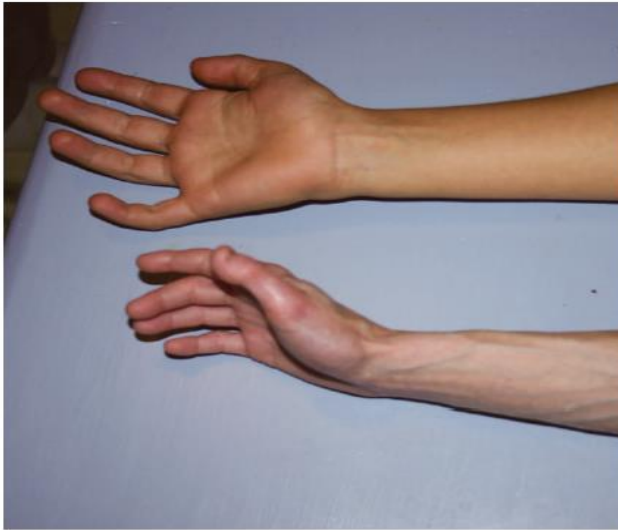
乳幼児期から脱毛、前額突出、小顎等の早老様顔貌並びに皮膚の萎縮、硬化及び関節拘縮がほぼ全例に観察されます。動脈硬化性疾患による重篤な脳血管障害及び心血管疾患は加齢とともに顕在化し、生命予後を規定する重要な合併症です。

10歳以上、特に成人期に至る長期生存例に認められる合併症として悪性腫瘍がありません。

皮膚所見：



關節拘縮：



(写真はプロジェリア研究財団のご厚意によるものです。ダウンロード、コピー、配布や修正を禁止します)

#### 4. 治療法

現時点で国内では確立した治療法はありません。老化に伴う症状に対する対症療法のみです。

近年、Gタンパク質のファルネシル転移酵素 (FT) 阻害剤による治療が海外で試されており一定の効果が報告されています。ファルネシル転移酵素阻害薬ロナファルニブは、2020 年 11 月米国食品医薬品局 (FDA) に医薬品として承認されました。

#### 5. 予後

無治療では 10 歳代で患者の多くが死亡します。生命予後は極めて不良ですが、20 歳以上の生存例も報告されています。

#### Q and A

Q: この疾患を疑う必要があるのはどんな場合ですか？

A: 乳児期に体重と身長伸びが極端に悪く、皮膚が乾燥し関節が硬いなどの症状が現れます。

Q: ハッチンソン・ギルフォード症候群かもしれないと思ったら、どこに相談すればよいですか？

A: 公表されている診療ガイドラインなどに基づいて臨床診断を行うことは全国の医療施設で可能です。しかし稀な病気ですので、実際に診療経験がある医師・医療機関は国内に限られています。この疾患に関する最新の情報や遺伝子検査等の診断については、厚生労働省の早老症研究班の千葉大学(糖尿病・代謝・内分泌内科)、大分大学(小児科)、佐賀大学(小児科)、成育医療研究センター病院(遺伝診療科)などが対応しています。

Q: ハッチンソン・ギルフォード症候群の治療研究について情報を知りたいのですが。

A: 現時点で国内の研究施設が主体となった治療研究はありませんが、海外の施設の国際治験がいくつか進められています。詳細につきましては、Progeria Research Foundationに直接お問い合わせ頂くか、早老症研究班の佐賀大学(小児科学)までお問い合わせください。

## 診断基準と重症度分類

### 1. 診断基準

#### <診断基準>

Definite 及び 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

### 2. 重症度分類

#### <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。
-----	--



<b>II 度</b>	<p>軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時又は軽労作時には無症状。</p> <p>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。</p>
<b>III 度</b>	<p>高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。</p> <p>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。</p>
<b>IV 度</b>	<p>心疾患のためいかなる身体活動も制限される。</p> <p>心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。</p> <p>わずかな身体活動でこれらが増悪する。</p>

NYHA: New York Heart Association

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 (peakVO <sub>2</sub> )
<b>I</b>	6 METs 以上	基準値の 80% 以上
<b>II</b>	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
<b>III</b>	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
<b>IV</b>	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5～6 METs、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 全く症候がない	自覚症状及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	自覚症状及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: 発症以前の活動が全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あって、直近6か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ものについては、医療費助成の対象とする。

<3 ページ目>  
ハンドブック



プロジェリア ハンドブック  
プロジェリアの子どもたちの家族と医療  
従事者のためのガイド  
第2版

プロジェリア研究財団の使命は、ハッチンソン  
ギルフォード プロジェリア症候群とそれに伴  
う心疾患を含む加齢関連の症状の原因、治療法、  
治癒への道を見つけることです。

さあ一緒に治癒を目指しましょう！

『プロジェリア ハンドブック：プロジェリアを持つ子どもたちの家  
族と医療従事者のためのガイド』第2版

目次

1. プロジェリア：基本事項
2. PRF プログラムとサービス
  - 国際患者レジストリ
  - 診断試験プログラム
  - 医学研究データベース
  - 細胞・組織バンク
  - 研究資金
  - 科学ワークショップ
  - 啓蒙活動
  - ボランティア&募金活動
3. PRF 薬物治療試験
4. 診断、遺伝学、および遺伝カウンセリング

- 5.心臓の健康/心臓病学
- 6.脳/神経/脳梗塞
- 7.救急医療/集中治療
- 8.気道管理/麻酔
- 9.アイケア/眼科学
- 10.聴覚/聴覚学
- 11.口腔ケア/歯科
- 12.皮膚/皮膚科
- 13.骨/整形外科
- 14.理学療法 (PT)
- 15.作業療法 (OT)
- 16.フットケア/足病学
- 17.栄養
- 18.思春期のプロジェリア女性における変化
- 19.正常生体機能
- 20.プロジェリアとの生活：両親からのアドバイス
- 21.学校へ行くこと
- 22.プロジェリアと老化

#### プロジェリア研究財団 (Progeria Research Foundation) の紹介



プロジェリア研究財団 (PRF) はプロジェリアの子どもの両親であるレスリー・ゴードン医師、スコット・バーンズ医師、そしてプロジェリアの子どもたちの医師、患者、家族のための医療資源とプロジェリア研究のための資金の必要性を知った熱心な友人や家族により、1999年に米国に設立されました。それ以来、PRFはプロジェリア遺伝子の歴史的発見と最初の治療法の発見を含むこの分野の進歩を促進する原動力となっています。

PRFはプロジェリアの子どもたちを支援するためのプログラムとプロジェリアの研究を行いたい研究者たちの包括的なネットワークを構築しました。PRFはプロジェリアとそれに伴う心臓病を含む加齢に関係した障害の治療法と治療を見つけることに専念している唯一の世界的な非営利組織です。

(写真はプロジェリア研究財団のご厚意によるものです。ダウンロード、コピー、配布や修

正を禁止します)

<4 ページ目>

## 行政情報

### 公費負担医療制度

医療費の負担軽減と稀少疾患や難病に関する調査研究・医療の推進、患者・患者さんの自立支援を推進することを目的に、医療費の全部または一部を国や地方自治体が負担する制度で、医療費助成制度のひとつです。

#### ●小児慢性特定疾病

ハッチンソン・ギルフォード症候群(21)

対象年齢は18才未満です。

診断基準と「疾病の状態の程度」の基準を満たしていると受給が可能です。

複数の医療機関での入院・外来での医療費は合算されます。世帯の所得に応じた自己負担は必要です。指定医療機関での診察が対象です。

小児慢性特定疾病情報センター

[https://www.shouman.jp/disease/details/11\\_07\\_021/](https://www.shouman.jp/disease/details/11_07_021/)

重症患者認定基準

<https://www.shouman.jp/assist/accreditation>

#### ●指定難病

ハッチンソン・ギルフォード症候群(指定難病333)

年齢制限がありません。診断基準や重症度分類の要件があり、受給認定されれば、長期支援が受けられる可能性があります。

世帯の所得に応じた自己負担は必要です。指定医療機関での診察が対象です。

難病情報センター <https://www.nanbyou.or.jp/entry/6013>

指定難病患者への医療費助成制度のご案内

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5460>

重症度分類(概要・診断基準等)

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5466#333>

#### ●身体障害者手帳

身体障害者手帳は、身体の機能に一定以上の障害があると認められた方に交付される手帳です。視覚障害・聴覚又は平衡機能の障害・音声機能、言語機能又はそしゃく機能の障害・肢体不自由・心臓、じん臓又は呼吸器の機能の障害・ぼうこう又は直腸の機能の障害・小腸の機能の障害・ヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能の障害・肝臓の機能の障害がある方が対象です。障害の程度は、障害の種類別に重度の側から1級から6級の等級が定められています。認定には指定医療機関での診察が必要です。

具体的な手続方法等については、お住まいの市町村の担当窓口にお問い合わせください。

厚生労働省 身体障害者手帳

[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi\\_kaigo/shougai Shahukushi/shougai shatechou/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/shougai Shahukushi/shougai shatechou/index.html)

概要：

<https://www.mhlw.go.jp/bunya/shougai hoken/shougai shatechou/dl/gaiyou.pdf>

<5 ページ目>

## 症例登録

国内レジストリ：「準備中」

## 国際患者登録

プロジェリアは 2000 万人に 1 人発症すると言われています。プロジェリアは非常に珍しい病気のため、ほとんどの医師はプロジェリアの子どもに出会ったことがありません。さらに、そのような子どもを持つ家族が頼れるような地元の支援もほとんどないのです。PRF の国境を越えた患者登録のサービスは、家族やプロジェリアの子ども、医師や研究者にサービスや情報を提供し、プロジェリアの特性や過程についての理解を深めるために設立されました。プロジェリアの子どもを PRF に登録することで、このハンドブックや臨床試験の機会、最新の研究結果など、患者やその家族にとって有益で新しい情報に素早くアクセスできるようになります。

詳細については [www.progeriaresearch.org/patient\\_registry.html](http://www.progeriaresearch.org/patient_registry.html) をご覧ください。

## 出版物

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.* 62(12):1031-1035, 2017

井原健二：

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群と老化

老年医学（上）—基礎・臨床研究の最新動向—

日本臨床 76 巻増刊号. pp186-188 （2018 年 6 月）

井原健二：

重篤な遺伝性早老症：ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群

内分泌症候群(第 3 版)

日本臨床 別冊内分泌症候群 IV. pp.612-615 (2019 年 3 月)

井原健二：

核膜蛋白質ラミン A の異常が引き起こす早老症のメカニズム



医学のあゆみ 272(2) 162-167, 2020

**問い合わせ先**

千葉大学大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学

〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

TEL: 043-226-2092 / FAX: 043-226-2095

大分大学医学部小児科

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1

TEL: 097-586-5833 / FAX: 097-586-5839

佐賀大学医学部小児科

〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5-1-1

TEL:0952-34-2314 / FAX:0952-34-2064

国立成育医療研究センター病院 生体防御系内科部 遺伝診療科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-3416-0181 / FAX: 03-3416-2222

## ハッチンソン・ギルフォード症候群

「早老症の医療水準やQOL向上を目指す集学的研究」 研究班

ホーム

診断基準

ハンドブック

行政情報・症例登録

リンク・出版物・問い合わせ先

▶ 難病情報センター

▶ 小児慢性特定疾病対策事業

▶ The Progeria Research Foundation

▶ 重症患者認定基準

▶ 重症度分類(概要・診断基準等)

▶ 厚生労働省 身体障害者手帳

▶ 身体障害者手帳制度の概要

### 疾患概要



(写真はプロジェリア研究財団のご厚意によるものです。ダウンロード、コピー、配布や修正を禁止します)

1. 「ハッチンソン・ギルフォード症候群」とはどのような病気ですか  
1886年にJonathan Hutchinsonと1897年にHastang Gilfordが報告したことから命名された疾患です。遺伝性早老症の中でも特に症状が重い疾患で、動脈硬化による重篤な脳や心臓の血管障害が10歳代で起こることが多く、平均寿命は14歳と報告されています。
2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか  
きわめて稀な疾患で、国内で10例程度、全世界で350~400人の患者さんが報告されています。
3. この病気はどのような人にも多いのですか  
出生後から瘦せ気味で皮下脂肪が少なく皮膚が厚く光沢があり、身長体重の伸びが著しく遅く、髪のもも少なく四肢の間節が少し曲がった状態で十分伸びないのが特徴とされています。
4. この病気の原因はわかっているのですか  
典型的に分類される患者さんでは、LMNA遺伝子内の点突然変異c.1824C>T (p.Gly608Gly)によりプロジェリンと呼ばれる異常物質が産生されます。典型的な臨床表現型の患者さんの約9割がこの病的バリエーションを保有しています。患者さんでは、加齢とともにプロジェリンが全身の細胞にたまってきて老化を引き起こすと考えられています。
5. この病気は遺伝するのですか  
典型的に分類されるほとんどの患者さんはLMNA遺伝子の突然変異が原因のため通常は遺伝しません。LMNA遺伝子を含めた核ラミナを構成する分子の遺伝子変異によるラミノパチーに分類される疾患の場合、タイプにより常染色体劣性や常染色体優性の遺伝形式をとります。
6. この病気ではどのような症状がおきますか  
正常新生児として出生しますが、乳児期早期から皮膚が硬く光沢を帯びた感じに変化し、身長体重の伸びの著しい低下が現れます。乳幼児期から脱毛、前額突出、小顎等の早老様顔貌、皮膚の萎縮や硬化と関節拘縮（硬くて動きが悪くなること）が観察されるようになります。また、動脈硬化性疾患による重篤な脳血管障害や心臓疾患は加齢とともに顕在化し生命予後を規定する重要な合併症です。悪性腫瘍は10歳前後から起こる合併症として重要です。
7. この病気にはどのような治療法がありますか  
現時点では確立した治療法はありません。それぞれの症状に対する対応療法が主となりますが、近年Gタンパク質のファルネシル転移酵素阻害薬による治療が海外で試されており一定の効果が報告されています。そしてロナファルニブは、2020年11月米国食品医薬品局（FDA）に医薬品として承認されました。国内の患者さんがこの治療薬を選択することができるように、ロナファルニブの国内承認の申請手続きを進めています。
8. この病気はどういう経過をたどるのですか  
典型的に分類される患者さんは10歳代でほぼ全例が亡くなってしまっていると報告されています。一方で、非典型的な患者さんでは40歳以上の長期生存例も報告されていますが、動脈硬化性の血管障害に加え、がんの発生（特に多発がん）に留意する必要があります。
9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか  
それぞれの症状に合わせた社会的サポートを受けて頂くことが大切です。また定期的な検査と予防療法が大切です。
10. この病気に関する資料・関連リンク  
NPO法人のProgeria Research Foundationが英語のホームページで詳細な情報・資料を公開しています (<https://www.progeriaresearch.org>)。

### トピックス

ファルネシル転移酵素阻害薬ロナファルニブは、2020年11月米国食品医薬品局（FDA）に医薬品として承認されました。ハッチンソン・ギルフォード症候群に対して認可された世界で初めての医薬品です。

Leslie B. Gordon氏らの報告によると、Eiger BioPharmaceuticals社の薬剤Zakavny™（ロナファルニブ）の内服治療により、約2年間の観察期間で有意な死亡率の低下を認めました（3.7% vs 33.3%）（JAMA 2018）。

[トピックス一覧へ](#)

[ページ先頭へ戻る](#)

## ハッチンソン・ギルフォード症候群

「早老症の医療水準やQOL向上を目指す集学的研究」 研究班

ホーム

診断基準

ハンドブック

行政情報・症例登録

リンク・出版物・問い合わせ先

- ▶ 難病情報センター
- ▶ 小児慢性特定疾病対策事業
- ▶ The Progeria Research Foundation
- ▶ 重症患者認定基準
- ▶ 重症度分類(概要・診断基準等)
- ▶ 厚生労働省 身体障害者手帳
- ▶ 身体障害者手帳制度の概要

ホーム > ハッチンソン・ギルフォード症候群とは

### ハッチンソン・ギルフォード症候群とは

#### 疾患について

##### 概要

遺伝性早老症の中で最も症状が重篤な疾患。生後半年から2年で水頭症、顔面、髪、脱毛、4割及び強度を呈しますが、精神運動機能や知能は正常です。脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、前駆糖尿病及び性腺機能低下を合併し平均寿命は14歳と報告されています。

難病研究班の全国調査で約10人の患者が確認されており、成人例も含まれます。国内で20歳を超えた生存例が報告されています。頻度が高い合併症としては、脳血管障害、虚血性心疾患及び多発がんがあり、特に脳血管障害については繰り返し発症するという特徴があります。

##### 原因

大多数の患者では、LMNA遺伝子のエクソン11内の点突然変異 (G660G、GGC>GGT) を認めます。スプライシング異常が生じ、N末の59アミノ酸が欠損した変異Lamin Aタンパク (progerin) が合成されます。変異タンパクprogerinは、翻訳後のプロセッシング異常に伴い、タンパクのフルネルシ化\*注が特長し、核膜や核内マトリックスに異常を発生すると推定されています。

\*注1: フルネルシ化とは、タンパク質に付される糖鎖の一種です(タンパク質糖鎖にはこの他に「リン酸化」、「アセチル化」、「ユビキチン化」などがあります)。フルネルシ化により、タンパク質の末端には疎水性のアミノ基が結合します。末端が疎水性になったタンパク質は、その疎水性の部分細胞膜内に侵入するため、タンパク質は細胞膜(細胞の内側)に付き留められます。つまり、フルネルシ化されたタンパク質は、細胞の内側の細胞膜上に存在するようになります。

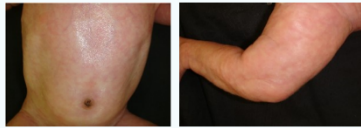
##### 症状

乳児期から全身の老化現象、成長障害及び特徴的顔貌を呈します。年齢を重ねるとともに、老化に伴う多彩な臨床徴候を呈します。

乳幼児期から脱毛、前髪突出、小顎等の早老様顔貌並びに皮膚の萎縮、硬化及び関節拘縮がほぼ全例に観察されます。動脈硬化性疾患による虚血性脳血管障害及び心血管疾患は加齢とともに顕在化し、生命予後を決定する重要な合併症です。

10歳以上、特に成人期に至る長期生存例に認められる合併症として悪性腫瘍があります。

##### 皮膚所見:



##### 関節拘縮:



(写真はプロジェクト研究財団のご厚意によるものです。ダウンロード、コピー、配布や転載を禁止します)

##### 治療法

現時点で国内では確立した治療法はありません。老化に伴う症状に対する対症療法のみです。

近年、Gタンパク質のフルネルシ転移酵素 (FT) 阻害剤による治療が海外で試されており一定の効果も報告されています。フルネルシ転移酵素阻害剤ロファルニブは、2020年11月米国食品医薬品局 (FDA) に医薬品として承認されました。

##### 予後

無治療では10歳代で患者の多くが死亡します。生命予後は極めて不良ですが、20歳以上の生存例も報告されています。

##### Q and A

- Q: この疾患を疑う必要があるのはどんな場合ですか?
- A: 乳児期に体重と身長が極度に悪く、皮膚が乾燥し関節が硬いなどの症状が現れます。
- Q: ハッチンソン・ギルフォード症候群かもしれないと思ったら、どこに相談すればよいですか?
- A: 公表されている診療ガイドラインなどに基づいて臨床診断を行うことは全国の医療施設で可能です。しかし稀な病気ですので、実際に診療経験がある医師・医療機関は国内で限られています。この疾患に関する最新の情報や遺伝子検査等の診断については、厚生労働省の早老症研究班の千葉大学(膠原病・代謝・内分泌内科)、大阪大学(小児科)、佐賀大学(小児科)、成育医療研究センター病院(遺伝診療科)などが対応しています。
- Q: ハッチンソン・ギルフォード症候群の治療研究について情報を知りたいのですが、
- A: 現時点で国内の研究施設が主体となった治療研究はありませんが、海外の施設の間際治療がいくつか進められています。詳細につきましては、Progeria Research Foundationに直接お問い合わせ頂くか、早老症研究班の千葉大学(小児科)までお問い合わせください。

## 診断基準と重症度分類

### 診断基準

#### 診断基準

Defeat及びDefeatを両方とする。

#### A. 人材

- 1 有症状の重症の重症度 (年齢を考慮した重症度) (重症度)
- 2 自殺または他害、凶犯、悪化悪化、深刻な犯罪、の4種のうち重症以下
- 3 過去12ヶ月の自殺、反社会的行動、深刻な犯罪、の3種のうち重症以下
- 4 過去12ヶ月の自殺、反社会的行動、深刻な犯罪、の3種のうち重症以下

#### B. 症状

- 1 前兆期には深刻な症状がない。
- 2 前兆期には深刻な症状がない。

#### C. 臨床的検査

1. ANA陽性 (Anti-nuclear antibody) (ANA) 変更を認める。

### 診断のカテゴリ

Defeat: Aのうちの1つ以上、Cを満たすもの

Defeat: Aのうちの2つ以上、Cを満たすもの

### 重症度分類

#### 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) 心臓病あり、発症前・手術前にもNYHA分類でII以上に該当する場合はNYHA分類

NYHA分類

I	心臓病があるが身体的活動に制限がない。 例: 日常の身体活動では疲労、息切れ、胸の痛み、失神を伴わない心臓病 (胸痛) を生じない。
II	軽度から中等度の身体的活動の制限がある。安静時には症状はほとんどない。 例: 中等度の心臓病、心臓病の症状 (胸痛、息切れ、胸の痛み、失神) を伴う心臓病 (胸痛) を生ずる。
III	重度の身体的活動の制限がある。安静時には症状がある。 例: 重度の心臓病、心臓病の症状 (胸痛、息切れ、胸の痛み、失神) を伴う心臓病 (胸痛) を生ずる。
IV	心臓病のため十分な身体的活動も制限される。 例: 心臓病の重症 (胸痛) が安静時にも存在する。 例: 心臓病の重症 (胸痛) が安静時にも存在する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA分類については、以下の表を参考に判断することとする。

NYHA分類	歩行歩数 (Specific Activity Scale: SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO2)
I	6 km以上	基準値の内以上
II	3.5~6 km	基準値の60~80%
III	2~3.5 km	基準値の40~60%
IV	1~2 km以下	実行不能あるいは基準値の60%未満

NYHA分類に該当する歩数がないが、「歩行歩数」は、運動歩数 (METs)、ウォーキング、ジョギング、ランニング (METs)、遊歩 (METs)、遊歩 (METs) をおおよそ同量として分類した。

2) Functional Reach Scale (FRS): 日常生活の中で行う食事・歩行、歩行のどれか1つを評価するスケールを用いて、歩行歩数を評価する。

3) 日常生活機能 (Daily Living Scale: DLS)

日常生活機能 (Daily Living Scale: DLS)	判定基準
modified Rankin Scale	基準に達しない
6 全く出来ない	日常生活及び身体機能がほとんどない状態である
5 材料を持って歩行が困難	日常生活及び身体機能があるが、歩行が困難である
4 歩行が困難	日常生活及び身体機能があるが、歩行が困難である
3 歩行が困難	日常生活及び身体機能があるが、歩行が困難である
2 歩行が困難	日常生活及び身体機能があるが、歩行が困難である
1 歩行が困難	日常生活及び身体機能があるが、歩行が困難である
0 歩行が困難	日常生活及び身体機能があるが、歩行が困難である

3) 日常生活機能 (Daily Living Scale: DLS)

判定基準

判定基準

- 1 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 2 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 3 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 4 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 5 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 6 判定基準

3) 日常生活機能 (Daily Living Scale: DLS)

判定基準

- 1 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 2 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 3 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 4 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 5 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 6 判定基準

3) 日常生活機能 (Daily Living Scale: DLS)

判定基準

- 1 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 2 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 3 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 4 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 5 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 6 判定基準

3) 日常生活機能 (Daily Living Scale: DLS)

判定基準

- 1 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 2 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 3 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 4 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 5 歩行が困難、食事機能がほとんどないなどの状態があるが、社会生活・日常生活に支障はない。
- 6 判定基準

3) 日常生活機能 (Daily Living Scale: DLS)

## ハッチンソン・ギルフォード症候群

「早老症の医療水準やQOL向上を目指す集学的研究」 研究所

- ホーム
- 診断基準
- ハンドブック
- 行政情報・症例登録
- リンク・出版物・問い合わせ先

- ▶ 難病情報センター
- ▶ 小児慢性特定疾病研究事業
- ▶ The Progeria Research Foundation
- ▶ 症候群認定基準
- ▶ 症候群分類概要・診断基準等
- ▶ 厚生労働省 身体障害者手帳
- ▶ 身体障害者手帳制度の概要

ホーム > ハンドブック

### ハンドブック



## プロジェリア ハンドブック プロジェリアの子どもの家族と医療 従事者のためのガイド 第2版

プロジェリア研究財団の使命は、ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群とそれに伴う心疾患を含む加齢関連の症状の原因、治療法、治療への道を見つけることです。

さあ一緒に治療を目指しましょう！

### 「プロジェリアハンドブック：プロジェリアを持つ 子どもたちの家族と医療従事者のためのガイド」第2版

#### 目次

1. プロジェリア：基本事項
2. PRFプログラムとサービス  
国際患者レジストリ  
診断認定プログラム  
医学研究データベース  
難症・難病バンク  
研究費金  
科学ワークショップ  
啓蒙活動  
ボランティアと募金活動
3. PRF薬物治療試験
4. 診断、遺伝学、および遺伝カウンセリング
5. 心臓の健康と臓器学
6. 神経経路検査
7. 教育/職業/生活
8. 気道管理/麻酔
9. アイケア/眼科学
10. 聴覚/聴覚学
11. 口腔ケア/歯科
12. 皮膚/皮膚科
13. 骨格/整形外科
14. 理学療法 (PT)
15. 作業療法 (OT)
16. フットケア/足病学
17. 栄養
18. 思春期のプロジェリア女性における変化
19. 正常な生活機能
20. プロジェリアとの生活：両親からのアドバイス
21. 学校へ行くこと
22. プロジェリアと老化

### プロジェリア研究財団 (Progeria Research Foundation) の紹介



プロジェリア研究財団 (PRF) はプロジェリアの子どもの両親であるレスリー・ゴードン医師、スコット・ハーンズ医師、そしてプロジェリアの子どもの両親、息長、家庭のための医療従事者とプロジェリア研究のための資金の必要性を知った熱心な友人や家族により、1999年に米国に設立されました。それ以来、PRFはプロジェリア遺伝子の歴史的発見と最初の治療法の発見を含むこの分野の進歩を促進する原動力となっています。

PRFはプロジェリアの子どもたちを支援するためのプログラムとプロジェリアの研究を行いたい研究者たちの包括的なネットワークを構築しました。PRFはプロジェリアとそれに伴う心臓病を含む加齢に由来した障害の治療法と治療を見つけることに専念している唯一の世界的な非営利組織です。

(写真はプロジェリア研究財団のご厚意によるものです。タウンロード、コピー、配布や修正を禁止します)

[ページ先頭へ戻る](#)

## ハッチンソン・ギルフォード症候群

「早老症の医療水準やQOL向上を目指す集学的研究」 研究班

ホーム

診断基準

ハンドブック

行政情報・症例登録

リンク・出版物・問い合わせ先

- ▶ [難病情報センター](#)
- ▶ [小児慢性特定疾病対策事業](#)
- ▶ [The Progeria Research Foundation](#)
- ▶ [重症患者認定基準](#)
- ▶ [重症度分類\(概要・診断基準等\)](#)
- ▶ [厚生労働省 身体障害者手帳](#)
- ▶ [身体障害者手帳制度の概要](#)

🏠 ホーム > 行政情報・症例登録

### 行政情報

#### 公費負担医療制度

医療費の負担軽減と稀少疾患や難病に関する調査研究・医療の推進、患児・患者さんの自立支援を推進することを目的に、医療費の全部または一部を国や地方自治体が負担する制度で、医療費助成制度のひとつです。

#### 小児慢性特定疾病

ハッチンソン・ギルフォード症候群(21)

対象年齢は18才未満です。

診断基準と「疾病の状態の程度」の基準を満たしていると受給が可能です。

複数の医療機関での入院・外来での医療費は合算されます。世帯の所得に応じた自己負担は必要です。指定医療機関での診察が対象です。

小児慢性特定疾病情報センター

[https://www.shouman.jp/disease/details/11\\_07\\_021/](https://www.shouman.jp/disease/details/11_07_021/)

重症患者認定基準

<https://www.shouman.jp/assist/accreditation>

#### 指定難病

ハッチンソン・ギルフォード症候群 (指定難病333)

年齢制限がありません。診断基準や重症度分類の要件があり、受給認定されれば、長期支援が受けられる可能性があります。

世帯の所得に応じた自己負担は必要です。指定医療機関での診察が対象です。

難病情報センター

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/6013>

指定難病患者への医療費助成制度のご案内

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5460>

重症度分類(概要・診断基準等)

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5466#333>

#### 身体障害者手帳

身体障害者手帳は、身体の機能に一定以上の障害があると認められた方に交付される手帳です。

視覚障害・聴覚又は平衡機能の障害・音声機能、言語機能又はそしゃく機能の障害・肢体不自由・心臓、じん臓又は呼吸器の機能の障害・ぼうこう又は直腸の機能の障害・小腸の機能の障害・ヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能の障害・肝臓の機能の障害がある方が対象です。

障害の程度は、障害の種類別に重症の側から1級から6級の等級が定められています。認定には指定医療機関での診察が必要です。

具体的な手続方法等については、お住まいの市町村の担当窓口にお問い合わせください。

厚生労働省 身体障害者手帳

[https://www.nhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/fukushi\\_kaijo/shougaisahatukushi/shougaisatechou/index.html](https://www.nhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/fukushi_kaijo/shougaisahatukushi/shougaisatechou/index.html)

概要:

<https://www.nhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/shougaisatechou/dl/gaiyou.pdf>

### 症例登録

国内レジストリ: 「準備中」

### 国際患者登録

プロジェリアは2000万人に1人発症すると言われていて、プロジェリアは非常に珍しい病気のため、ほとんどの医師はプロジェリアの子どもに出会ったことがありません。さらに、そのような子どもを持つ家族が頼れるような地域の支援もほとんどないです。PRFの国境を越えた患者登録のサービスは、家族やプロジェリアの子ども、医師や研究者にサービスや情報を提供し、プロジェリアの特性や過程についての理解を深めるために設立されました。プロジェリアの子どもをPRFに登録することで、このハンドブックや臨床試験の機会、最新の研究結果など、患者やその家族にとって有益で新しい情報に素早くアクセスできるようになります。

詳細については[www.progeriaresearch.org/patient\\_registry.html](http://www.progeriaresearch.org/patient_registry.html)をご覧ください。

[ページ先頭へ戻る](#)

## ハッチンソン・ギルフォード症候群

「早老症の医療水準やQOL向上を目指す集学的研究」 研究班

ホーム

診断基準

ハンドブック

行政情報・症例登録

リンク・出版物・問い合わせ先

▶ [難病情報センター](#)

▶ [小児慢性特定疾病対策事業](#)

▶ [The Progeria Research Foundation](#)

▶ [重症患者認定基準](#)

▶ [重症度分類\(概要・診断基準等\)](#)

▶ [厚生労働省 身体障害者手帳](#)

▶ [身体障害者手帳制度の概要](#)

🏠 [ホーム](#) > [リンク](#)・[出版物](#)・[問い合わせ先](#)

### 出版物

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. 62(12):1031-1035, 2017

井原健二:

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群と老化  
老年医学 (上) —基礎・臨床研究の最新動向—  
日本臨床 76巻増刊号. pp186-188 (2018年6月)

井原健二:

重篤な遺伝性早老症:ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群  
内分泌症候群(第3版)  
日本臨床 別冊内分泌症候群IV. pp.612-615 (2019年3月)

井原健二:

核膜蛋白質ラミンAの異常が引き起こす早老症のメカニズム  
医学のあゆみ 272(2) 162-167, 2020

### 問い合わせ先

千葉大学大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学

〒260-8670 千葉県千葉市中央区多鼻1-8-1  
TEL: 043-226-2092 / FAX: 043-226-2095

大分大学医学部小児科

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1  
TEL: 097-586-5833 / FAX: 097-586-5839

佐賀大学医学部小児科

〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島5-1-1  
TEL:0952-34-2314 / FAX:0952-34-2064

国立成育医療研究センター病院 生体防御系内科 遺伝診療科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1  
TEL: 03-3416-0181 / FAX: 03-3416-2222

[ページ先頭へ戻る](#)

ホーム

診断基準

ハンドブック

行政情報・症例登録

リンク・出版物・問い合わせ先





# ハッチンソン-ギルフォード プロジェリア症候群 (Hutchinson—Gilford Progeria syndrome)

GeneReviews著者: Leslie B Gordon, MD, PhD, W Ted Brown, MD, PhD, and Francis S Collins, MD, PhD  
日本語訳者: 小崎 里華(国立成育医療研究センター 遺伝診療科)

GeneReviews最終更新日: 2019.1.17 日本語訳最終更新日: 2021.1.13.

原文 [Hutchinson—Gilford Progeria syndrome](#)

## 要約

### 疾患の特徴

ハッチンソン-ギルフォード早老症候群 (HGPS) は、通常、小児期に発症し、早老症状に似た臨床所見を特徴とする。HGPSの小児は通常、出生時は正常である。生後1年以内に重度の成長障害を呈する。特徴的な顔貌としては、顔に対して相対的大頭、狭い鼻隆起、狭い鼻尖、薄い上下口唇、小さな口、および下顎の後退、小顎症である。一般的な特徴には、皮下脂肪の減少、歯牙の萌出遅延と乳歯の喪失、腹部と大腿上部に小さな膨らみを生じる異常な皮膚、禿頭、爪の形成異常、股関節外反、および進行性の関節拘縮を含む。その後、低周波の伝音性難聴、歯齦生および永久歯の一部欠損を呈する。精神運動発達は正常である。重度のアテローム性動脈硬化症の合併症としての心臓病 (心筋梗塞、心不全) または脳血管疾患 (脳卒中) によって、一般に6歳から20歳の間に死亡する。平均寿命は約14.5歳である。

### 診断・検査

古典的又は非古典的HGPSの遺伝子型の診断は、特徴的な臨床症状を有する発端者に異常ラミンAタンパク質であるプロジェリンを産生するヘテロ接合性の病的ヴァリアントを同定することによる。古典的な遺伝子型HGPSは、ヘテロ接合性のLMNAの病的ヴァリアントc.1824C>Tを有する (HGPSの約90%)。非古典的遺伝子型HGPSは、HGPSの特徴的な臨床症状をもち、LMNAのエクソン11またはイントロン11にあるプロジェリンを産生するヘテロ接合性の異なる病的ヴァリアントを有する (HGPSの約10%)。

### 臨床的マネジメント

定期的少量の食事を頻回に摂取する食事療法が推奨される。歯齦生を避けるため、永久歯萌出後に乳歯の抜歯を勧める。屋外での活動には、頭部を含む皮膚のすべての露出部分に日焼け止めの使用をすすめる。股関節脱臼には、理学療法と体幹装具が最も勧められる。股関節再建手術は可能だが、高リスク集団における手術の合併症を考慮する必要がある。体脂肪の減少により、下肢の疼痛を生じるかもしれない。靴パッドの使用により、この疼痛は軽減できる。日常的な理学療法と作業療法、積極的なストレッチおよび水中運動による強化エクササイズが推奨される。

脳卒中のリスクを最小限に抑えるために、身体活動を奨励しながら、最適な水分補給を維持する。心臓血管および神経血管の合併症に抗凝固療法は必要である。投薬量は年齢ではなく、体重または体表面積に基づく。ニトログリセリンは狭心症に有用で、うっ血性心不全の治療には、通常うっ血防止療法が行われる。全身麻酔と挿管は、細心の注意を払い、可能であれば、気管支ファイバー挿管が理想的である。ドライアイは、眼の潤滑剤で治療する。補聴器は、臨床的に必要な場合に使用する。通常、身体的に適応した年齢に応じた学校教育が推奨される。

#### 二次合併症の予防:

心血管および脳卒中の合併症の予防には、低用量のアスピリン (2~3 mg / kg体重) が推奨される。硬化した末梢血管系は脱水症に対する耐性が低い可能性があり、経口で最適な水分補給を維持することを勧める。

#### サーベイランス:

半年ごとの心電図、年ごとの心エコー、頸動脈二重超音波検査、神経学的検査、頭頸部MRI / MRA、脂質プロファイル、歯科検査、無血管性壊死および進行性股関節外反を評価するための股関節X線、骨密度測定のための二重X線吸収測定法/末梢皮膚CT、関節拘縮の理学療法評価、眼科検査、聴力検査、および日常生活の活動の評価。

#### 避けるべきエージェント/状況:

脱水症; 背の高い/大きな仲間が集う大勢の集団による怪我のリスク、股関節脱臼のリスクを伴うトランポリンや乗馬。身体活動は自己で制限管理するべきである。

### 遺伝カウンセリング

ほぼすべてのHGPSは、新規の常染色体優性遺伝の病的ヴァリアントによる。発端者の同胞への再発リスクは小さいが (HGPSは通常、新規の病的ヴァリアントによって生じるため)、親の生殖細胞系列モザイクの可能性があるので、一般集団のリスクよりも高い。LMNAの病的ヴァリアントが家系内に同定されている場合、一般集団より高いリスクのため、妊娠中の出生前検査は可能である。

## Gene review スコア

### ハッチンソン-ギルフォード プロジェリア症候群: 含まれる遺伝子型

- ハッチンソン-ギルフォード プロジェリア症候群 (HGPS)、古典的
- 非典型ハッチンソン-ギルフォード プロジェリア症候群