

早老症研究の最前線

1. ウェルナー症候群の臨床

Clinical advances in Werner syndrome

竹本 稔

要 約

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により、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。本稿では我が国に多いウェルナー症候群の最近の臨床的な進歩に関して、これまでの我々の取り組みを中心に記載した。

Key words ウェルナー症候群, 早老症

(日老医誌 2021 ; 58 : 396-401)

はじめに

1904 年, Otto Werner は学位発表において強皮症を伴った白内障症例 (Über Kataract in Verbindung mit Skelerodermie : Cataract in combination with scleroderma) を報告した。低身長, 老人のような外見, 白髪などが 20 代から出現し, 30 代で白内障が出現。強皮症様の皮膚の変化 (皮膚の伸展, 萎縮, 角化亢進や潰瘍形成) が下肢を中心に出現すること, さらに関節拘縮や四肢の筋肉や結合組織の萎縮, 早期の閉経といった臨床症状が記載されている。その後 1934 年, 1941 年に Oppenheimer B.S と Kugel V.S が剖検例を, 1945 年には Thannhauser S.J. が Rothmund-Thomson 症候群と異なる疾患として “Werner's syndrome” と命名した。1966 年, Ebstein C.J. により 125 症例の包括的な総説が発表され, ウェルナー症候群 (Werner

syndrome : WS) は, その特徴的な臨床所見より「ヒト老化のモデル疾患 : caricature of aging」とたとえられている¹⁾。老化の徴候が実際の年齢よりも早く, 全身にわたってみられる疾患は早老症と称されるが, WS はその代表的疾患である。WS において最初に現れる臨床所見は思春期成長スパートの欠如であり, その後, 皮膚の萎縮, 硬化, 部分的な皮下脂肪の喪失, 白髪や禿頭などの毛髪の変化, 白内障などの老化徴候が出現し, 糖尿病, 脂質異常症, 脂肪肝, 動脈硬化, 悪性腫瘍などを高率に合併する。

ウェルナー症候群の遺伝形式と発生頻度

世界中で 1,200 例以上の WS 症例が報告されているが, その内のおよそ 1,000 例は日本からの報告であ

国際医療福祉大学医学部糖尿病・代謝・内分泌内科学

連絡責任者 : 竹本 稔 国際医療福祉大学医学部糖尿病・代謝・内分泌内科学 [〒286-8686 千葉県成田市公津の杜 4-3]

e-mail: minoru.takemoto@iuhw.ac.jp

doi: 10.3143/geriatrics.58.396

る²⁾。1978年、1981年の我が国における家系調査によりWSは常染色体劣性遺伝形式で発症することが明らかになり、神奈川県内の一般住民1,000人を対象として行われた遺伝子調査によると、6名にWRN遺伝子変異をヘテロ接合体として保有していたという報告より、計算上は毎年23人程度ホモ接合体が生まれることになる。また最近のゲノムワイドなWRN遺伝子変異頻度の検討において我が国のヘテロ接合体の頻度は以前の報告よりも多い可能性が示唆されている³⁾。

2009年度に我々が厚生省難治性疾患研究事業（研究代表者 横手幸太郎）の一環として行った、全国200床以上の病院を対象にしたアンケート調査により396症例を同定することができた。同様の調査は日本医療研究開発機構研究費（AMED）難治性疾患実用化研究事業の一環として2016年にも施行され、320症例（通院116名、疑い51例、過去に通院153名）が新たに確認されている。現在もこの調査で明らかになった症例の症例登録（レジストリー研究）が進行中であり、今後、長期的に臨床経過が詳細に観察され、現代のWS患者の自然史が明らかになることが期待される。

最近の研究結果から700～2,000人程度のWS症例が我が国に存在すると推定されるが³⁾、2009年度、2016年度のアンケート調査結果を踏まえると、適切に診断されていない患者がまだ多く存在するものと推測される。県別の患者割合では2009年度では長崎県、徳島県、長野県、2016年度では長崎県、徳島県、秋田県の順で多かったが、2016年度の調査結果では県別に患者数の大きな偏りはなかったと報告されており⁴⁾、どの都道府県であってもWS患者が一定人数存在することを示唆する。1997年の報告ではWS症例は70%に従兄弟結婚との報告があったが、2009年度の調査では39%に近親婚を認め⁵⁾、最近のレジストリー研究では29.7%と発表されている⁴⁾。

ウェルナー遺伝子・蛋白

WSの原因遺伝子は、1992年に連鎖解析により第8染色体短腕(8p11-12)に存在することが示された。1996年には原因遺伝子(WRN)がクローニングされ(WRN

遺伝子：OMIM 604611)、遺伝子がコードするmRNAは約5.8 kbの長さで、翻訳された蛋白(162 kDa)は1,432個のアミノ酸からなる蛋白であり、後にRecQ型DNAヘリカーゼ(RECQ PROTEIN-LIKE 2: RECQL2)であると報告された。WSと診断されるおよそ90%に、このWRN遺伝子に変異が認められ、現在まで83種類の変異が報告されている⁶⁾。日本人における遺伝子変異の8割がタイプ1、4、6と呼ばれる3種類の変異により占められる。なかでもタイプ4変異（エクソン26の直前の塩基がGからCへの変異による切断変異蛋白の形成：c.3139-1G>C）が最多であり、タイプ6（c.1105C>T）、タイプ1（c.3913C>T）がそれに続く。これまではホモ型変異が73.2%と多かったが、先に述べたように近親婚率の低下に伴ってか複合型ヘテロ変異による症例が増加していることも報告されている⁷⁾。

ウェルナー症候群の診断基準と重症度分類

我が国における最初のWS診断基準は1984年に厚生省特定疾患ホルモン受容体機構調査研究班（尾形悦郎班長）により作成された。その後、2009～2012年度の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の一環として行われたWSの全国疫学調査や臨床データを基に、WSの診断基準改訂が行われた⁵⁾。この診断基準にはWSに特徴的な所見として「分節型」や「火焰状」と表現されるアキレス腱石灰化が主要徴候に加えられている。アキレス腱の石灰化はWS遺伝子診断確定症例の76.1%に観察され、一方で奈良県立医科大学付属病院において足部足関節の手術を行った2,151足のレントゲンを解析した結果、WS以外の患者では「分節型」アキレス腱石灰化は19足(0.88%)のみであった⁸⁾。アキレス腱の石灰化はX線設備を有する施設であれば評価可能であり、かつWSに感度、特異度の高い所見である。さらに「かん高い、しわがれ声」もWSに特徴的な所見であり、診断に有用であるため患者の了承を得て、実際の音声ホームページ上に掲載している（<http://www.m.chiba-u.jp/class/clin-cellbiol/werner/index.html>）。また2014年度厚生

表1 主要徴候の陽性率の比較

2009年の全国二次調査結果と2020年レジストリー研究との比較. 文献4からの引用

	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

労働科学研究 難治性疾患等政策研究事業においてはWS患者の日常生活活動（ADL）と生活の質（QOL）の調査に基づいて重症度分類が作成された⁹⁾。

最近までのウェルナー症候群に対する臨床的アプローチ

これまでの我々のWSに対する臨床的なアプローチに関して記載する。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先に述べたように我が国における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をもとにして、診断基準の改訂が行われた⁵⁾。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れからの展望」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⁹⁾。そして、2015年7月1日、WSは指定難病に選定された。

その後、先に述べた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。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¹⁰⁾。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⁴⁾。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（表1）。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、

表2 使用薬剤の比較

2009年の全国二次調査結果と2020年レジストリー研究との比較.
文献4からの引用

	In 2009 (%)	In 2020 (%)	P value
Diabetes, IGT			
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
Dyslipidemia			
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
Hypertension, among others			
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

血糖管理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47.4%, 35.3%処方されていた(表2)。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。2021年には、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)の項目に関して、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、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^{11)~17)}。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、WS患者向けのリーフレットが作成された。日本全国のWS患者に是非利用していただきたい(図1)。

おわりに

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¹⁸⁾、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



図1 WS患者向けのリーフレット

に多いとはいえ、推定 2,000 症例であり、希少疾患である。教科書的に、アメリカでは 8,000 種類の希少疾患に 3,000 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⁴⁾。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¹⁹⁾。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。

著者の COI (Conflict of Interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, et al: Werner's syndrome a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine (Baltimore)* 1966; 45: 177-221.
- 2) Satoh M, Imai M, Sugimoto M, et al: Prevalence of Werner's syndrome heterozygotes in Japan. *Lancet* 1999; 353: 1766.
- 3) Fukunaga H, Prise KM, Taki Y: Updated understanding of WRN variants using the Japanese whole-genome reference panel 3.5KJPNv2. *Geriatr Gerontol Int* 2019; 19: 961-962.
- 4) 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.
- 5) Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, et al: Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13: 475-481.
- 6) Yokote K, Chanprasert S, Lee L, et al: WRN Mutation Update: Mutation Spectrum, Patient Registries, and Translational Prospects. *Hum Mutat* 2017; 38: 7-15.
- 7) Yamaga M, Takemoto M, Takada-Watanabe A, et al:

- Recent Trends in *WRN* Gene Mutation Patterns in Individuals with Werner Syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 1853–1856.
- 8) 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* 2021; 21: 163–165.
 - 9) 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, 診断と治療社, p120–122.
 - 10) Nakagami H, Sugimoto K, Ishikawa T, Koshizaka M, Fujimoto T, Kiyohara E, 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.
 - 11) 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.
 - 12) Kuzuya M, Takemoto M, Kubota Y, et al.: Management guideline for Werner syndrome 2020. 2. Sarcopenia associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 2021; 21 (2): 139–141.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) Yokote K, Saito Y: Extension of the life span in patients with Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1770–1771.
 - 19) Oshima J, Kato H, Maezawa Y, Yokote K: RECQ helicase disease and related progeroid syndromes: RECQ2018 meeting. *Mech Ageing Dev* 2018; 173: 80–83.