

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するため、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 ± 9.5 年であるのに対し、診断年齢は 42.5 ± 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、QOL 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 会 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