ウェルナー症候群の
診断・診療ガイドライン

2012年版

目　　次

序文……………………………………………………… 横手幸太郎（千葉大学）…… 1

ウェルナー症候群診療・診断ガイドラインのエッセンス…………………………………3

Ⅰ．ウェルナー症候群とは？

1．ウェルナー症候群の病因遺伝子………… 越智　雅之，三木　哲郎（愛媛大学）…… 5

2．ウェルナー症候群の成因………………… 大島　淳子（ワシントン州立大学）…… 8

3．ウェルナー症候群研究のこれまでの流れ………… 後藤　　眞（桐蔭横浜大学）……14

Ⅱ．わが国におけるウェルナー症候群の実態

1．ウェルナー症候群全国疫学調査のまとめ……………… 竹本　　稔（千葉大学）……19

Ⅲ．ウェルナー症候群の診断

1．ウェルナー症候群　診断基準　2012……… 竹本　　稔，横手幸太郎（千葉大学）……23

2．遺伝子診断検査法……………………………………… 嶋本　　顕（広島大学）……29

3．アキレス腱の石灰化……………… 谷口　　晃，田中　康仁（奈良県立医大）……37

Ⅳ．ウェルナー症候群の合併症とその治療法

1．糖代謝異常……………………………………… 葛谷　雅文（名古屋大学）……40

2．脂質代謝異常，脂肪肝……………………… 村野　俊一（下都賀総合病院）……45

3．動脈硬化………………………… 岡部恵見子，小林　一貴（千葉大学）……52

4．皮膚潰瘍

a．皮膚科的治療………………… 嶋岡　弥生，籏持　　淳（獨協医科大学）……55

b．ウェルナー症候群の皮膚潰瘍治療－難治性肘頭部潰瘍の治療－

………………… 吉本　信也（昭和大学）……58

c．感染症……………………………………… 渡辺　　哲（千葉大学）……63

d．ウェルナー症候群の皮膚潰瘍の疼痛管理…………… 藤本　昌紀（千葉大学）……66

5．眼病変（白内障）…………………… 忍足　俊幸，山本　修一（千葉大学）……68

6．骨粗鬆症……………………… 森　聖二郎（東京都健康長寿医療センター）……71

7．悪性腫瘍……………………………………… 大西俊一郎（千葉大学）……75

Ⅴ．ウェルナー症候群患者のサポート

1．遺伝カウンセリング………………… 野村　文夫，宇津野恵美（千葉大学）……80

2．患者支援組織の情報……… 葛田　衣重（千葉大学），田中　　哲（マナの家）……84

ウェルナー症候群　診療ガイドライン　構成員名簿……………………………………85

序　　文

～科学的知見に裏付けられたウェルナー症候群の治療学確立を目指して～

常染色体劣性遺伝病として知られるウェルナー症候群（Werner syndrome）は，思春期以降，白内障や白毛，脱毛など，実年齢に比べて「老化が促進された」ように見える諸症状を呈することから“早老症”と呼ばれる。そして，糖尿病，動脈硬化や悪性腫瘍の合併が多く，患者の寿命を短くする要因となっている。これまでに全世界で報告された患者の６～８割が日本人と，我が国における発症頻度の高い疾患でもある。

本疾患は「老化が進みやすい」といっても，認知症の発症は少ないなど，単に“早老”として片づけられない側面をもつ。合併する悪性腫瘍も，通常の“癌”すなわち上皮性悪性腫瘍ではなく，非上皮性の“肉腫”が多い。さらに，下腿～足部を中心として難治性の皮膚潰瘍を好発し，その疼痛や感染によって患者の生命予後と生活の質（QOL）を大きく損なう。

我が国では，1984 年に厚生省特定疾患研究班によって，ウェルナー症候群の診断の手引きが作成され，同疾患の理解に大きく貢献した。1996 年には，本疾患の原因遺伝子として 8 番染色体上に存在する RecQ 型 DNA ヘリケース WRN が同定され，細胞分子レベルでの研究が著しく進展した。現在も根本的治療法は開発されていないものの，本症候群の臨床的特徴や特定の合併症に対する治療法の報告は相次ぎ，適切な治療介入を行なえば患者の寿命を延ばすことが可能との知見も得られ始めている。そしてこれらの過程に，数多くの日本人研究者が中心的な役割を果たしてきたことは特筆すべきである。一方，日本全国に何名の患者が存在し，どのような症状を呈し，いかなる転帰を取っているのか，体系だった調査は過去四半世紀にわたり実施されてこなかった。さらには，ウェルナー症候群の正しい診断を受けることなく，その症状に苦しむ患者が我が国に相当数存在することも推察される。

このような背景のもと，厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の助成により，①日本全国のウェルナー症候群患者の実態を把握する，②客観性が高く日常診療で使いやすい診断基準を作る，③本症候群に対する治療の標準化と社会的周知を行なう，という目標を掲げ，本研究班において研究が推進された。平成２１～２３年度，計３年の研究成果がこのガイドラインに集約されている。本ガイドラインの作成にあたっては，これまで基礎研究・臨床研究・診療の各方面でウェルナー症候群の研究をリードされてきた先生方に，その分野を超えて執筆のご協力を仰いだ。そして，平成 24 年 2 月 17 日には国内外から研究者を招いてシンポジウムを開催し，ガイドラインの主要な内容に関する討議を行ない，完成度の向上に努めた。

本来，診療ガイドラインは，エビデンスレベルの高い臨床研究の知見を集め，科学的・客観的に推奨できる診療の手順を示すものである。これに対して，希少疾患であるウェル

ナー症候群には，これまで大規模な治療介入研究もなく“エビデンス”が限られている。その意味において，本書は真の「ガイドライン」には到達しておらず，診療上の「コンセンサス・ガイド」とでもいうべきものだろう。しかし，日本人に多いウェルナー症候群を「誰でも正確かつ簡便に診断でき，全国どこにあっても標準的な治療を行える」ための初の手引き書として，その試みは一定の評価を得られるものと自負する。今後は，これを土台に，治療のエビデンスを増やし，根本治療の確立を目指しつつ，「真のガイドライン」の完成へ向け定期的な改訂を進めることが，我々研究者の責務と考える。

なお，本研究班の活動と関連して，平成２２年に世界で初めて「ウェルナー症候群患者・家族の会」が設立され，全国の患者さんやご家族が独りで悩むことなく，互いに情報を共有し，その療養に活かす土台が築かれた。そして，前述のシンポジウムでは「患者・家族の会」との合同開催を実現することができ，研究者が患者さんやご家族の“生の声”を聞き，また最新の研究成果を患者さんへ還元できる場となったことを大変嬉しく思う次第である。

最後に，本研究班の調査に快くご協力下さった全国の医療機関と先生方，本ガイドライン作成にご尽力いただいた分担研究者ならびに研究協力者の皆様，我々に強いモチベーションを与えて下さった「患者・家族の会」の皆様，日本難病疾病団体協議会の皆様，そして，本研究班の活動に関する社会的周知に力をお貸し下さった日本眼科学会，共同通信社，東洋経済社，日本医事新報社，日本放送協会，Medical Tribune 社，その他関係の皆様に心より御礼を申し上げたい。

平成 24 年 7 月

千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学

横手幸太郎

ウェルナー症候群診療・診断ガイドラインのエッセンス

ウェルナー症候群（Werner syndrome：以下，WS）は常染色体劣性遺伝形式 の代表的な遺伝性早期老化症である。これまで世界で報告された1,200症例以上のうち，8割が日本人であり，我が国に多い疾患である。1992年に第8染色体短腕の8p12に遺伝子座位が同定され，1996年，RecQ型DNAヘリカーゼをコードする疾患責任遺伝子 *WRN*が明らかにされた。

日本人におけるWS症例の遺伝子変異の8割がタイプ1, 4, 6 と呼ばれる3種類の変異によって占められ，タイプ4変異（エクソン26の直前の塩基がGからCへ変異による切断変異蛋白の形成）が50.8％，タイプ6変異（エクソン9内の1336番目の塩基がCからTへ変異による切断変異蛋白の形成）が17.5％，タイプ1変異が7.1％と報告されている。

（Ⅰ章：ウェルナー症候群とは？の章を参照）

今回の全国疫学調査により新たに396症例のWSを把握することができ，そのうち，196確定症例の詳細な臨床所見を得ることができた。その結果をもとに，26年振りにWSの診断基準を改訂した。196例のWS確定例において陽性率が高かった，1. 早老性毛髪変化（白髪，禿頭），2. 白内障（両側），3. 皮膚の萎縮・硬化（鶏眼や胼胝），難知性潰瘍形成，4. 軟部組織の石灰化（アキレス腱），5. 鳥様顔貌，6. 音声の異常（かん高いしわがれ声）を主要徴候とした。特にアキレス腱の石灰化は，多くの施設で簡便に評価でき，感度，特異度ともに高い所見としてWS患者の臨床診断に有用である。

（Ⅱ章：我が国におけるウェルナー症候群の実態，Ⅲ章：ウェルナー症候群の診断の章を参照）

WSはインスリン抵抗性を伴った糖尿病を高率に合併し，治療薬の選択として peroxisome proliferator activated receptor γ（PPAR-γ）アゴニストであるチアゾリジン誘導体の有効性が報告されている。

（エビデンスレベルC，推奨レベルⅡ）

脂質異常症を高率に合併し，冠動脈疾患の罹患率が高いことから，高LDL-コレステロール血症に対する第一選択薬としてスタチンの使用が推奨される。

（エビデンスレベルC，推奨レベルⅠ）

好発する四肢末端の難治性皮膚潰瘍に対しては，糖尿病など全身疾患の治療も並行して行い，外用薬，被覆材などを用いた保存的治療をまず行う。保存的治療で改善が見られない場合は，外科的治療が必要となる。手術にあたっては，潰瘍部の石灰化部を可及的に切除するとともに，血行のよい皮弁（一般には潰瘍部より近位の皮弁）で覆うことが重要である。

WSのほぼ全例に白内障を合併するが，基本は手術である。また術後の経過は殆どの症例で良好である。

（エビデンスレベルC，推奨レベルⅠ）

WSでは高率に悪性腫瘍を合併する。特に甲状腺癌，悪性線維性組織球腫，悪性黒色腫を含めた定期的な悪性腫瘍のスクリーニングが必要である。WSの平均余命が短いことや，皮膚の創傷治癒遅延

を危惧され，手術療法が敬遠される場合がある。しかしながら，WS の平均余命は本研究結果を鑑みても明らかに延長しており，さらに四肢末端部に比較して体幹部の創傷治癒過程は一般の患者に比較して遜色なく，必要な場合は，頭部，体幹部の悪性腫瘍に対して手術療法が選択されるべきである。
（Ⅳ章：ウェルナー症候群の合併症と治療の章を参照）

日本人の 100 人に一人が WS 遺伝子の保因者と報告されている。常染色体劣性遺伝形式の場合，仮に 4 万人に 1 人の稀な疾患であっても，保因者の頻度は 100 人に 1 人となり，このような疾患の種類は数千と多く，決して稀な疾患ではない。WS の遺伝に関する説明は，次世代のリスクを考慮した適切な遺伝医学情報を提供する必要があり，遺伝カウンセリングを実施することが大切である。
また社会的なサポートを目的とした WS 患者・家族会等の支援組織が活動している。
（Ⅴ章：ウェルナー症候群患者サポートの章を参照）

表 1　ステートメント記載基準

推奨レベル 勧告の分類	クラス　Ⅰ	その処置が治療に有用性，効果がある。
	クラス　Ⅱ	その処置や治療に関して相反する意見があるか，有用性，効果に関して種々の意見がある。
	Ⅱa	どちらかというと有用性，効果がある。
	Ⅱb	どちらかというと有用性，効果があると考える根拠が乏しいか，そのような意見が少ない。
	クラス　Ⅲ	その処置や治療が有益でない，あるいは，効果がないと考える根拠や一般的な意見の一致がある。
エビデンスレベル 根拠の分類	A	多くのランダム化試験やメタ解析に基づくデータがある。
	B	一つのランダム化試験，あるいは，いくつかの非ランダム化研究がある。
	C	専門家の合意によるもの，症例研究，あるいは標準的な治療・処置である。

Ⅰ．ウェルナー症候群とは？

1．ウェルナー症候群の病因遺伝子

越智　雅之，三木　哲郎
（愛媛大学　大学院医学系研究科）

WS は，常染色体劣性遺伝形式で発症する疾患であり，発症者の両親が近親婚であることが多い。これまで世界で 1,200 例以上の報告例があるが，その約 80%は日本からのものである [1)]。

原因遺伝子については，1992 年に Goto M. らの連鎖解析により第 8 染色体短腕（8p11-12）領域に存在することが示された [2)]。その後，1996 年に Yu CE. らにより WS の原因遺伝子（*WRN* 遺伝子＝OMIM*　番号 604611）が RecQ 型 DNA ヘリカーゼ（RECQ PROTEIN-LIKE2; RECQL2）蛋白質をコードすることが明らかにされ [3)]，それまではその特徴的な臨床像から診断を行っていたが，遺伝子レベルでの診断が可能となった。

DNA ヘリカーゼは，2 本鎖 DNA のヘリックス構造を 1 本鎖にし，修復，複製，組み換え，転写など細胞分裂の際に重要な酵素である。*WRN* 遺伝子は，ノザンブロットの結果，約 5.8kb の大きさであり，コードされた蛋白（162kD）は 1,432 個のアミノ酸からなる pI 値が 6.0 の酸性蛋白であった。ゲノム上では *WRN* 遺伝子は 100kb 以上にまたがり，35 個のエクソンからなる遺伝子である。WRN ヘリカーゼは多くの DNA ヘリカーゼと大腸菌レベルまで高い相同性があり，ヘリカーゼのアミノ酸配列に共通に保存されている 7 つの配列を中央約 1/3 の部分に保持している。また，WRN ヘリカーゼの N 末端側にはヌクレアーゼドメイン，C 末端側には核移行シグナルも存在する。今までヘリカーゼ活性とヌクレアーゼ活性を併せ持つ蛋白はみられなかったことから，WRN ヘリカーゼの機能は老化の機序を解明するうえで注目された [4)]。

これまでに報告されている *WRN* 遺伝子の変異は 85 種類あり [5-7)]，ナンセンス変異，スプライシング変異，フレームシフト変異などを含む。当初はミスセンス変異（アミノ酸置換を伴う変異）は認められないと思われていたが，最近の報告 [6)] では 2 つのミスセンス変異が指摘されている。これらの変異部位はヘリカーゼモチーフを含む *WRN* 遺伝子の様々な部位に存在している。ところが，WS の表現形質には不均一性が少ない。変異の部位，種類，症状との明らかな対応がないことから，WRN ヘリカーゼの完全な機能喪失により発症すると考えられている。このことは，これらの変異から産生される蛋白にはすべて C 末端側の核移行シグナルが欠落していることから説明可能とされている。本来，核内で機能するべき WRN ヘリカーゼが変異により核内へ移行できないためにその機能を果たすことができないものと考えられている。

図 1 に示すように，日本人の WS 症例の遺伝子変異は，変異 1, 4, 6（OMIM 番号 604611 の RECQL2 遺伝子の ALLELIC VARIANTS の項参照）と呼ばれる 3 種類の変異が約 8 割を占める [7-9)]。その頻度については，タイプ 4 変異（エクソン 26 の直前の塩基が G から C へ変異することによる切断変異

蛋白の形成）が 50.8%，タイプ 6 変異（エクソン 9 内で 1336 番目の塩基が C から T へ変異することによる切断型変異蛋白の形成）が 17.5%，タイプ 1 変異が 7.1%と報告されている [10]。通常，いとこ婚などの血族結婚でみられるのは，例えば変異 4/4，変異 6/6 といったホモタイプでの発症である。しかし，約 5%程度とまれではあるが非血族婚症例などで，変異 4/6 などの複合型ヘテロ接合体変異による発症もみられる [10]。1 つの対立遺伝子のみに変異を有し，他方が正常な遺伝子型では臨床症状を呈さないが，このような保因者が日本人では約 100 人に 1 人程度の頻度で存在することから [9]，上記のような複合型ヘテロ接合体変異による発症もみられるものと思われる。本邦以外での頻度は限りなく稀である。また，特定の遺伝子変異と表現型の関連についてはまだ報告がないが，あまり知られていない症状として，本邦の報告で WS 症例では難聴，精神発達遅滞，統合失調症をそれぞれ約 10%程度の頻度でみとめたという報告がある [8]。

WRN 遺伝子の遺伝子多型については，Cys1367Arg が本邦の WS 症例において，心筋梗塞と相関することが判明している [11-12]。しかし，Cys1367Arg は高血圧や脂質異常症，肥満とは相関がみられなかったため, Cys1367Arg と心筋梗塞の相関はこれらの危険因子を介する以外の機序による可能性がある。今後の研究が待たれるところである。

*OMIM= －Online Mendelian Inheritance in Man　オンライン化したヒト遺伝病のデータベース

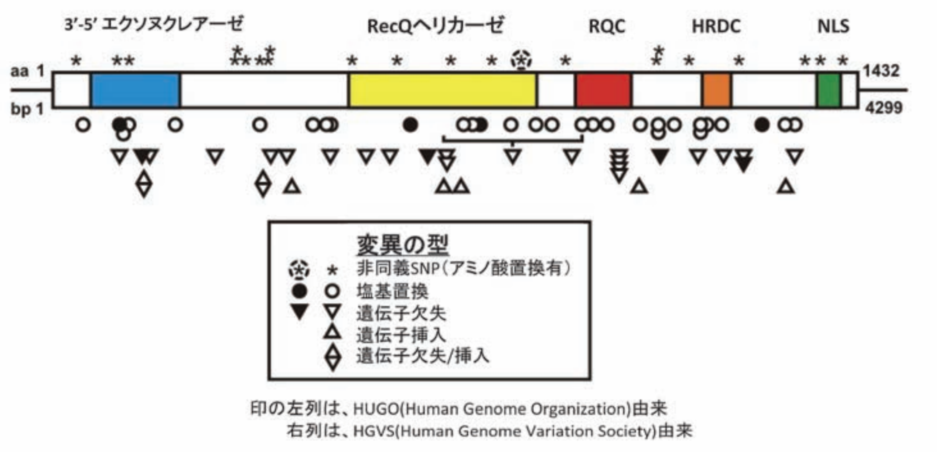

図 1　ウェルナー症候群患者での *WRN* 遺伝子変異

RQC; the RecQ helicase conserved region（RecQ　ヘリカーゼ保存領域），
HRDC; the Helicase, RnaseD, C-terminal conserved region（ヘリカーゼ，RNA エース D,C 末端保存領域），
NLS; the nuclear localization signal（核移行シグナル）
ワシントン大学病理学教室作成のウェルナー症候群の国際登録のホームページより引用

参考文献

1） Satoh M, Imai M, Sugimoto M, et al. Prevalence of Werner's syndrome heterozygotes in Japan. Lancet. 1999; 353: 1766.

2） Goto M, Rubenstein M, Weber J, et al. Genetic linkage of Werner's syndrome to five markers on chromosome 8. Nature. 1992; 355: 735-738.

3） Yu CE, Oshima J, Fu YH, et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. Science. 1996; 272: 258-262.

4） 名倉　潤. 早老症のゲノム解析. Geriatric Medicine. 2001; 39: 1441-1450.

5） Huang S, Lee L, Hanson NB, et al. The spectrum of WRN mutations in Werner syndrome patients. Hum Mutat. 2006; 27: 558-567.

6） Friedrich K, Lee L, Leistritz DF, et al. WRN mutation in Werner syndrome patients: genomic rearrangements, unusual intronic mutations and ethnic-specific alterations. Hum Genet. 2010; 128: 103-111.

7） ワシントン大学病理学教室作成のウェルナー症候群の国際登録のホームページ：
http://www.pathology.washington.edu/research/werner/

8） Goto M, Imamura O, Kuromitsu J, et al. Analysis of helicase gene mutations in Japanese Werner's syndrome patients. Hum Genet. 1997; 99: 191-193.

9） Satoh M, Imai M, Sugimoto M, et al. Prevalence of Werner's syndrome heterozygotes in Japan. Lancet. 1999; 353: 1766.

10） Matsumoto T, Imamura O, Yamabe Y, et al. Mutation and haplotype analyses of the Werner's syndrome gene based on its genomic structure: genetic epidemiology in the Japanese population. Hum Genet. 1997; 100: 123-130.

11） Ye L, Miki T, Nakura J, et al. Association of a polymorphic variant of the Werner helicase gene with myocardial infarction in a Japanese population. Am J Med Genet. 1997; 68: 494-498.

12） Morita H, Kurihara H, Sugiyama T, et al. A polymorphic variant C1367R of the Werner helicase gene and atherosclerotic diseases in the Japanese population. Thromb Haemost. 1999; 82: 160-161.

２．ウェルナー症候群の成因
－*WRN*遺伝子・蛋白の機能－

大島　淳子
（ワシントン州立大学）

１．はじめに

WS（図 1）の原因遺伝子，*WRN*はヒト全ゲノムが解析された以前の 1996 年に古典的なポジショナル・クローニング法を用いて同定された [1,2]。その時点でアミノ酸配列のアライメントから前年に発見されたブルーム症候群の原因遺伝子と同様に RecQ ヘリカーゼの 1 つである事が，明らかにされた。RecQ ヘリカーゼは ATP の存在下で 3’→5’方向に DNA の二重鎖を一重鎖にする。WRN 蛋白の N 末端に 3’→5’方向に塩基を 1 つずつ取り除くエクソヌクレアーゼのドメインがある事も構造解析から明らかになった（図 2)。さらに 5’→3’が核酸合成の方向であるのに対し 3’→5’方向が核酸修復の方向であることから WRN 蛋白は DNA 損傷修復に関与するものである事が推測された。その後の研究成果の中から，WRN 蛋白がゲノムの保全の維持にどの様に関与し，どの異常が細胞レベルでどんな異常をもたらすか明らかにされたものを，要約する。

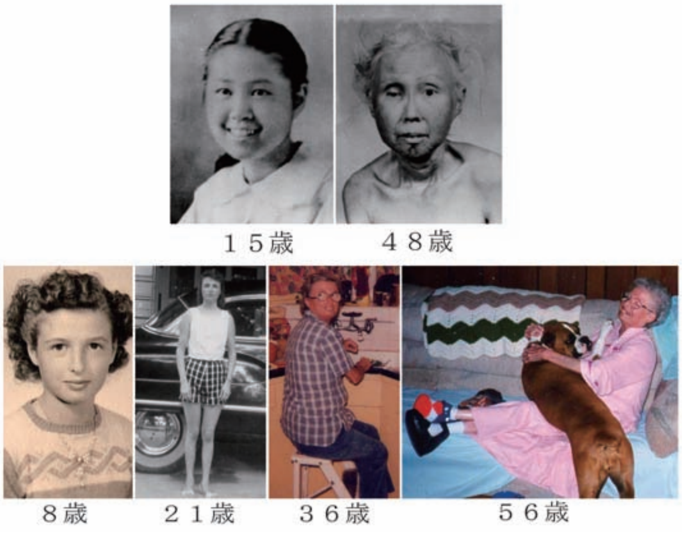

図 1　ウェルナー患者。日系アメリカ人患者（上）と欧州系アメリカ人患者（下）[21]。
後者に白内障が 30 代からあること，手足が比較的細いこと，足の潰瘍に包帯があることに注意。

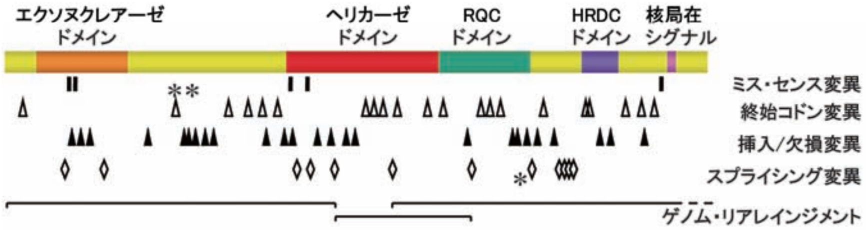

図 2　*WRN* 遺伝子の機能ドメインと患者に見られた突然変異。エクソヌクレアーゼとヘリカーゼドメインは酵素活性部で RQC と HRDC ドメインは他の蛋白質とのインターラクションが知られている。現在までに同定された突然変異はタイプ別に分けられる [22)]。*は日本人患者で最も多い変異，**は欧米人患者で最も多い変異。ほとんどのものが C 末端の核局在シグナルを失うことに注意。

２．WRN 蛋白の生化学ーDNA 修復における役割

リコンビナント蛋白を用いた試験管内実験で，約 180kd（リン酸化等転写後の修飾による）のヒトの WRN 蛋白は 3’→5’方向のヘリカーゼとエクソヌクレアーゼ活性を持つ [3,4,5)]。WRN 蛋白の特徴的な性質は，その活性が単純な二重鎖よりも，ミス・マッチを含む二重鎖，グアニン基を介した四重鎖やホリデー・ジャンクションに似せた十字型といった，複雑な構造をもつ DNA 基質に特異性が高いことがある [5)]。このことから WRN 蛋白は細胞周期 S 期の DNA 複製など DNA 代謝の途中で，たまたま生じたエラーや異常な構造を正常に戻すため，あるいは DNA 修復過程で正常に生ずる中間体を介する際に用いられると考えられた。

DNA 修復における WRN 蛋白の役割は，細胞に大きな損傷となる二重鎖切断の修復に関与する DNA-PK や Ku70/80 と相互作用があることからも支持される [6)]。二重鎖切断の修復は大きく分けてホモロガス・リコンビネーションとノンホモロガス・エンド・ジョイニングがあるが，WRN 蛋白はこの両方に関与すると考えられている [7)]。細胞内の活性化酸素によって生じる一重鎖損傷についてもベース・エクシジョン修復に必要な DNA ポリメレース β の活性を WRN 蛋白が促進することから，その関与があると考えられる [7)]。WRN 蛋白の C 末端には，ロスムンド・トムソン症候群の原因遺伝子と同様にアニーリング活性がある事が，生化学的に実証されたが，生物レベルでの意義は明らかでない [8)]。また WRN 蛋白が転写を促進することを意味する実験結果もみられている。

３．WRN 蛋白の細胞生物学ーテロメア維持の役割

初期の研究から WS 患者から採取した線維芽細胞は正常人からのものに比べて S 期が長いこと，DNA 損傷効果のある物質に過敏性が高いこと，染色体レベルでの転位の頻度が高いことが発見されていた [9,10)]。これらの細胞レベルの異常は先に述べた WRN 蛋白の酵素活性で説明される。WRN 蛋白は C 末端に核局在シグナルがあり，細胞内での核局在も確認されていることから [11)]，ヒトゲノム全体の維持に関連すると考えられる。

もう一つの WRN 蛋白の重要な役割は染色体末端のテロメアの維持である。WRN 蛋白のテロメアへの関与は，テロメア末端の D-loop 構造やテロメアに多いグアニン基で形成されうる四重鎖が WRN ヘリカーゼの基質であること，テロメアを保護するシェルタリン複合体に含まれる TRF2 と TRF1 が WRN 蛋白と結合しうることからも裏付けされる [12)]。特にテロメア二重鎖内で 3’の自由末端をも

つラギング・ストランドの修復維持によりWRN蛋白が必要であることは[13]二重鎖損傷した場合3'の自由末端をもつストランドにWRN蛋白の関与が大きい事と関連して興味深い[14]。

WS患者の線維芽細胞の継代培養でテロメアが加速して短縮することが早くから観察されている。特にラギング・ストランド側の DNA 鎖が特に影響を受けるため，短縮の速度は一様ではなく，一部のクリティカルな長さに達したテロメアが互いに融合し，ゲノム全体の不安定性に繋がると見られている[15]。

４．WSのマウスモデル

*WRN*遺伝子のノックアウトマウスはいくつか存在するが，いずれもそれのみではヒトにみられる加齢の症状を表現しない。テロメラーゼのノックアウトマウスとかけ合わせると5～6 世代後に早老症と似た症状を発現する[16]。言い換えると WRN 蛋白の欠損があっても，マウスの様に長いテロメアを持ち合わせるなら少なくとも顕著な症状は発現しない事になるので，WRN蛋白のテロメア維持の役割の意義を実証している。

正常の WRN 蛋白を多量に発現させた場合，逆に細胞を保護し有益な効果が得られるかはマウスでは知られていない。初期の研究で正常の WRN 蛋白を発現させたマウスからとった細胞が，ごくわずかに細胞毒に抵抗性が上がる傾向はみられたが，その後の追加研究はない[17]。

５．*WRN*遺伝子のエピジェネティックスと発癌

ヒトの初代培養細胞を実験的に不死化させると*WRN*遺伝子の発現が上昇する。Kawabe T.らは分裂が早くゲノムが不安定な癌細胞がそれ自身を維持するためにより多くの WRN 蛋白を必要とすると仮説をたてた[18]。自然発症した癌を調べると *WRN* 遺伝子の発現がプロモーターのエピジェネティックな変化により，抑制されているものも見られた[19]。このことは逆に WRN 蛋白が癌の抑制に関与する可能性がある事も示唆する。実験癌と自然発生癌における WRN 蛋白の役割を知る上でも他の自然発生癌を用いての追試報告が待たれる。

WS 患者は癌の頻度が高いが特に肉腫の頻度が相対的に増加している事が Goto M.らの統計的な研究で明らかに示された[20]。が，何故肉腫がより多く発生するかの病理的なメカニズムは不明である。一説では，中胚性の細胞，例えば線維芽細胞などは上皮細胞と比較して一般の抵抗性が高いためゲノム損傷が蓄積した際に細胞死よりも癌化に至りやすいという可能性もある。

癌に限らず他の加齢に伴って増加する疾患においても，WSと正常の高齢者では病理所見上で様々な違いがみられる。Martin G.らの観察でWSでは動脈硬化が小動脈においてより重症である事，皮下脂肪萎縮が末梢においてより強い事などが挙げられた。WS の成因解明のため，今後の個体レベルでの病態解明の研究成果が待たれる。

６．結　語

国際WSレジストリー〈www.wernersyndrome.org〉は1988年に，原因遺伝子同定のため，又患者をリクルートする目的で，ワシントン大学（シアトル）のジョージ・マーチン名誉教授によって

始められた。現在はWSの分子学的診断，政府・大学の研究機関への協力，原因不明の早老症の遺伝的解明を目的に，研究活動を続けている[2)]。

アメリカ国内では*WRN*遺伝子の研究は盛んに行われているがWSが稀で，疾患の知名度・理解度が低いため, WS自体の診断治療の研究が遅れをとっている。日本では横手幸太郎教授のリーダーシップのもとに厚生省難治性疾患研究事業として始まったWSの臨床研究が既に成果を上げている。今後の活動が日本の患者のみならず，世界各国のウェルナー患者に益をもたらすことが強く期待される。

参考文献

1） Yu C E, Oshima J, Fu Y H, Wijsman E M, et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. Science. 1996; 272: 258-262.
2） Leistritz D F, Hanson N B, Martin G M, and Oshima J, Werner syndrome. In: GeneReviews at Genetests: Medical Geneics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2010. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/. 2007.
3） Gray M D, Shen J C, Kamath-Loeb A S, Blank A, Sopher B L, Martin G M, Oshima J, and Loeb L A, The Werner syndrome protein is a DNA helicase. Nat Genet. 1997; 17: 100-103.
4） Huang S, Li B, Gray M D, Oshima J, Mian I S, and Campisi J, The premature ageing syndrome protein, WRN, is a 3'-->5' exonuclease. Nat Genet. 1998; 20: 114-116.
5） Brosh Jr. R M, Opresko P L, and Bohr V A, Enzymatic mechanism of the WRN helicase / nuclease. Methods Enzymol. 2006; 409: 52-85.
6） Yannone S M, Roy S, Chan D W, Murphy M B, Huang S, Campisi J, and Chen D J, Werner syndrome protein is regulated and phosphorylated by DNA-dependent protein kinase. J Biol Chem. 2001; 276: 38242-38248.
7） Rossi M L, Ghosh A K, Bohr V A, Roles of Werner syndrome protein in protection of genome integrity. DNA Repair. (Amst) 2010; 9: 331-344.
8） Muftuoglu M, Kulikowicz T, Beck G, Lee J W, Piotrowski J, and Bohr V A, Intrinsic ssDNA annealing activity in the C-terminal region of WRN. Biochemistry. 2008; 47: 10247-10254.
9） Salk D, Au K, Hoehn H, Martin G M, Cytogenetics of Werner's syndrome cultured skin fibroblasts: variegated translocation mosaicism. Cytogenet Cell Genet. 1981; 30: 92-107.
10） Ogburn C E, Oshima J, Poot M, Chen R, Hunt K E, Gollahon K A, Rabinovitch P S, and Martin G M, An apoptosis-inducing genotoxin differentiates heterozygotic carriers for Werner helicase mutations from wild-type and homozygous mutants. Hum Genet. 1997; 101: 121-125.
11） Suzuki T, Shiratori M, Furuichi Y, and Matsumoto T, Diverged nuclear localization of Werner helicase in human and mouse cells. Oncogene. 2001;20: 2551-2558.
12） Opresko P L, Telomere ResQue and preservation--roles for the Werner syndrome protein and other RecQ helicases. Mech Ageing Dev. 2008; 129: 79-90.
13） Crabbe L, Verdun R E, Haggblom C I, and Karlseder J, Defective telomere lagging strand synthesis in cells lacking WRN helicase activity. Science. 2004; 306: 1951-1953.
14） Chen L, Huang S, Lee L, Davalos A, Schiestl R H, Campisi J, and Oshima J, WRN, the protein deficient in Werner syndrome, plays a critical structural role in optimizing DNA repair. Aging Cell. 2003; 2: 191-499.
15） Crabbe L, Jauch A, Naeger C M, Holtgreve-Grez H, and Karlseder J, Telomere dysfunction as a cause of genomic instability in Werner syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104: 2205-2210.
16） Chang S, Multani A S, Cabrera N G, Naylor M L, Laud P, Lombard D, Pathak S, Guarente L, and DePinho R A, Essential role of limiting telomeres in the pathogenesis of Werner syndrome. Nat Genet. 2004; 36: 877-882.
17） Wang L, Ogburn C E, Ware C B, Ladiges W C, Youssoufian H, Martin G M, and Oshima J, Cellular Werner phenotypes in mice expressing a putative dominant-negative human WRN gene. Genetics. 2000; 154: 357-362.

18) Kawabe T, Tsuyama N, Kitao S, Nishikawa K, Shimamoto A, Shiratori M, Matsumoto T, Anno K, Sato T, Mitsui Y, Seki M, Enomoto T, Goto M, Ellis N A, Ide T, Furuichi Y, and Sugimoto M, Differential regulation of human RecQ family helicases in cell transformation and cell cycle. Oncogene. 2000; 19: 4764-4772.
19) Agrelo R, Cheng W H, Setien F, Ropero S, Espada J, Fraga M F, Herranz M, Paz M F, Sanchez-Cespedes M, Artiga M J, Guerrero D, Castells A, von Kobbe C, Bohr V A, and Esteller M, Epigenetic inactivation of the premature aging Werner syndrome gene in human cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103: 8822-8827.
20) Goto M, Miller R W, Ishikawa Y, and Sugano H, Excess of rare cancers in Werner syndrome (adult progeria). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996; 5: 239-246.
21) Hisama F M, Bohr V A, and Oshima J, WRN's tenth anniversary. Sci Aging Knowledge Environ. 2006; 2006: pe18.
22) Friedrich K, Lee L, Leistritz D F, Nurnberg G, Saha B, Hisama F M, Eyman D K, Lessel D, Nurnberg P, Li C, Garcia F V M J, Kets C M, Schmidtke J, Cruz V T, Van den Akker P C, Boak J, Peter D, Compoginis G, Cefle K, Ozturk S, Lopez N, Wessel T, Poot M, Ippel P F, Groff-Kellermann B, Hoehn H, Martin G M, Kubisch C, and Oshima J, WRN mutations in Werner syndrome patients: genomic rearrangements, unusual intronic mutations and ethnic-specific alterations. Hum Genet. 2010.

3．ウェルナー症候群研究のこれまでの流れ

後藤　眞
（桐蔭横浜大学）

1．はじめに

稀少疾患の診断は，難しい。稀ゆえに，症例を直接経験する機会も少なく，例え特徴的臨床像を文献的に熟知しても，実際の患者を確定診断することは難しい。WS は，全世界の症例の 80%が日本人であるため，日本では，比較的診断が容易なはずである。だが，この 30 年間に，筆者は，400 症例の WS の確定診断の相談を受けたが，半数以上が，遺伝子診断を行うまでもなく，WS を疑う根拠の乏しい症例であった。

WS 研究は，癌を含む多彩な症状を示す稀少疾患解析という臨床研究と，癌化・老化機構を解析するモデルとしての基礎研究が，密接に絡み，研究者の興味を集めてきた。紙面の制約上，他章で触れられる可能性のある箇所は，極力省略し，臨床医向けの研究の流れを簡単にまとめてみたい。

WS に関する国際会議はこれまで 10 回ほど開催され，その成果は，すべて出版され，研究の進展が展望可能である [1–6]。また，1994 年から 2001 年まで，厚生省医薬品機構の出資による官民共同プロジェクトであるエイジーン研究所の活動記録では, WRN の分子生物学的な機構に関する成果も概観可能である [7]。

2．WS の臨床像と遺伝形式の決定

WS 研究は, Werner C.W.O.による 1917 年の症例報告に対し [8], 1934, 1941 年に, Oppenheimer B.S.らが剖検例を [9,10]，1945 年に Thannhauser S.J.が，Rothmund-Thomson 症候群と似て非なる独立疾患として，WS と命名したことに始まる [11]。1966 年には，Epstein C.J.らの 125 例の包括的なレビューにより，疫学，臨床像の概要とともに，ヒト老化モデルとしての地位が提案された [12]。血族結婚が高頻度のため，症例が多いと推定された日本の患者での詳しい臨床像の解析は，42 家系に含まれた 80 症例で 1978，1981 年に報告され，推定されていた常染色体劣性の遺伝形式が確定された [13,14]。連鎖解析により，第 8 染色体短腕の 8p12 に遺伝子座位が同定され [15]，疾患責任遺伝子 *WRN*（WS ヘリカーゼ）同定の道が開けた [16]。その後，世界の 1,200 症例の解析により，WS 患者の 80%が日本人で，それまで記載されていた，遺伝の可能性（血族結婚，家族内発症）と早老徴候（特徴的体型，白髪禿頭，嗄声，白内障，皮膚萎縮・硬化，皮膚潰瘍，糖尿病，不妊症，骨粗鬆症，高脂血症・動脈硬化，免疫異常，脳萎縮，悪性腫瘍）の特徴的な症状に加え，新たに統合失調症が追加された [17]。悪性腫瘍の詳しい解析により，間葉系腫瘍である肉腫が，上皮系の癌腫とほぼ同じ割合で発生し，特に，悪性黒色腫，軟部肉腫，甲状腺癌という稀な腫瘍の，非典型的な部位での増加が特徴的所見として纏められた [18]。また，レントゲン所見から，骨粗鬆症，骨硬化像，異所性石灰化像の 3 点が同時に存在する疾患は，WS 以外には存在しないこともわかった [19]。遺伝子検査が可能になった時点で，日本人のほぼ 100 人に 1 人がヘテロ接合体であり，血族結婚によらない症例が，40%あるこ

とが判明した[14,20-22]。また，遺伝子変異の確定したWSでは，アキレス腱部の石灰化が，必ず存在することがわかった[23]。興味深い事は，近年，WSの寿命が，必ずしも医療の進歩によるだけではなく，延長していることである[24]。

３．臨床検査値，マーカーの同定

臨床症状だけで稀な疾患の確定診断する危険性を臨床家はよく理解している。Martin G.M.らは，1961年のHayflick L.らの培養繊維芽細胞は，寿命を持つという研究から[25]，培養細胞の増殖能は，正常加齢により低下し，WS 細胞は，コントロールに比較して急速に増殖能を失うことを見いだした[26]。培養細胞寿命の短縮化はWSの唯一の生物学的診断法となった。その後，細胞寿命の短縮化は，テロメア長の短縮化に対応し，培養時だけでなく[27]，WSの生体内でも起きていることが判明した[28]。こうしたテロメア異常短縮化が，WS細胞の遺伝子不安定性に寄与し[29,30]，様々な加齢徴候を惹起していると推定されている[18,31]。

生化学的な解析では，尿中[13,32,33]，続いて血中にも多量の高分子ヒアルロン酸が確認され[34]，ヒアルロン酸尿は診断基準に加えられている。しかし，その後，血中のフィブロネクチン[35]，TNFα，アディポネクチン[36]，補体[37]，自己抗体[38]，t-PA, PAI-1, TAT[39] など，幅広い炎症性タンパクの異常が報告され，WSの疾患像は，慢性炎症を背景に形成されることが推定されている[40]。

４．責任遺伝子（*WRN*）の同定

常染色体劣性遺伝様式の確立から[14]，遺伝子座の同定[15]，変異遺伝子の同定[16] へと，分子遺伝学的手法の急速な発展により，WSの遺伝子 *WRN* はRecQ3型DNA/RNAヘリカーゼであると判明した。おなじ早老症と思われていたRothmund-Thomson症候群の遺伝子もRecQヘリカーゼの一員のRecQ4である[41]。

ヘリカーゼは，DNA代謝に際し，二重ラセンをほどき，一本鎖にする活性を持つ酵素で，生体には，数百種類存在する。各ヘリカーゼ特有の機能があると推定されているが，病因を特定できるまでにはなっていない[42]。RecQ型ヘリカーゼは，ヒト，マウスとも5種類あり，WS, Rothmund-Thomson症候群以外の欠損病は，RecQ2欠損のBloom症候群のみである[4]。いずれも癌が多発する早老性疾患であり，ノックアウトマウスの作成により，癌化・老化の機序への関与の研究が進行中である[43]。

参考文献

1) Salk D, Fujiwara Y, Martin GM. ed. Werner's syndrome and human aging. Vol.190. Adv. Exp. Med. Biol. New York: Plenum Press; 1985.
2) The NCI and JSPS. The US-Japan cooperative cancer research program Progress report (April 1993 through march 1994). Tokyo: NCI&JSPS; 1994.
3) The NCI and JSPS. The US-Japan cooperative cancer research program Progress report (April 1995 through 1996). Tokyo: NCI&JSPS; 1996.
4) Goto M and Miller RW. ed. From premature gray hair to helicase-Werner syndrome: implications for aging and cancer. Tokyo: Japan Scientific Soc Press; 2001.
5) Proceedings of the Korea-Japan, JCRCO and UICC joint sympojium on cancer and aging research: Molecular epidemiological and translational studies. Seoul: Korea. 2002.
6) The NCI and JSPS. The 30th anniversary of Japan-U.S. cooperative cancer research program. Tokyo: JSPS; 2004.
7) 株式会社　エイジーン研究所. 厚生省医薬品機構の研究振興出資制度による官民共同プロジェクト「老化及び老化に伴う疾患の発症メカニズムの解明とその医薬品開発への応用に関する試験研究」研究報告集（1994年～2001年）2001.
8) Werner C.W.O. Uber Katarakt in Verbindung mit Sclerodermie. Inaug. Dissert. Kiel. 1904.
9) Oppenheimer BS, Kugel VH. Werner's syndrome, a heredofamilial disorder with scleroderma, bilateral juvenile cataract, precocious graying of the hair and endocrine stigmatization. Trans. Assoc. Am. Phys. 1934; 49: 358-370.
10) Oppenheimer BS, Kugel VH. Werner's syndrome: report of the first necropsy and of findings in a new case. Am. J. Med. Sci. 1941; 202: 629-642.
11) Thannhauser SJ. Werner's syndrome (progeria of the adult) and Rothmund's syndrome: Two types of closely related heredofamilial atrophic dermatoses with juvenile cataracts and endocrine features; A critical study with five new cases. Ann. Intern. Med. 1945; 23: 559-626.
12) Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, et al. Werner syndrome: A review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. Medicine (Baltimore). 1966; 45: 197-221.
13) Goto M, Horiuchi Y, Tanimoto K, et al. Werner's syndrome: Analysis of 15 cases with a review of the Japanese literature. J.Am. Geriat. Soc. 1978; 26: 341-347.
14) Goto M, Tanimoto K, Horiuchi Y, et al. Family analysis of Werner's syndrome: A survey of 42 Japanese families with a review of the literature. Clin. Genet. 1981; 19: 8-15.
15) Goto M, Rubenstein M, Weber J, et al. Genetic linkage of Werner's syndrome to five markers on chromosome 8. Nature. 1992; 355: 735-738.
16) Yu CE, Oshima J, Fu YH, et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. Science. 1966; 272: 258-262.
17) Goto M. Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome:implications for normal aging. Mech. Age. Dev. 1997: 98: 239-254.
18) Goto M, Miller R, Ishikawa Y, et al. Excess of rare cancers in Werner syndrome (adult progeria). Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1996; 5: 239-246.
19) Goto M, Kindynis P, Resnick D, et al. Osteosclerosis of the phalanges in Werner's syndrome. Radiology. 1989; 172: 841-843.
20) Satoh M, Imai M, Sugimoto M, et al. Prevalence of Werner's syndrome heterozygotes in Japan.

Lancet, 1999; 353:1766.
21) Goto M, Imamura O, Kuromitsu J, et al. Analysis of helicase gene mutations in Japanese Werner's syndrome patients. Hum. Genet. 1997; 99: 191-193.
22) Matsumoto T, Imamura O, Yamabe Y, et al. Mutation and haplotype analyses of the Werner7s syndrome gene based on its genomic structure: genetic epidemiology in the Japanese population. Hum. Gent. 1997; 100: 123-130.
23) Goto M, Yamabe Y, Shiratori M, et al. Immunological diagnosis of Werner syndrome by down-reguled and truncated gene products. 1999; 105: 301-307.
24) Goto M, Matsuura M. Secular trends towards delayed onsets of pathologies and prolonged longevities in Japanese patients with Werner syndrome. BioScience Trends 2008; 2: 81-87.
25) Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp. Cell. Res. 1961; 25: 585-621.
26) Martin GM, Sprague CA. Epstein CJ. Replicative life-span of cultivated human cells. Effects of donor's age, tissue, and genotype. Lab.
27) Kruk PA, Rampino NJ, Bohr VA. DNA damage and repair in telomeres: relation to aging. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.1995; 92: 258-262.
28) Ishikawa N, Nakamura K, Izumiyama-Shimomura N, et al. Accelerated in vivo epidermal telomere loss in Werner syndrome. Aging. 2011; 3: 417-429.
29) Salk D, Au K, Hoehn H, et al. Cytogenetics of Werner's syndrome cultured skin fibroblasts: variegated translocation mosaicism. Cytogent. Cell. Genet. 1981; 30: 92-107.
30) Kyoizumi S, Kusunoki Y, Seyama T, et al. In vitro somatic mutations in Werner's syndrome. Hum. Genet. 1998; 103: 405-410.
31) Goto M. Syndrome-causing mutations in Werner syndrome. BioScience. Trends. 2008; 2: 147-150.
32) Tokunaga M, Futami T, Wakamatsu E, et al. Werner's syndrome as hyaluronuria. Clin. Chim. Acta. 1975; 62: 89-96.
33) Goto M, Murata K. Urinary excretion of macromolecular acidic glycosaminoglycans in Werner's syndrome. Clin. Chim. Acta. 1978; 85: 101-106.
34) Tanabe M, Goto M. Elevation of serum hyaluronan level in Werner's syndrome. Gerontology. 2001; 47: 77-81.
35) Kanzaki T, Murano S, Morisaki N, et al. Increased plasma fibronection in Werner syndrome. Lancet. 1992; 339: 1244.
36) Yokote K, Hara K, Mori S, et al. Dtsadipocytokinemia in Werner syndrome and its recovery by treatment with pioglitazone. Diabetes. Care. 2004; 27: 2562-2563.
37) Goto M. Immunosenescent features of human segmental progeroid syndrome:Werner's syndrome. Aging Immunol Infect Dis 1992; 3: 203-213.
38) Goto M, Horiuchi Y, Okumura K, et al. Immunological abnormalities of aging: an analysis of T lymphocyte subpopulations of Werner's syndrome. J. Clin. Invest. 1979; 64: 695-699.
39) Goto M, Kato Y. Hypercoagulablestate indicates an additional risk factor for atherosclerosis in Werner's syndrome. Thromb. Haemos.1995; 73: 576-578.
40) Goto M. Inflammaging (inflammation+aging): A driving force for human aging based on an evolutionarily antagonistic pleiotropy theory? BioScience Trends. 2008; 2: 218-230.
41) Kitao S, Shimamoto A, Goto M, et al. Mutations in RecQL4 cause a subset of Rothmund-Thomson syndrome. Nature. Genet. 1999; 22: 82-84.
42) Matsumoto T, Shimamoto A, Goto M, et al. Impaired nuclear localization of defective DNA helicases

in Werner's syndrome. Nature. Genet.1997; 16: 335-336.
43) Chang S, Multani A, Cabrea N.G, et al. Essential role of limiting telomeres in the pathogenesis of Werner syndrome. Nature Genet.2004; 36: 877-882.

Ⅱ．わが国におけるウェルナー症候群の実態

１．ウェルナー症候群全国疫学調査のまとめ

竹本　　稔
（千葉大学医学研究院細胞治療内科学）

１．はじめに

WS は，本邦において比較的多い代表的遺伝的早期老化症である。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）による本疾患の診断の手引きが作成されたが，それ以降は我が国における WS の現状は把握されておらず，同時に近年の基礎的，臨床的な研究の成果が必ずしも WS の診断や治療に反映されてはこなかった。そこで，このような状況を受け，本研究では厚生省難治性疾患研究事業の一環として WS の病態把握と診療指針作成，新規治療法の開発を目的として全国疫学調査を行った。

２．平成 21 年度 WS 全国疫学調査

フィージビリティ･スタディとして，全国の 200 床以上の病院を対象として郵送による一次アンケート調査を行った。WS の患者は，若年性両側白内障，四肢の難治性皮膚潰瘍，糖脂質代謝異常の合併が多いため，眼科，皮膚科，内科（糖尿病内分泌内科，リウマチ科など），整形外科，形成外科，血管外科を主たる調査対象とした。そして，現在通院中の WS の確定症例とともに疑い症例，過去 5 年間に通院していた確定症例の数や性別などの調査を行うために，6,921 通のアンケートを全国へ発送し，3,164 通（45.7%）の回答を得ることができた。

その結果，今回の一次調査により計 396 名の WS 患者の存在を新たに把握することができた。また,アンケート回収率および判明患者数においても,いずれも前回調査(昭和 59 年尾形班)の 42.4%，181 名を上回ることができた。

そこで,回答を得た病院所在地をもとに都道府県別の WS の患者数を人口 10 万人当たりでみると，長崎県が最も多く（0.76 人），次いで徳島（0.63 人），長野（0.55 人），秋田（0.54 人），宮崎（0.53 人）の順であった。一方，鳥取，島根からは患者の報告はなく，地域による患者数の偏在を認めた。なお，前回調査においては石川，熊本，群馬，徳島，長野の順に多く，今回の我々の調査と合わせても徳島，長野では患者数が多いことが明らかになった。また，診療科別による患者数では皮膚科が最も多く(32.1%)，次いで整形外科(16.7%)，形成外科(14.6%)，内科(11.9%)，眼科(10.1%)であった。これらの結果により，患者の多くは皮膚の硬化や潰瘍を契機に医療機関を受診し WS の診断に至っているものと推察された。

３．平成 22 年度 WS 全国疫学調査

フィージビリティ・スタディとして行った平成 21 年度のアンケート調査において明らかとなった WS 確定 396 症例（303 施設）に関して，臨床症状の詳細な検討を行うために二次アンケート調査を行った。アンケートを 303 施設へと発送し，152 施設から（52%）の回答を得ることができ，196 症例（男性 88 名，女性 99 名，不明 9 名）の臨床所見を得ることができた。

そこで，アンケート調査の臨床所見を基に，これまでの診断基準（昭和 59 年）と照らし合わせてその陽性率を検討した。

１）主要徴候の陽性率

WS のこれまでの診断基準の主要徴候は，1. 早老性顔貌（白髪，禿頭など），2. 白内障，3. 皮膚の萎縮，硬化または難治性潰瘍形成などであるため，これら主要徴候の陽性率を「所見あり」と答えた人数÷（「所見あり」と答えた人数＋「所見なし」と答えた人数）算出した。その結果，１．早老性顔貌は 98.2%，２．白内障は 100%（そのうち両側性は 96%），３．皮膚の萎縮，硬化または難治性潰瘍形成はそれぞれ 97.5%，87.6%であった。

２）その他の徴候の陽性率

WS に関するその他の徴候として，これまでの診断基準（昭和 59 年）では 4. 原発性性腺機能低下，5. 低身長及び低体重，6. 音声の異常，7. 骨の変形などの異常，8. 糖同化障害，9. 早期に現れる動脈硬化，10. 尿中ヒアルロン酸増加，11. 血族結婚などが記載されており，前述と同様に陽性率を検討した。その結果，4. 原発性性腺機能低下に関しては，子供の有無を調査したところ 39%に子供を有していることが明らかとなった。また，5. 身長，体重に関しては，男性の平均身長と平均体重は 158kg と 45.3kg，女性では 148.5cm と 37.7kg で，50～59 歳の日本人の平均身長や体重（男性：167.8cm，67.1kg，女性：154.5cm，54.8kg，平成 19 年度　厚生労働省調査　国民健康・栄養調査）に比べ低身長，低体重であった。6. 音声の異常に関しては 87.5%，7. 骨の変形などの異常に関しては 22%に骨粗鬆症の合併を認めた。

さらに，8. 糖同化障害に関しては，境界型糖尿病を 6.5%に，糖尿病を 55.7%に認め，WS 患者の 62.2%には何らかの糖代謝異常を有していた。9. 早期に現れる動脈硬化に関しては，脳出血は 1.1%，脳梗塞は 2.7%，狭心症，心筋梗塞を含む冠動脈疾患は 10.3%，閉塞性動脈硬化症は 17.3%に合併していた。しかし，10. 尿中ヒアルロン酸増加に関しては，196 症例中 14 症において測定されていたが，尿中ヒアルロン酸値に明確な診断基準値が設けられていないため評価は困難であった。なお，11. 血族結婚に関しては 43%に血族結婚を認めた。

３）その他の調査項目

その他の調査項目の陽性率では，鳥様顔貌が 95.5%，脂質異常症が 47%，腫瘍性病変 29.7%，脂肪肝が 43.7%，高血圧症が 25.9%で，遺伝子診断は 47 例に施行されていた。さらに，年齢分布を検討した結果では，50 代が 62.7%と一番症例数が多く，続いて 40 代の 22.7%であった。従来の WS 患者の平均寿命は 46 歳と報告されてきたが，本研究により日本における最近の本症候群の平均寿命は確実に延長していることが明らかとなった。

４）アキレス腱の石灰化

これまでの WS の診断については，主観的かつ非特異的なものが多く用いられてきたため，今回の指針では客観的でかつ感度や特異度の高い臨床パラメーターの追加が必要と考えられた。そこで，我々は WS に多く認められるアキレス腱部の石灰化に着目し調査を行った。その結果，アキレス腱のレントゲン写真が撮影された 92 症例中 70 症例に腱の石灰化が確認され，その陽性率は 76%と高値であった。

さらに，今回の調査を通して 30 症例のアキレス腱のレントゲン写真を収集することができたが，WS 以外のアキレス腱部の石灰化の頻度や石灰化様式に関しても詳細な調査を行ったところ，「分節型」や「火焔状」の石灰化像は WS に特異性の高い所見であることが明らかとなった（谷口，田中の章を参照)。

４．結　語

今回の WS 全国疫学調査では，アンケートを送付した約半数の 3,164 診療科に協力いただき，新たに 400 名近い症例を把握することができた。返信されたアンケート調査の確率からすると，実際の WS の患者数はその倍, さらに 200 床以下の病院もしくは病院に通院していない患者を含めると，本邦においては少なくとも 1,000 名近い本症候群の患者が存在する可能性が考えられる。また，神奈川県の住民を対象にした調査によれば 2,000 名中 6 名に WS 遺伝子をヘテロで有していることが報告されており [1)]，確率的には全国で年間 23 人の WS のホモが生まれる計算となり，これらからも WS は決して非常に稀な遺伝性疾患ではない。

今回の全国疫学調査の結果を基にして WS の診断基準が改定され，より確実でより早期に診断することが可能となれば, 本症候群患者の QOL の改善や寿命の延長につながるものと期待される [2-6)]。

参考文献

1） Satoh M, Imai M, Sugimoto M, Goto M, Furuichi Y, Prevalence of Werner's syndrome heterozygotes in Japan. Lancet. 1999; 353: 1766.

2） 厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患研究事業　ウェルナー症候群の病態把握と治療指針作成を目的とした全国研究　平成 21 年度　総括・分担研究報告書

3） 厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患克服研究事業　ウェルナー症候群の病態把握，治療指針作成と新規治療法の開発を目的とした全国研究　平成 22 年度　総括・分担研究報告書

4） 厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患克服研究事業　ウェルナー症候群の病態把握，治療指針作成と新規治療法の開発を目的とした全国研究　平成 23 年度　総括・分担研究報告書

5） 厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患克服研究事業　ウェルナー症候群の病態把握，治療指針作成と新規治療法の開発を目的とした全国研究　平成 22～23 年度　総合研究報告書

6） Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, Yoshimoto S, Shimamoto A, Igarashi M, Tanaka Y, Miki T, and Yokote K, Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. Geriatr Gerontol Int. 2012, in press

Ⅲ．ウェルナー症候群の診断

１．ウェルナー症候群　診断基準　2012

竹本　　稔，横手幸太郎
（千葉大学大学院医学研究院　細胞治療内科学）

１．はじめに

1984 年，厚生省ホルモン受容体調査研究班により「ウェルナー症候群（WS）診断の手引き」が初めて作成された。その後，我が国では大規模な WS の実態調査が行われず，診断の手引きの改定や十分な普及がされないまま今日に至っている。また「診断の手引き」発表後の 1996 年に WS の原因遺伝子（DNA ヘリカーゼ : WRN）が同定されたため，これまでの診断基準には遺伝子検査の項目がないなど，近年の臨床・基礎的研究の進歩が我が国の診断基準には反映されていなかった。世界的には，米国ワシントン大学において WS 登録組織を開設し，各国の患者情報を収集，それに基づく診断基準が提案されている（表 1）。これらの背景を受け，我々は平成 21 年～平成 23 年度に全国疫学調査を通して現在の日本における WS の詳細な臨床データの収集を実施した。そして，そのデータに基づいて WS の診断基準を改定した。

２．我が国におけるこれまでの WS の診断基準の問題点

1984 年に当時の厚生省特定疾患ホルモン受容体機構調査研究班（尾形悦郎班長）によって発表された本疾患の診断の手引きを表 2 に提示する。豊富な臨床症例の解析に基づく優れた診断基準だが，日常診療における使い易さを考えた場合，以下のような問題点があると考えられた。1）主要徴候に挙げられている早老顔貌，白内障，皮膚の硬化などが主観的かつ非特異的な所見である。2）「その他の徴候」には「尿中ヒアルロン酸の増加」が含まれているが，その基準値が定められておらず，また WS における特異性が不明である。3）皮膚線維芽細胞の分裂能の低下といった日常診療においては使用困難な項目が入っていること。4）現在では可能な遺伝子診断に触れられていないこと。これらの問題点を解消し，より良い診断基準を作成すべく全国調査を開始した。

表１　Diagnostic Criteria (International Registry of Werner Syndrome)

	Cardinal signs and symptoms (onset over 10 years old)
1.	Cataracts (bilateral)
2.	Charasteristic dermatological pathology (tight skin, atrophic skin, pigmentary alterations, ulceration, hyperkeratosis, regional subcutaneous atrophy) and characteristic facies (‘bird’ facies)
3.	Short stature
4.	Parental consanguinity (3rd cousin or greater) or affected sibling
5.	Premature graying and/or thinning of scalp hair
6.	Positive 24-hour urinary hyaluronic acid test (when available)
	Further signs and symptoms
1.	Diabetes mellitus
2.	Hypogonadism (secondary sexual underdevelopment, diminished fertility, testicular or ovarian atrophy)
3.	Osteoporosis
4.	Osteosclerosis of distal phalanges of fingers and/or toes (x-ray diagnosis)
5.	Soft tissue calcification
6.	Evidence of premature atherosclerosis (e.g. history of myocardial infarction)
7.	Mesenchymal neoplasms, rare neoplasms or multiple neoplasms
8.	Voice changes (high-pitched, squeaky, or hoarse voice)
9.	Positive 24-hour urinary hyaluronic acid test (when available)
10.	Flat feet

Definite: All the cardinal signs and two further signs,
Probable: The first three cardinal signs and any two others,
Possible: Either cataracts or dermatological alterations and any four others,
Exclusion: onset of signs and symtoms before adolescence
(except stature, since current data on pre-Adolescent growth patterns are inadequate).

表２　ウェルナー症候群の診断の手引き（尾形班）

Ⅰ.	**主要徴候**（10 才以後　40 才まで出現）
1.	早老性外貌（白髪，禿頭など）
2.	白内障
3.	皮膚の萎縮，硬化または潰瘍形成
Ⅱ.	**その他の徴候と所見**
1.	原発性性腺機能低下
2.	低身長及び低体重
3.	音声の異常[注1)]
4.	骨の変形などの異常[注2)]
5.	糖同化障害[注3)]
6.	早期に現れる動脈硬化
7.	尿中ヒアルロン酸増加
8.	血族結婚
Ⅲ.	**皮膚線維芽細胞の分裂能の低下**[注4)]

確実例　Ⅰの全てとⅡの２つ以上，Ⅰの２つとⅢ
疑い例　Ⅰの２つとⅡの２つ以上
（注）
1) 声帯の萎縮により，特有の高調な声になる。
2) 骨粗鬆症，骨の変形などがあり，特に偏平足が多い。
3) ブドウ糖負荷試験で耐糖能の低下をみとめ，インスリンの過剰反応を伴うことが多い。
4) 線維芽細胞の染色体に転座（モザイク）を高頻度に認める。
付記　髄膜腫，線維肉腫，甲状腺腫瘍などを合併することがある。

3．新しい診断基準改訂までの流れ

平成21年～平成23年度，全国の200床以上の病院の診療科に6,921通の一次アンケート調査を施行し，3,164通（45.7%）の回答を得た。その結果，新たに396症例のWS患者を把握することができた。396症例に二次アンケートを実施。そして196症例の臨床所見に基づき，これまでの診断基準に用いられてきた徴候に加えて，WSの診療経験に基づいて頻度が高いと考えられた臨床徴候に関して，その陽性率を検討した（表3）。

その結果，早老性顔貌，両側白内障，皮膚の萎縮，鶏眼や胼胝，扁平足，鳥様顔貌などの症状はいずれもWS確定例の9割以上に認められた。従って，主観的ではあるがWS患者にはほぼ必発の症状であった。一方で，客観的かつ簡便な項目も必要であるため，我々はWSに多く認められるアキレス腱部の石灰化に着目して調査を行った。その結果，単純X線撮影にてアキレス腱部の石灰化の有無を調べることができた症例の76%の症例（92症例中70症例に陽性）にアキレス腱の石灰化が陽性であった。また石灰化様式を観察すると分節型や火焔状の石灰化がWSに特異度の高い所見であることが明らかとなった。

その他の項目の陽性率は表3に示すが，特に尿中ヒアルロン酸に関しては14例においてのみ測定されていたが，その基準値が定められていないため診断的価値は低いと考えられた。

表3　各臨床所見の陽性率

	主要徴候	陽性率（%）	検査率（%）
1	早老性顔貌（白髪，禿頭）	98.2	92.1
2	白内障（両側）	100 (96)	55.0
3	皮膚の変化		
	皮膚の萎縮	97.5	88.7
	潰瘍	87.6	91
	鶏眼や胼胝	92.4	74.6
	扁平足	90.6	66.1
	足の変形	82.1	72.3
	その他の徴候		
1	原発性性腺機能低下（子供の有無）	38.1	78.5
2	低身長，低体重	身長　男性　158.3±8.6cm 女性　148.5±8.6cm 体重　男性　45.3±8.3kg 女性　37.7±8.3kg	
3	音声の異常	87.5	85.9
4	鳥様顔貌	95.5	88.1
5	骨の変形などの異常（骨粗鬆症）	65 (22.0)	46.9
6	糖代謝異常	62.2 境界型糖尿病　6.5 糖尿病　55.7	84.1
7	脂質代謝異常	47.0 高LDL-C血症 22.7 高TG血症 31.4 低HDL-C血症 7.7	71.6
8	脂肪肝	43.7	49.2
9	高血圧	25.9	77.4
10	早期に現れる動脈硬化		
	脳出血	1.1	76.3
	脳梗塞	2.7	75.7
	狭心症または心筋梗塞	10.3	76.3
	閉塞性動脈硬化症	17.3	72.3
11	悪性腫瘍	29.7	81.9
12	血族結婚	43.0	50.8
13	アキレス腱の石灰化	76	51.9
14	尿中ヒアルロン酸	14症例で測定	
15	遺伝子検査	47症例で施行	

４．新しい WS の診断基準

以上の結果をふまえて表 4 に示す新しい診断基準を作成した[1]。その要点を以下に示す。

表 4　ウェルナー症候群診断基準 2012

Ⅰ.	**主要徴候**　（10 才以後　40 才まで出現）
1.	早老性毛髪変化　（白髪，禿頭など）
2.	白内障　（両側）
3.	皮膚の萎縮・硬化（鶏眼や胼胝等），難治性潰瘍形成
4.	軟部組織の石灰化（アキレス腱等）
5.	鳥様顔貌
6.	音声の異常（かん高いしわがれ声）
Ⅱ.	**その他の徴候と所見**
1.	糖，脂質代謝異常
2.	骨の変形などの異常（骨粗鬆症等）
3.	非上皮性腫瘍または甲状腺癌
4.	血族結婚
5.	早期に現れる動脈硬化（狭心症，心筋梗塞等）
6.	原発性性腺機能低下
7.	低身長及び低体重
Ⅲ.	**遺伝子変異**

診断方法
確定：主要徴候の全て。もしくは 3 つ以上の主要徴候に加え，遺伝子変異を認めるもの。
疑い：主要徴候の 1，2 に加えて主要徴候やその他の徴候から 2 つ以上。
付記　通常 WS では知能低下を認めないことが多い，認知機能に関しては年齢相応であることが多い。

⑴ 主要徴候

主要徴候では，旧診断基準の「早老様顔貌」から，より具体的な「早老性毛髪変化（白髪，禿頭など)」と記載を変更した。頭髪の変化については毛染めやかつらなどにより白髪や禿頭がマスクされている場合が少なくないことから，きちんと病歴をとる必要がある。白内障に関しては，今回の調査にて確定例の 96％で両側性に認められたことから，「両側性白内障」と記載した。皮膚の変化に関しても具体的に，「鶏眼や胼胝等」と記載した。WS では鶏眼や胼胝から難治性潰瘍へと移行する可能性が大きいため，診断に必要なだけではなく，四肢の病変の範囲や程度を詳細に観察することが治療上も重要となる。アキレス腱の石灰化に関しては感度，特異度ともに高い所見である。アキレス腱の軟部組織レントゲン撮影は，通常の X 線設備を有する機関であれば施行可能であり，WS が疑われる場合は積極的に撮影することが推奨される。ただし，患者が若年の場合にはアキレス腱石灰化が陰性または軽微である可能性もあり，判断の難しい場合は整形外科等の専門医によって診断されることが望ましい。鳥様顔貌に関しても 96％と高い陽性率であり，旧診断基準から引き続き主要徴候に記載した。

音声の異常に関しては具体的に，「かん高いしわがれ声」と記載した。特徴的な音声であり，一度聞いておくことが診断に有用と考えられたため，患者の了承を得て，実際の音声を本研究班のホームページ上に掲載している。(http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/clin-cellbiol/werner/index.html)

⑵ その他の徴候

その他の徴候に関しても陽性率の高い順に並べ替えた。

「骨の変形，異常」は「骨粗鬆症等」と改定した。また悪性腫瘍について旧診断基準では「付記」として記載にとどまるが，WS において合併率が高く，また患者の生命予後にも直接関与するため，「その他の徴候」に加え記載した。WS 患者では特徴的な腫瘍性病変が若年から出現するため，WS 確定例では定期的な悪性腫瘍のスクリーニングが必要である。両親の血族結婚は 4 割に認められ，以前の報告に比較すると比率が低下していた。交通手段の発達等により人々の移動が容易になったことが一因になっている可能性がある。早期に現れる動脈硬化に関しては，特に冠動脈疾患や閉塞性動脈硬化症の発症頻度が高率であった。WS では糖尿病の合併も多く，無症候性心筋虚血の可能性も高いため，WS 確定例では積極的かつ定期的な動脈硬化の検査が望ましい。

⑶ 診断方法

今回の調査では WS と確定された患者 196 症例の各徴候の陽性率を検討しえたが，一方，WS ではない一般人口における各々の徴候の陽性，陰性率は調べられていない。このため各々の徴候の感度，特異度を算出することはできなかった。そのため，本研究の結果とこれまで実際に WS の診療に携わってきた本研究班員の合意のもとで確定例および疑い例を下記のように定めた。

確定：主要徴候の全て。もしくは 3 つ以上の主要徴候に加え，遺伝子変異を認めるもの。
疑い：主要徴候の 1，2 に加えて主要徴候やその他の徴候から 2 つ以上。

また，付記としてこれまでの診療経験ならびに文献的考察から通常 WS には知能低下を認めないことが多く，認知機能に関しては年齢相応であることが多いと記載した。

⑷ 遺伝子検査

今回新たに遺伝子検査の項目を付け加えた。しかしながら現在遺伝子検査を施行できる施設は限られており，WS の診断には必ずしも遺伝子検査を必須としない。
（遺伝子診断法に関しては第 1 章を参照）

５．結　語

日常診療において使いやすく，患者の早期診断に役立てることを目的として，最近の WS の全国疫学調査に基づき 26 年振りに WS の診断基準を改定した。

正確な臨床診断が実施され，患者の予後が改善し，また WS の研究が更に進歩することに本診断基準が貢献することを期待する。

参考文献

1）Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, Yoshimoto S, Shimamoto A, Igarashi M, Tanaka Y, Miki T, and Yokote K, Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. Geriatr Gerontol Int. 2012, in press

２．遺伝子診断検査法

嶋本　　顕
（広島大学大学院医歯薬学総合研究科
細胞分子生物学）

１．はじめに

エビデンスに基づく治療方法を提案するためには，診断基準の策定が重要であり，最終的には遺伝子レベルの確定診断が必須である。昭和59年の厚生省尾形班の実態調査による診断の手引きによれば，主要徴候として，早老性外貌，白内障，皮膚の萎縮，硬化または潰瘍形成，そして，その他の徴候と所見として，原発性性腺機能低下，低身長及び低体重，音声の異常，骨の変形などの異常，糖同化障害，早期に現れる動脈硬化，尿中ヒアルロン酸増加，血族結婚から，診断基準としていくつかの所見が認められれば，WS の診断が下され，担当医個々の経験と判断に基づいて治療が実施されてきた。しかし，患者への適切な治療介入の実施には遺伝子レベルの確定診断が不可欠である。

２．*WRN*遺伝子変異の概要

WS の原因遺伝子 *WRN*は1996年に同定された[1)]。そして現在までに，日本，ドイツ，フランス，イタリア，アメリカ，オーストリア，スイス，ブラジル，ニュージーランド，韓国，台湾，トルコ，メキシコなど，先進医療国の患者とその家系において50以上の *WRN*遺伝子の突然変異が報告されている[2-6)]。

・*WRN*遺伝子の構造（エクソン／イントロン構造）

*WRN*遺伝子の転写産物はおもに5.8kb と8.1kb の二種類がノザンブロットにより確認されており[1)]，NCBI が提供する Reference Sequence では NM_000553 として，5765bp の mRNA が登録されている。この mRNA は1,432アミノ酸からなるタンパク質をコードし[1)], N 末端側から Exonuclease, Helicase, RecQ C-terminal (RQC), helicase and RNaseD C-terminal (HRDC), Nuclear localization signal の各ドメインで構成される（図1A）。WRN mRNA はヒト8番染色体短腕8p12のおよそ140,000bp の領域にわたって存在する *WRN*遺伝子から転写され，mRNA の5’UTR，オープンリーディングフレーム，そして3’UTR までが35のエクソンによってコードされ，34のイントロンによって分断された構造となっている（図1B）[4,6)]。

・変異型と分布

インターネット上に開設されている米国ワシントン大学の WS に関するウェブサイトには，論文に発表された *WRN*遺伝子の突然変異と，NCBI の SNP データベースで公開されている *WRN*遺伝子の SNP が統合され，わかりやすくまとめられている（http://www.hgvs.org/mutnomen/examplesDNA.html）。これによれば，これまでに同定された突然変異は *WRN*遺伝子全域にわたって

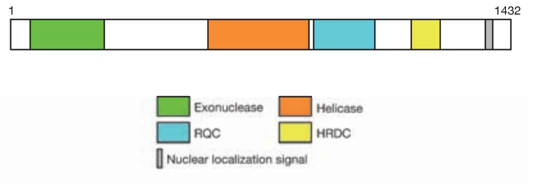

図 1A　WRN ヘリカーゼタンパク質の構造

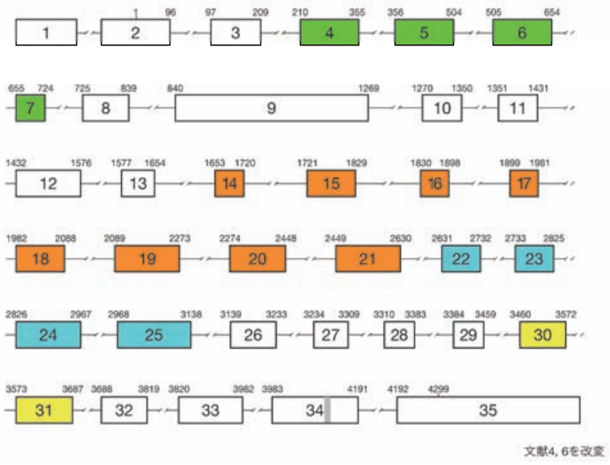

図 1B　*WRN*遺伝子の構造

WRN ヘリカーゼタンパク質（図 1A）において色分けされた各ドメインは，*WRN*遺伝子（図 1B）の同じ色のエクソンにコードされる。

いることが明らかである。変異型は様々であり，終止コドンを生ずる一塩基置換，及びコドンの読み枠のずれ（フレームシフト）を生じる塩基の挿入や欠失がエクソンにおいて同定され，またスプライシング異常を引き起こすイントロン内の一塩基置換が見られる。以下にこの URL に掲載されている突然変異の見方に若干の説明を加える。

＜塩基置換の例＞

c.171C>G

coding DNA sequence（cDNA）における塩基置換の記載法で，coding DNA sequence の 171 番目の塩基が C から G に変異していることを表す。

c.2448+1G>T

イントロンにおける塩基置換の記載法で，coding DNA sequence の 2448 番目の塩基がエクソンの 3’末端に相当し，そこから 3’側の 1 番目の塩基が G から T の変異を起こしていることを示す。

c.2828-1G>C

イントロンにおける塩基置換の記載法で，coding DNA sequence の 2828 番目の塩基がエクソンの 5’末端に相当し，そこから 5’側の 1 番目の塩基が G から C の変異を起こしていることを示す。

＜欠失の例＞

c.123delA

1 塩基欠失の記載法で，coding DNA sequence の 123 番目の塩基 A が欠失していることを示す。

c.502_503delAA

2 塩基欠失の記載法で，coding DNA sequence の 502 番目から 503 番目の塩基（2 塩基 AA）が欠

失していることを示す。

c.867_874delAGAAAATC

複数の塩基欠失の記載法で，coding DNA sequence の 867 番目から 874 番目の塩基（8 塩基 AGAAAATC）が欠失していることを示す。c.867_874del8 と記載することもある。

c.356_366del11

複数の塩基欠失の記載法で，coding DNA sequence の 356 番目から 366 番目の塩基（11 塩基）が欠失していることを示す。

＜重複の例＞

c.2179dupT

1 塩基重複の記載法で，coding DNA sequence の 2179 番目の塩基 T が重複していることを示す。

＜挿入の例＞

c.1278_1279insATCT

4 塩基挿入の記載法で，coding DNA sequence の 1278 番目と 1279 番目の塩基の間に 4 塩基（ATCT）が挿入されていることを示す。

＜挿入と欠失の組み合わせの例＞

c.487_489delGATinsC

3 塩基欠失と 1 塩基挿入の組み合わせの記載法で，coding DNA sequence の 487 番目から 489 番目までの 3 塩基(GAT)が欠失し，そこに C が挿入されていることを示す。

・日本人 WS 患者における変異型

WS の症例報告は約 1,200 例で，そのうち 8 割が日本人である。患者における *WRN* 遺伝子の突然変異の解析に関するおもな論文では，多くの日本人患者のサンプルが解析対象となっており，これらの結果は Huang らによってまとめられている [6)]。日本人患者においては 11 種類の *WRN* 遺伝子変異が同定されており（表 1），このうち日本人に最もよく見られる変異は c.3139-1G>C である。Huang らによれば，日本人患者に見られる *WRN* 遺伝子変異の実に 67%がこの変異であり，海外の他の民族における患者では報告されていない [6)]。

表1

Mutation Type	Resulted codon	Nucleotide notation	Resulted proteins (aa)	Exon	Reference
Deletion	Frame shift/Nonsense mutation	c.502_503delAA	176	5	4
Substitution	Nonsense mutation	c.1105C>T	368	9	2, 4, 5
Substitution	Nonsense mutation	c.1389T>A	462	11	4
Substitution	Frame shift/Nonsense mutation	c.2448+1G>T	760	IVS20	5
Substitution	Frame shift/Nonsense mutation	c.3139-1G>C	1060	IVS25	1, 2, 4, 5
Substitution	Frame shift/Nonsense mutation	c.3233+1G>T	1138	IVS28	2
Deletion	Frame shift/Nonsense mutation	c.3446delA	1160	29	2, 4
Substitution	Frame shift/Nonsense mutation	c.3460-7T>A	1162	IVS29	4
Substitution	Nonsense mutation	c.3493C>T	1164	30	1, 2, 5
Substitution	Nonsense mutation	c.3913C>T	1304	33	1, 5
Insertion	Frame shift/Nonsense mutation	c.3915dupA	1317	33	3

３．遺伝子変異の解析法

特定の個人から試料を採取し遺伝子配列の解析を行うためには,「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づいて，研究者所属の機関が組織する倫理審査委員会が審査・承認したヒトゲノム遺伝子解析研究計画書に沿って，研究者が患者から同意を得る必要がある。ヒト試料としては血液，口腔粘膜そして皮膚組織などがあり，同意を得ることが前提であるが，研究の目的に応じて選択する。

遺伝子変異の解析には，ゲノムDNAから目的の領域をPCRで増幅して塩基配列を解析する場合と，mRNA（total RNA）から逆転写によってcDNAを合成して，目的の領域をPCRで増幅して解析する場合（RT-PCR）とがあるが，少量の試料から効率良くゲノムDNAやtotal RNAを調整することができるキットが数多く市販されており，どの試料からでも解析に十分なゲノムDNA，或いはtotal RNAを得ることが可能である。

total RNAを用いてRT-PCRによって*WRN*遺伝子の突然変異を解析する場合，イントロンに生じた変異はスプライシング異常を引き起こすために，mRNA（cDNA）ではPCR産物の長さの違いとして検出される。イントロンの変異を検出するためにはゲノムDNAの解析が必要となるため，本稿ではゲノムDNAを用いた*WRN*遺伝子の変異解析方法について述べる。

・試料

試料としては，血液及び口腔粘膜が一般的に得やすく，遺伝子やタンパク質の発現解析，細胞レベルでの表現型解析などを含めて研究を行う場合には，Epstein-Barr virusを用いて血液細胞から細胞株を樹立し，実験に供することができる[7]。また皮膚組織の提供を受ることが可能な場合には，初代培養線維芽細胞を分離・培養して実験に供することができるが[8]，患者由来の線維芽細胞の分裂寿命は健常者由来に比して半分程度と短いので，実験計画には注意が必要である。

・エクソンの増幅と塩基配列解析

*WRN*遺伝子の各エクソンを増幅するプライマー配列と組み合わせが，Yuらによって報告され

ている[5]。ヒトWRNタンパク質には，ヘリカーゼドメインのN末側に27アミノ酸からなる領域のタンデムリピート構造が存在し，mRNA（cDNA）の塩基配列レベルでも高度に保存されている[4]。そしてこの領域はエクソンとともにイントロンの塩基配列も非常によく保存され，各リピートをそれぞれコードするエクソン10及び11をそれぞれ特異的に増幅するプライマーを設定するのは困難である[5]。したがって，エクソン10及び11における変異はRT-PCRによるcDNAの解析によって行う。参考までに，nested PCR法によるWRNタンパク質のN末領域cDNAの増幅に使われるプライマー[2]を，各エクソンを増幅するプライマーの配列とともに表2に示した。

増幅されたDNA断片を精製し，PCRプライマーなどを用いてダイレクトシーケンスを行う。遺伝子診断検査法の実験の流れを図2に示す。ABI 3100 Genetic Analyzer等による解析では，変異の有無を必ず波形チャートで確認するようにしている。参考までに（c.1105C>T）と（c.3139-1G>C）の複合ヘテロ接合体変異の解析例を図3に示す。

表2

	upper（5’→3’）	lower（5’→3’）
Exon 1	AGGGCCTCCACGCATGACGC	AGTCTGTTTTTCCAGAATCTCCC
Exon 2	CCTATGCTTGGACCTAGGTGTC	GAAGTTTACAAGTAACAACTGACTC
Exon 3	ACTATAAATTGAATGCTTCAGTGAAC	GAACACACCTCACCTGTAAAACTC
Exon 4	GGTAAACCACCATACCTGGCC	GTACATATCCTGGTCATTTAGCC
Exon 5	ATTCAGATAGAAAGTACATTCTGTG	GTTAAGAAATACTCAAGGTCAATGTG
Exon 6	GGTTGTATTTTGGTATAACATTTCC	ATATTTTGGTAGAGTTTCTGCCAC
Exon 7	CTCTTCGATTTTTCTGAAGATGGG	CCCTAATAGTCAGGAGTGTTCAG
Exon 8	GGAAAGAAAATGAAAATTTGATCCC	CAGCCTTAATGAATAGTATTCTTCAC
Exon 9	ATTGATCTTTTAAGTGAAGGTCAGC	CTGCAACAGAGACTGTATGTCCC
Exon 12	GCTTTCGACAAAATTGTAGGCCC	CCAAACCATCCAAAACTGGATCC
Exon 13	TAACCCATGGTAGCTGTCACTG	CTGTTGCTGTTAAGCAGACAGG
Exon 14	TTGAATGGGACATTGGTCAATTGG	GTAGTTGCATTTGTATTTTGAGAGT
Exon 15	GTAAAAAGAAATGAAAGCATCAAAGG	TCACCCACAGAAGAAAAAAAGAGG
Exon 16	CAAAAAAGAAAATTGCAAAGAACAGG	CAGCAACATGTAATTCACCCACG
Exon 17	GAAGAGACTGGAATTGGGTTTGG	ATAGAGTATCATGGGATAAGATAGG
Exon 18	TTCTCCTTTGGAGATGTAGATGAG	TCTTCAGCTTCTTTACCACTCCCCA
Exon 19	CATGGTGTTTGACAACAGGATGG	GTTAAATATGCATTAGAAGGAAATCG
Exon 20	ATAAAACCAAACGGGTCTGAAGC	AAAAGAAGTATTCAATAAAGATCTGG
Exon 21	AATTCCACTTTGTGCCAGGGACT	ACTTGGGATACTGGAAATAGCCT
Exon 22	TTTTTATCTTGATGGGGTGTGGG	AAATTCAGCACACATGTAACAGCA
Exon 23	CTGAAGTCAAATAATGAAGTCCCA	GTTTGCTTTCTCATATCTAAACACA
Exon 24	TCCTAGTCACCCATCTGAAGTC	CATGAAACTTGCTTCTAGGACAC
Exon 25	GCTTGAAGGATGAGGCTCTGAG	TGTTCAGAATGAGCACGATGGG
Exon 26	CTTGTGAGAGGCCTATAAACTGG	GGTAAACAGTGTAGGAGTCTGC
Exon 27	GCCATTTTCTCTTTAATTGGAAAGG	ATCTTATTCATCTTTCTGAGAATGG
Exon 28	TGAAATAGCCCAACATCTGACAG	GATTAATTTGACAGCTTGATTAGGC
Exon 29	TGAAATATAAACTCAGACTCTTAGC	GTACTGATTTGGAAAGACATTCTC
Exon 30	GATGTGACAGTGGAAGCTATGG	GGAAAAATGTGGTATCTGAAGCTC
Exon 31	AAGTGAGCAAATGTTGCTTCTGG	TCATTAGGAAGCTGAACATCAGC
Exon 32	GTTGGAGGAAATTGATCCCAAGTC	TGTTGCTTATGGGTTTAACTTGTG
Exon 33	TAAAGGATTAATGCTGTTAACAGTG	TCACACTGAGCATTTACTACCTG
Exon 34	GCAAAGGAAATGTAGCACATAGAG	AGGCTATAGGCATTTGAAAGAGG
Exon 35	GTAGGCTCCCAGAAGACCCAG	GAAAGGATGGGTGTGTATTCAGG
N-terminal portion 1st	GTGGTGGCGCTCCACAGTCATCC	CTTTATGAAGCCAATTTCTACCC
2nd	CACTCATCTTTGAAATGTCCTA	CGTATACAATCCGGTATTTACC

文献5を改変

全血
↓
(バッフィーコート分離)
↓
ゲノムDNA抽出
(フェノール法，キットなど)
↓
PCR (エクソンの増幅)
↓
電気泳動・DNA断片の精製
↓
シーケンシング
↓
変異解析

図 2

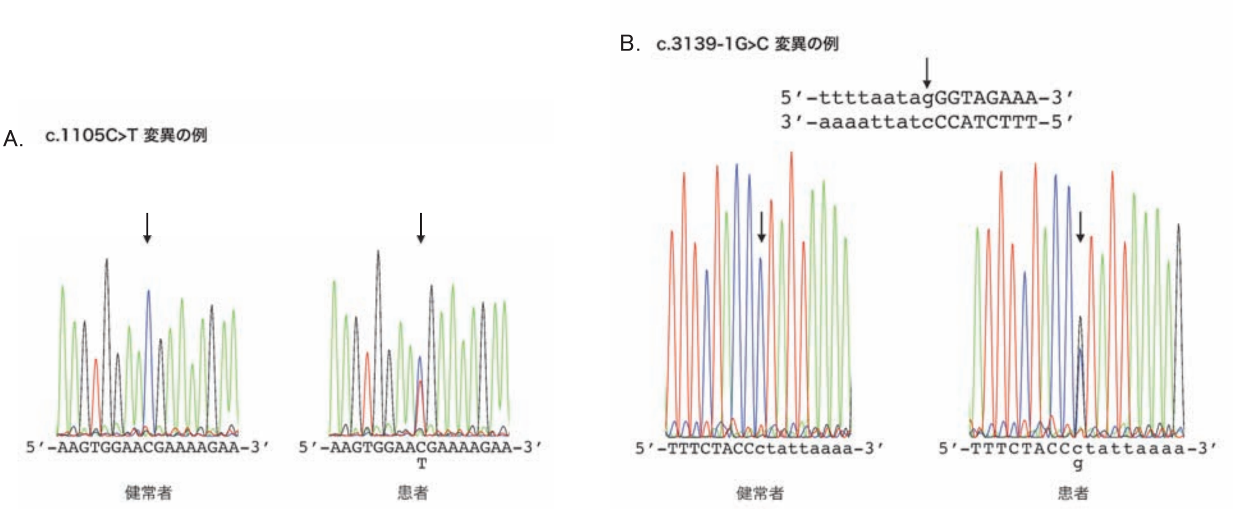

図 3

c.1105C>T の波形チャートは *WRN* 遺伝子のセンス鎖を示しており，1105 番目の塩基が，健常者では C（青）のピークとして検出される。一方，複合ヘテロ接合体変異をもつ患者では，正常な C（青）のピークに加えて，変異の T（赤）のピークが重なって検出される（図 3A）。c.3139−1G>C の波形チャートはアンチセンス鎖を示しており，26 番目のエクソンの 5’末端に相当する 3139 番目の塩基の 5’末端側 1 番目の塩基 G が，健常者ではアンチセンス鎖 C（青)のピークとして検出される。一方，複合ヘテロ接合体変異をもつ患者では，正常なC（青）のピークに加えて，変異の G（黒）のピークが重なって検出される（図 3B)。

・他の解析方法

日本人患者における *WRN* 遺伝子の診断検査を行う場合，まずここに紹介した変異を調べることになる。しかし，未知の変異である場合や，*WRN* 遺伝子以外の遺伝子変異による非定型 WS の場合には [9]，これらの変異解析では原因遺伝子（変異）を特定することができないばかりでなく，患者が *WRN* 遺伝子に変異をもつかどうかを明らかにすることさえ容易ではない。比較的迅速に *WRN* 遺伝子変異の有無を明らかにする方法として，抗 WRN 抗体を用いたウエスタンブロットによる WRN ヘリカーゼタンパク質の検出法がある [10]。*WRN* 遺伝子の変異によって生じる WRN タ

ンパク質の異常は，ほとんどの場合，ナンセンス変異やフレームシフトによる中途終止コドンの出現である。その結果，中途終止コドンをもつ mRNA は分解されやすく，短く不完全なタンパク質が僅かに翻訳される。したがって，健常者と比較して，ウエスタンブロットにより検出される WRN ヘリカーゼタンパク質の分子量が小さい，或いはほとんど発現が検出されない場合には，*WRN*遺伝子に変異がある可能性が高い。一方，健常者と同じサイズのタンパク質が同等の発現であった場合には，*WRN*以外の遺伝子変異を考慮する必要がある。

参考文献

1） Yu CE, Oshima J, Fu YH, et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. Science. 1996; 272: 258-262.
2） Oshima J, Yu, CE, Piussan C, et al. Homozygous and compound heterozygous mutations at the Werner syndrome locus. Hum Mol Genet. 1996; 5: 1909-1913.
3） Goto M, Imamura O, Kuromitsu J, et al. Analysis of helicase gene mutations in Japanese Werner's syndrome patients. Hum Genet. 1997; 99: 191-193.
4） Matsumoto T, Imamura O, Yamabe Y, et al. Mutation and haplotype analyses of the Werner's syndrome gene based on its genomic structure: genetic epidemiology in the Japanese population. Hum Genet. 1997; 100: 123-130.
5） Yu CE, Oshima J, Wijsman EM, et al. Mutations in the consensus helicase domains of the Werner syndrome gene. Am J Hum Genet. 1997; 60: 330-341.
6） Huang S, Lee L, Hanson NB, et al. The spectrum of WRN mutations in Werner syndrome patients. Hum Mutat. 2006; 27: 558-567.
7） Miller G. Epstein-Barr virus. (Fields BN, et al., eds), in Fields virology. 2nd ed. New York: Raven Press; 1990. p.1921-1958.
8） 加治和彦．線維芽細胞．黒木，許，中村（編）．培養細胞実験ハンドブック．2 版．東京．羊土社．2009．p.90-96.
9） Vigouroux C，Caux F，Capeau J. LMNA mutations in atypical Werner's syndrome. Lancet. 2003; 362: 1585.
10） Goto M, Yamabe Y, Shiratori M, et al. Immunological diagnosis of Werner syndrome by down-regulated and truncated gene products. Hum Genet. 1999; 105: 301-307.

3．アキレス腱の石灰化

谷口　　晃，田中　康仁
（奈良県立医大）

①　WS 患者では腱の石灰化がみとめられる。

WS 患者では靭帯や腱の非対称性の石灰化が報告されてきたが，メカニズムは不明である [1]。関節包や腱付着部の石灰化は手，手関節，足，膝及び肘に多発性にみとめられることもある [2]。アキレス腱に石灰化が生じることもあり [3]，広範囲で特徴的な形状の石灰化を認めることがある [4]。過去に異所性石灰化が 3 分の 1 に認められたとする報告があったが [5]，近年では 85.3%に認められたとする報告がある [6]。WS 患者の皮膚組織の線維芽細胞では燐酸の取り込みに関与する Na-Pi cotransporter (Pit-1) が上昇している [6]。

②　WS 患者のアキレス腱石灰化は非 WS 患者のアキレス腱石灰化と異なる。

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

アキレス腱の腱内石灰化はアキレス腱症やアキレス腱付着部症において認めたとする報告 [8,9] や，アキレス腱断裂の術後に認められたという報告 [10] が散見される。WS 患者におけるアキレス腱石灰化は多発性かつ広範囲で濃淡が強く認められ，火焔様とも表現される石灰化様式を示している。この石灰化は非 WS 患者の石灰化とは明らかに異なっている。

③　単純 Xp におけるアキレス腱の石灰化は WS の診断に有用である。

WS 患者のアキレス腱の石灰化は出現頻度や範囲，出現様式に関して非 WS 患者のものとは明らかに異なる。2010 年度に「ウェルナー症候群の病態把握，診療指針作成と新規治療法の開発を目的とした全国研究」が行った全国二次アンケート調査に回答を得た WS 症例の中で，アキレス腱の石灰化について回答が得られた 92 例のうち 70 例（76.1%）で石灰化を認めた。2004 年～2005 年にかけて奈良県立医科大学整形外科にて足部・足関節の手術を行った非 WS 患者 228 例 456 足の単純 Xp では，アキレス腱の石灰化は 4 足（0.88%）に過ぎず，9.7mm～16.2mm の石灰化が単独で踵骨と独立して存在した。以上の結果から下記のような基準でアキレス腱の石灰化を WS の診断基準に組み入れることは有用である。

アキレス腱石灰化として

1）単純 Xp にて長さが 2cm 以上で踵骨と連続性を持たない石灰化が存在する(単独で大きな分節型石灰化)（図 1）

2）長さが 2cm 未満だが踵骨と連続性を持たない石灰化が 2 つ以上存在する(複数の小さな分節型

石灰化）（図 2）

3）アキレス腱実質部に明らかに異常で広範囲にわたる火焔様石灰化（図 3）が存在する

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

図 1　アキレス腱に 2cm を超える石灰化が存在する。（単独で大きな分節型石灰化）

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

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

参考文献

1) Laroche M, Ricq G, Cantagrel A, Amigues JM, Mazieres B. Bone and joint involvement in adults with Werner's syndrome. Rev Rhum Engl Ed. 1997; 64: 843-846.
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, Motulsky AG. Werner's syndrome a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. Medicine. 1966; 45: 177-221.
6) Honjo S, Yokote K, Fujimoto M, Takemoto M, Kobayashi K, Maezawa Y, Shimoyama T, Satoh S, Koshizaka M, Takada A, Irisuna H, Saito Y. Clinical outcome and mechanism of soft tissue calcification in Werner syndrome. Rejuvenation Res. 2008; 11: 809-819.
7) Benjamin M, Rufai A, Ralphs JR. The mechanism of formation of bony spurs (enthesophytes) in the achilles tendon. Arthr Rheum. Arthritis Rheum. 2000; 43: 576-583.
8) Courville XF, Coe MP, Hecht PJ. Current concepts review: noninsertional Achilles tendinopathy. Foot Ankle Int. 2009; 30: 1132-1142.
9) Irwin TA. Current concepts review: insertional achilles tendinopathy. Foot Ankle Int. 2010; 31: 933-939.
10) Kraus R, Stahl JP, Meyer C, Pavlidis T, Alt V, Horas U, Schnettler R. Frequency and effects of intratendinous and peritendinous calcifications after open Achilles tendon repair. Foot Ankle Int. 2004; 25: 827-832.

Ⅳ．ウェルナー症候群の合併症とその治療法

１．糖代謝異常

葛谷　雅文
（名古屋大学大学院医学系研究科発育加齢医学講座
地域在宅医療学・老年科学）

１．WS における糖代謝異常の頻度

糖代謝異常は WS における代表的なさらに高頻度で起こる代謝異常であり，その病態は WS における動脈硬化性疾患，脂質代謝異常，脂肪肝（肝障害）にも密接に関わっている。

厚生省班研究（尾形班）WS の診断の手引きにもその特徴的な所見として「糖同化障害」とあるように [1]，以前より WS では糖尿病を合併しやすいことが指摘されていた。Epstein らの 1966 年の総説によると彼らの調査した 125 例の WS 患者のうち，55 例（44.4%）が糖尿病と診断されていたと報告している [2]。Epstein らによれば，WS 患者の糖尿病は比較的軽症な例が多く，空腹時血糖が正常範囲であるケースが多いが，糖負荷試験にて異常を呈し，インスリン注射によっても高血糖を是正することが困難であると報告している。また糖尿病性腎症，網膜症，神経症の合併もまれであるとしている [2]。

井村らは国内 102 例の WS の患者について調査を行い，糖負荷試験を実施した 49 例の結果から，27 名（55%）が糖尿病，11 名（22%）が耐糖能異常であったと報告している [3]。その 27 名の糖尿病患者のうち，19 名が糖負荷試験で血中のインスリン濃度が測定されており，そのうち 2 名だけが糖負荷後インスリンが 30μU/mL 未満であるが，それ以外の 17 名は糖負荷後血中インスリン濃度の著しい上昇を認めた [3]。後藤による 1904 年～1994 年までの 1,100 例（日本人：810 例）の WS 患者の文献的調査では 36 歳時に 70%がインスリン非依存性糖尿病であると報告している [4]。また，海外からも WS 65 例中 46 例（70.8%）に 2 型糖尿病を認めると報告されている [5]。

後藤らは 1966 年から 2004 年までの日本の WS の報告例（1,019 例）を文献的に調査し，430 名の糖尿病例のデータを元に 1985 年時の糖尿病発病年齢を推定したところ, 男性は 38.8 歳で女性は 35.1 歳で，1966 年から 2004 年の調査期間にかけて毎年糖尿病の発症年齢が遅くなっていた（毎年 0.128 年ずつ延長）[6]。調査期間を通じて糖尿病発症は WS 報告例の約 70%であった [6]。

以上の国内外の報告からは WS の患者の 70%前後が 2 型糖尿病または境界型で，平均 35 歳から 40 歳までに糖尿病を発症するといえる。

２．WS の糖代謝異常の原因

Field や Loube，また Daweke らは 1960 年代前半に WS の糖尿病患者にインスリンを投与しても十分な血糖降下がえられないこと，また WS の糖尿病患者の血清インスリン様活性が高いことより，末梢の筋肉や脂肪組織で糖の利用率が低下していることを予測していた [7,8]。まさしく，かれらの予測していたように WS に合併する糖尿病は基本的にはインスリン非依存性であり，高インスリン血症を伴うインスリン抵抗性糖尿病である。通常の２型糖尿病と同様，インスリン分泌障害が加わると発病する [9]。インスリン抵抗性の原因に関しては，インスリン受容体の自己リン酸化には異常を認めないことが報告され，インスリン受容体以降の異常が指摘されている [10,11]。

Kausch らは 2000 年に WS の皮膚線維芽細胞ではグルコーストランスポーター（GLUT-1）が 8 倍もの過剰発現をしているものの，細胞膜への移行障害があり正常に機能しないこと，さらにはそれに伴うインスリン受容体の下流にある PI3-キナーゼの活性化障害を報告している [12]。しかし，Kausch らの研究は臨床的に WS と診断された一人の患者の皮膚線維芽細胞の観察であり，同様な現象が他の患者にも共通して起こるのかどうかなどが不明である。また，骨格筋などの主要なグルコーストランスポーターである GLUT-4 に対する異常の報告はない。

WS の多くの患者は内臓脂肪の蓄積を認める。横手らの報告によると，WS の 5 例中 3 例は CT 撮影上 100cm^2 以上の内臓型肥満に相当し，残る 2 例も内臓脂肪／皮下脂肪面積比（V/S 比）が 0.4 を大きく上回ったとしている [13]。さらにはこれらの WS の患者の血液中のアディポネクチンは低値であり，逆に Tumor Necrosis Factor-α（TNF-α）, Interleukin-6（IL-6）などの炎症性サイトカインが増加している [14,15]。これらのサイトカインはインスリン抵抗性とも関連しており，内臓脂肪の蓄積がプライマリーに起こり，インスリン抵抗性につながる可能性がある。

体重ならびに体格指数（body mass index, BMI）は糖尿病発症と密接に関わっていることが知られる。後藤らの調査によると WS 患者も 1966 年から 2004 年にかけて体重も BMI も全般的な日本人と同様に年々増加してきている [6]。しかしそれでも WS 患者は低 BMI であり 18.1kg/m^2 を超すことはまれであり，また WS 患者で糖尿病の有無別 BMI には相違がないという。従って過体重自体が WS における糖尿病発症とは関連がないものと思われる。

３．WS の糖尿病治療

日本人研究者により，peroxisome proliferator-activated receptor γ（PPAR γ）のアゴニストであるチアゾリジン誘導体である，Troglitazone ならびに Pioglitazone の WS 患者への投与によりインスリン抵抗性ならびに糖尿病の改善が報告されている [14-20]。表にその結果をまとめた。最近の一例を除いて（下記を参照），血糖，HbA1c の改善，インスリン抵抗性の改善，さらにはアディポネクチンの上昇を報告している。さらには，Pioglitazone 投与（15mg/day）により，血中 TNF-α，IL-6 値が低下するのみならず，アディポネクチンが増加することが報告されている [14,15,20]。また Pioglitazone を WS 患者に投与することにより内臓脂肪が減少し，皮下脂肪が増加することも報告されている [19]。

また Biguanide 投与により WS 患者の糖代謝が改善したとの報告もされている [21]。その症例は 55 歳の女性の WS 患者でインスリン分泌能は保たれていたが，インスリン抵抗性があり，インスリン

治療（42U/day）を受けていたにもかかわらず，HbA1c 9.8%とコントロール不良であった。本症例では先に Troglitazone が使用されたが，インスリンを減量することも HbA1c の改善も認めなかったため，Biguanide を投与したところ HbA1c 6.9%，インスリン量が 28U/day まで減量できた[21]。

WS 患者では高ゴナドトロピン性性腺機能低下症を示すことが多く，男性患者では血清テストステロン濃度が低下していることが観察される。山本らは 2 例の男性 WS 患者（兄弟）に対してテストステロン・エナント酸エステルを投与したところ，インスリン抵抗性の改善を認めたと報告している[22]。

表　チアゾリジン誘導体のウェルナー症候群患者の糖代謝への影響

										空腹時血糖(mg/dL)		HbA1c (%)		空腹時インスリン (μU/mL)		Adiponectin (μg/mL)	
報告者	報告年		性別	年齢	BMI (kg/m^2)	DM/IGT	インスリン使用	チアゾリジン	観察期間	治療前(使用インスリン量/day)	治療後(使用インスリン量/day)	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後
Takino[16]	1994	case 1	女	42	18.0	DM	無	T	4 週間	153	121	6.9	6.5	−	−	−	−
		case 2	女	32	13.6	DM	有	T	4 週間	167 (42U/day)	97 (30U/day)	7.2	6.5	−	−	−	−
Izumino[17]	1997	case 1	女	34	16.1	DM	有	T	4 週間	209 (30U/day)	135 (26U/day)	−	−	12.3	6.7	−	−
		case 2	女	48	15.8	DM	有	T	4 週間	117 (22U/day)	103 (0U/day)	−	−	2.3	5.4	−	−
		case 3	女	46	18.0	DM	無	T	4 週間	112	130	−	−	10.7	10.0	−	−
		case 4	女	39	16.2	DM	無	T	4 週間	130	83	−	−	12.8	15.8	−	−
		case 5	男	39	18.7	IGT	無	T	4 週間	94	83	−	−	5.0	3.7	−	−
Imano[18]	1997		男	53	14.2	DM	無	P (30mg)	12 週間	187	105	8.3	7.8	−	−	−	−
Yokote[19]	2004		女	46	16.5	DM	無	P (15mg)	16 週間	198	115	8.4	5.9	45.5	13.0	−	−
Hattori[20]	2004		女	58	−	DM	無	P (15mg)	16～24 週間	152	113 (16 週後)	9.4	normal	39.0	17.0	1.83	17.4 (24 週後)
Yokote[14]	2004	n＝3	−	−	−	DM	−	P (15mg)	16 週間	−	−	7.7±0.6 (SD)	6.4±0.5 (SD)	−	−	2.57±1.36 (SD)	7.07±2.48 (SD)
Honjo[15]	2008		男	59	−	DM	有	P (7.5mg)	～3 カ月間	134 (34U/day)	72 (26U/day)	−	−	−	−	7.9	17.2 (3 カ月後)

報告者の肩カッコは引用文献
T: troglitazone (400mg); P: pioglitazone；SD:標準偏差
DM: diabetes mellitus; IGT:Impaired Glucose Tolerance

参考文献

1) http: //www.m.chiba-u.ac.jp/class/clin-cellbiol/werner/index.html#item2
2) 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.
3) 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.
4) Goto M. Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. Mech Ageing Dev. 1997; 98: 239-254.
5) Huang S, Lee L, Hanson NB, et al. The spectrum of WRN mutations in Werner syndrome patients. Hum Mutat. 2006; 27: 558-567.
6) Goto M, Matsuura M. Secular trends towards delayed onsets of pathologies and prolonged longevities in Japanese patients with Werner syndrome. Biosci Trends. 2008 Apr; 2 (2): 81-87.
7) Field JB, Loube SD. Observations concerning the diabetes mellitus associated with Werner's syndrome. Metabolism. 1960; 9: 118-124.
8) Daweke H, Jahnke K, Zimmermann H. Studies on carbohydrate and fat metabolism in the Werner syndrome. Dtsch Arch Klin Med. 1963; 208: 553-572.
9) Yamada K, Ikegami H, Yoneda H, et al. All patients with Werner's syndrome are insulin resistant, but only those who also have impaired insulin secretion develop overt diabetes. Diabetes Care. 1999; 22: 2094-2095.
10) Kakehi T, Kuzuya H, Yoshimasa Y, et al. Binding and tyrosine kinase activities of the insulin receptor on Epstein-Barr virus transformed lymphocytes from patients with Werner's syndrome. J Gerontol. 1988; 43: M40-M45.
11) Shima F, Ishida Y, Hotta K, et al. Autophosphorylation of insulin receptor in a patient with Werner's syndrome associated with insulin resistant diabetes mellitus. Endocr J. 1995; 42: 107-113.
12) Kausch C, Hamann A, Uphues I, et al. Association of impaired phosphatidylinositol 3-kinase activity in GLUT1-containing vesicles with malinsertion of glucose transporters into the plasma membrane of fibroblasts from a patient with severe insulin resistance and clinical features of Werner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 905-918.
13) 横手幸太郎．ウェルナー症候群とメタボリックシンドローム．日本臨床．2006; 64: suppl 9, 742-746.
14) Yokote K, Hara K, Mori S, et al. Dysadipocytokinemia in werner syndrome and its recovery by treatment with pioglitazone. Diabetes Care. 2004; 27: 2562-2563.
15) 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.
16) 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.
17) 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.
18) Imano E, Kanda T, Kawamori R, et al. Pioglitazone-reduced insulin resistance in patient with Werner syndrome. Lancet. 1997; 350: 1365.
19) Yokote K, Honjo S, Kobayashi K, et al. Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. J Am Geriatr Soc. 2004; 52: 1582-1583.

20) Hattori S, Kasai M, Namatame T, et al. Pioglitazone treatment of insulin resistance in a patient with Werner's syndrome. Diabetes Care. 2004; 27: 3021-3022.
21) Yasuda H, Nagata M, Hara K, et al. Biguanide, but not thiazolidinedione, improved insulin resistance in Werner syndrome. J Am Geriatr Soc. 58: 181-182, 2010.
22) 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.

２．脂質代謝異常，脂肪肝

村野　俊一
（JA 栃木厚生連　下都賀総合病院）

１．はじめに

WS は 1904 年に Otto Werner により，強皮症を伴った白内障として報告された。その後，まずこの疾患のもつ解剖学的，病理学的な特徴についての観察から，動脈硬化が合併，進展していることが明らかになった。さらに，血清脂質の測定が技術的に可能になって高脂血症についての報告が積み重なり，1966 年には Epstein CJ らがそれまでの報告を総説にまとめている[1]。それによると，血清コレステロールについては，一般に 150mg/dl から 300mg/dl の範囲にあって総じて高い傾向にあることが見出され，さらに，高比重リポ蛋白（HDL）-コレステロールの低い症例，また脂肪制限をした後でもコレステロールに加えて，総脂肪酸，不飽和脂肪酸，リン脂質の高い症例の報告も見出されている。脂質代謝の特性については経口脂肪負荷試験やヘパリンークリアランス試験の結果，脂肪が腸管から吸収されるのが遅く，またヘパリンに対する反応性が弱いことが報告されている。

２．WS 患者における血清脂質

我々の経験した 15 症例で，悪性腫瘍などの重篤な合併症のない時点での空腹時の測定により，明らかに高コレステロール血症が見られたのは 8 例である。これから推測すると発症率は 53％程度となり，一般の人口に比すると本疾患では高コレステロール血症が起こりやすいことがわかる。さらに，これらのうちの 7 例では超遠心法での解析を行なった。その結果低比重リポ蛋白（LDL）-コレステロール，超低比重リポ蛋白（VLDL）-コレステロールが高い症例がそれぞれ 4 例，VLDL-中性脂肪の高い症例が 5 例，HDL-コレステロールの低い症例が 1 例あった（図 1）[2]。アポ蛋白値については横手らが 10 症例の対象中 9 症例に高 LDL-コレステロール血症とそれに伴う高アポ B 血症のあることを報告している[3]。高 LDL-コレステロール血症の見られた症例では同時に高 VLDL-中性脂肪血症が認められており，アポ CII の高い症例が 5 例，アポ CIII の高い症例が 7 例，アポ E の高い症例が 6 例であった。高脂血症の WHO 分類では IIb 型がドミナントと言える。さらに 7 例の症例についてポリアクリルゲル電気泳動法での検討の結果，5 例について midband が認められている。しかし，この midband は III 型に見られるような左右対称の山形ではなく，アポ E 表現形の解析を行なうと全例ともアポ E3/3 であった[3]。更に HDL-コレステロールについては 4 例が低値を示し，このうち 3 例には高 VLDL-中性脂肪血症が伴っていた。また，3 例ではアポ蛋白 AI が低かった。このメカニズムについては Kobayashi J らが 10 数ヶ月間にわたり典型的な症例を追跡し，低 HDL-コレステロール血症は中性脂肪-rich リポ蛋白の代謝と逆相関するかたちで変動し，HDL-コレステロールが低く，中性脂肪-rich リポ蛋白が高い時にはリポ蛋白リパーゼの量，活性が共に低下していることを報告している[4]。高 LDL-コレステロール血症については，10 例中 6 例でレントゲン上でのアキレス腱厚が 9mm 以上あり，高コレステロール血症の家族歴があることを考えると家族性高コレステロール血症に極めて近い病態を呈していた。高コレステロール血症の家族歴のある 1 例では培養

皮膚線維芽細胞を用いてLDLの結合能，取り込み能，異化能を検討したが，それぞれの活性は正常対照の細胞の2分の1程度であり，この症例については家族性高コレステロール血症のヘテロ接合体と診断された[5)]。Mori Sらは10例の本症候群患者の検討で，血清コレステロール値とアキレス腱の厚さに正の相関があることを示し（図2），高コレステロール血症とアキレス腱肥厚が認められた5例の患者では末梢血リンパ球でLDL-receptorの^{125}I LDLのbinding, cellular-association, degradationの活性が家族性高コレステロール血症のヘテロ接合体と同様に正常対照者の約半分に落ちていた[7)]。またマクロファージを用いた実験では，本症候群患者ではacetylated LDLのbindingは正常にもかかわらず，uptakeとdegradationの活性が亢進しており，さらにdegradationで生じたフリーコレステロールが再エステル化されてコレステロールエステルとなる活性も上昇しており，acetylated LDLのような変性コレステロールが存在した場合にはマクロファージにコレステロールが蓄積し，泡沫細胞化する機構が促進されていることが見出されている[8)]。別にHirano Kらは本症候群の線維芽細胞ではCell-division-cycle(Cdc)42と呼ばれるRho蛋白ファミリーに属するGTPaseの活性が落ちていることにより細胞内からのコレステロールの放出がうまくいかず，これも細胞内にコレステロールが蓄積しやすい原因の一つだろうと述べている[9)]。

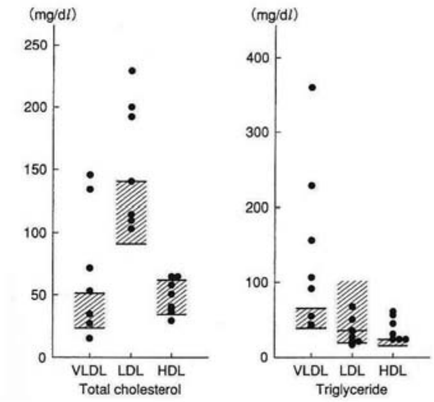

図1　超遠心法によるウェルナー症候群患者の血清脂質プロファイル。文献2）より引用。（網掛け部分は正常範囲を示す）

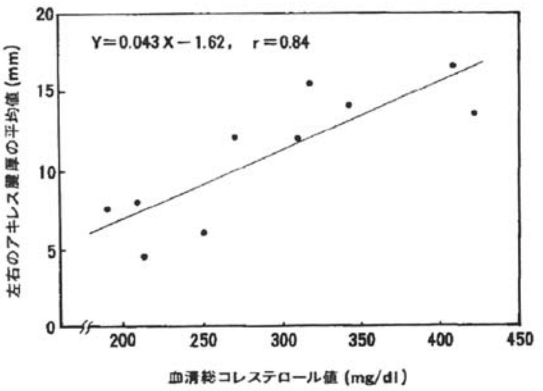

図2　ウェルナー症候群患者の血清総コレステロール値とレントゲン写真上のアキレス腱の厚さの相関。文献3）より引用。

３．WS患者における血清脂質異常の治療

本症候群患者が平均年齢以前の早期に死亡する主な原因として肉腫などの悪性腫瘍と動脈硬化性疾患が挙げられている。Epsteinらの古典的な報告でも死因をはっきり検討できた23症例のうちでは3例が明らかな血管病変で死亡している[1)]。私どもの10数例の症例でも1例は心筋梗塞，1例は出血性脳梗塞で亡くなっている。したがって本症候群の脂質異常症に関しては粥状動脈硬化症のリスクファクターとして対応すべきである。具体的には，日本動脈硬化学会が作成した動脈硬化性疾患予防ガイドラインのアップデイトな2007年版[6)]に準処するべきである。同ガイドラインのフローチャートではLDL-コレステロール以外の主要危険因子の評価項目として，加齢（男性≧45歳，女性≧55歳），高血圧，糖尿病（耐糖能異常を含む），喫煙，冠動脈疾患の家族歴，低HDL-コレステ

ロール血症が上げられている。本症候群は剖検の結果から見ると明らかに動脈硬化が促進されている疾患であり，本症候群と診断された時点で加齢の危険因子がプラスであることとし，そのままこのガイドラインを利用してよいと考える。

４．WS 患者における内臓脂肪蓄積と脂肪肝

本症候群の身体的特徴を見ると，低身長が一般的である他に，四肢の筋肉，皮膚および皮下脂肪組織の萎縮が全例に認められる。それと対照的に躯幹についてはクッシング症候群に似た中心性の肥満が認められる。近年，CT-scan を用いると容易に腹腔内の脂肪組織を鑑別することができるようになった。Mori らの報告[3]によれば，男性 3 名，女性 1 名の腹部の CT-scan 画像を検討して，2 例の男性患者にはメタボリック症候群の定義を満たす＞100cm^2 の内臓脂肪面積が認められ，他の 2 例でも内臓脂肪面積の皮下脂肪面積に対する比がいずれも高く，皮下脂肪が少ないのにも関わらず内臓脂肪が多く蓄積されている病態が認められている。本症候群の原因遺伝子の WRN 遺伝子の直接の関与については，pre-adipocyte の cell line の 3T3-L1 細胞を用いた実験で，siRNA で WRN 遺伝子の発現を抑制すると，adipogenesis の指標である転写因子 C/EBP β が 20～24%，fatty acid synthase の発現が 12～30%抑制され，細胞への脂肪蓄積は 14%減少することが報告されている[10]。この現象は皮下脂肪が少なくなることをよく説明するが，内臓脂肪が増えることの説明にはならず，この差については in vivo では in vitro と違って遺伝子変異により他の臓器から分泌されるアディポカインの関与が重要な役割を負っているのであろうと推測されている。

肝臓への脂肪の蓄積を見たものが脂肪肝であるが，これには病理学的に厳密な定義があり，肝の生検にて組織学的に 30%以上を脂肪滴が占拠している状態を指す[11]。しかし，脂肪肝の診断のためだけに生検のリスクをとることは一般には考えにくい。現在臨床の場では簡便な超音波や CT-scan を用いた方法で肝臓に脂肪が貯まっているかを見ることができるが，定量性に問題があり，これをもって脂肪肝の診断とはされていない。しかしながら，超音波法は非侵襲的であり，手軽に利用でき，bright liver, hepato-renal contrast, vascular blurring, deep atenuation をその特徴として 30%以上の肝内脂肪化を有する脂肪肝の検出頻度は感度 91～100%，特異度が 93～100%と報告されている[12]。森らは 10 例の本症候群患者で，腹部超音波法による検討を行ない，大藤らの提唱している超音波的な診断基準[13]を用いると 10 例全例が脂肪肝であり，血液検査ではこれらの全例に ALT (GPT)＞AST (GOT) のトランスアミナーゼの高値が認められ，それぞれ 110±48 mU/ml, 68±40 mU/ml であったと報告している[14]。これに伴う血清コリンエステラーゼの高値は 7 例，耐糖能異常の合併は 9 例，高インスリン血症は 8 例，高コレステロール血症は 7 例，高中性脂肪血症は 8 例に認められている。森らは脂肪肝の成因として，耐糖能異常による高血糖や高インスリン血症が肝臓での中性脂肪の合成を促すこと，本症候群患者の下腹部の脂肪細胞ではカテコールアミンに対する過大な脂肪分解反応とインスリンによる抗脂肪分解作用が低下していたとの報告[15]を引用し，末梢脂肪組織での中性脂肪分解が促進されてできた遊離脂肪酸が過量に肝臓に流入すること，さらにリポ蛋白リパーゼの活性が低下しているとの報告[16]から，血清中性脂肪の異化が障害されていることなどが考えられるとしている。本症候群の剖検の所見をまとめた Ishii らの論文では 5 例の自験例の報告があり，1 例

の骨髄炎を伴った肺炎での死亡例の肝臓に軽度の脂肪変性があった以外には脂肪肝を示唆する記述は見られず,彼らが文献的に検索しえた20例の症例でも肝臓には特別な所見はなかったとされている[17)]。しかしながら，剖検例では死亡に至るまでの間に悪性腫瘍など消耗性の疾患による脂肪の費消により肝臓の脂肪も動員されて脂肪肝が消失するバイアスがかかっている可能性がある。Imura Hらのわが国における 102 例の症例のアンケート調査では，35.4%に軽度の肝機能異常があったとの報告があり，この原因として脂肪肝の存在が示唆されている[18)]。

５．WS 患者における脂肪肝の治療

一般に脂肪肝はアルコール性の成因によるものを別にして非アルコール性脂肪性肝疾患（Nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD と略）と称され，予後良好な単純性脂肪肝（Simple steatosis; SS と略)とそれに比較して予後の悪い非アルコール性脂肪肝炎（Nonalcoholic steatohepatitis; NASH と略）に分けられる[19)]。NAFLD は組織学的に Type1～4 に分類されており，Type1 は脂肪肝のみ，Type2 は脂肪肝＋小葉内の炎症，Type3 は脂肪肝＋肝細胞の風船様変性，Type4 は脂肪肝＋肝細胞の風船様変性＋肝線維化あるいは Mallory-Denk 体形成とされている[20)]。この組織所見に沿って Type1，Type2 が SS，Type3，Type4 が NASH と診断されている。NASH の成立機序については Day ら[21)]により Two hits theory が提唱されている。それによればまず肥満，糖尿病，脂質異常症などの生活習慣病を基礎に SS が発生し,それに内臓脂肪細胞から分泌される TNF-αなどのアディポサイトカイン，脂質過酸化，遺伝子素因などが加わって NASH となるという考え方である。予後に関しては Ekstedt M らが肝生検診断による NAFLD では SS では一般住民との生存率の差はなかったが，NASH では心血管疾患が一般住民の 7.5%に比して 15.5%と有意に高く，肝関連死についても前者が 0.2%であるのに比して 2.8%と比較的高率であったと報告している[22)]。別に Söderberg C らの報告では NAFLD の 118 例を 28 年間追跡して SS では一般人口より死亡率が 55%高く，NASH では 86%高かったとされている[23)]。本症候群の病理所見の報告からは NASH を示唆するような所見はえられていないために，その多くは SS の段階にとどまっていると考えられる。しかしながら NAFLD では年齢，性，BMI，血圧，LDL コレステロール，HDL コレステロール，中性脂肪を調整しても脳，心血管疾患の発症がオッズ比 4.12 と有意に高率であることが報告されており[24)]，2 型糖尿病患者を対象にした調査でも NAFLD のある群はない群に比べて冠動脈疾患，脳血管疾患，末梢動脈疾患の発症率が高いと報告されている[25)]。また頚動脈の内膜中膜複合体肥厚度（Intima-media thickness: IMT と略される）を測定した検討では NAFLD 群では対照群に比べて有意に IMT が肥厚していることが観察されている[26)]。これらのデータから NAFLD はメタボリックシンドロームや 2 型糖尿病とは独立した動脈硬化性疾患の危険因子であることが示唆されており，動脈硬化性疾患が早期に合併進展してくる本症候群においては SS ではあってもやはり可及的に是正，治療に努めるべきであろう。NAFLD の治療方法としてはまず肥満，糖尿病を考慮したカロリー制限と運動療法が行われるべきである。それらで十分な効果がえられない場合については薬物療法を導入することになるが，現時点では治療方法が確立されていないので，ランダム化比較試験の結果[27)]などを参照に薬剤を選択することになる。現在ランダム化比較試験にて有効性が証明されているのはピオグリタゾン[28,29)]，ビタミンE[30)]，ウ

ルソデオキシコール酸[31)]である。その他にメトホルミン，スタチン，エゼチミブでの肝機能，脂肪肝の改善の報告があり，またアンギオテンシンII受容体拮抗薬，アンギオテンシン変換酵素阻害薬などで肝の線維化が抑制されたとの報告があるがいずれもランダム化比較試験の結果ではない[32)]。現在 WS の原因遺伝子の WRN 遺伝子を欠いたモデルマウスが開発されており，このモデル動物に Resveratrol を投与して脂肪肝を改善できたなどの実験結果が得られている[33)]。モデル動物の使用は今後本症候群の薬物治療の開発について有用な手段となることが予想される。

参考文献

1) Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, et al. Werner's syndrome: A review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. Medicine. 1966; 45: 177-221.
2) Murano S. Atherosclerosis in Werner syndrome. In: Goto M, Miller RW, (eds). From premature gray hair to helicase- Werner syndrome: Implications for aging and cancer. Tokyo and Basel et.al.: Japan scientific societies press and Karger; 2001. p.61-68.
3) 横手幸太郎，森聖二郎，森崎信尋 他．Werner 症候群に合併する脂質代謝異常について．日本老年医学会雑誌．1989; 26: 455-461.
4) 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. Clinica Chimica Acta. 2000; 293: 63-73.
5) 村野俊一，小林かおる，藤山葉子 他．家族性高コレステロール血症を合併した Werner 症候群の 1 例．動脈硬化．1985; 13: 613-618.
6) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版．In: 日本動脈硬化学会（編）．日本動脈硬化学会; 2007 年.
7) 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.
8) Mori S, Morisaki N, Saito Y, et al. Metabolism of acetylated low density lipoproteins by monocyte-derived macrophages from patients with Werner's syndrome, Atherosclerosis. 1989; 9: 644-649.
9) Hirano K, Ikegami C, Zhang Z. Contribution of Cdc42 tocholesterol efflux in fibroblasts from Tangier disease and Werner syndrome. Methods in Enzymology. 2008; volume 439: 159-169.
10) Turaga RVN, Paquet ER, Silid M et al. The Werner syndrome protein affects the expression of genes involved in adipogenesis and inflammation in addition to cell cycle and DNA damage responses. Cell Cycle. 2009; 8: 2080-2092.
11) American Gastroenterological Association, medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2002; 123: 1702-1704.
12) 米田正人，今城健人，河島　圭 他．NAFLD の画像診断．診断と治療．2011; 99: 1523-1529.
13) 大野孝則，土谷幸浩，税所宏光 他．脂肪肝，In: 大藤正雄（編）．消化器超音波診断学．東京：医学書院; 1985. p.62-65.
14) 森聖二郎，森崎信尋，村野俊一 他．Werner 症候群に合併する肝機能異常について．日本老年医学会雑誌．1988; 25: 626-631.
15) Smith U, Digirolamo M, Blohme G, et al. Possible systemic metabolic effects of regional adiposity in a patient with Werner's syndrome. Intern J Obesit. 1980; 4: 153-161.
16) Murata K, Nakashima H. Clinical and metabolic studies on Werner's syndrome. with special reference to disorders of lipid and liver function. In: Salk D, Fujiwara Y, Martin GM (eds). Werner's syndrome and human aging (Adv ExpMed Biol, 190). New York and London: Plenum Press; 1985. p.285-304.
17) Ishii T, Hosoda Y, Hamada Y, et al. Pathology of the Werner syndrome. In: Salk D, Fujiwara Y, Martin GM (eds). Werner's syndrome and human aging (Adv ExpMed Biol, 190). New York and London: Plenum Press; 1985. p.187-217.
18) Imura H., Nakano Y, Kuzuya H, et al. Clinical, endocrine and metabolic aspects of the Werner's

syndrome compared with those of normal aging. In: Salk D, Fujiwara Y, Martin GM (eds). Werner's syndrome and human aging (Adv ExpMed Biol, 190). New York and London: Plenum Press; 1985. p.171-185.
19) Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. Prog. Liver. Dis. 1986; 8: 283-298.
20) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology. 1999; 116: 1413-1419.
21) Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"?. Gastroenterology. 1998; 114: 842-845.
22) Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology. 2006; 44: 865-873.
23) Söderberg C, Stål P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. Hepatology. 2010; 51: 595-602.
24) Hamaguchi M, Kojma T, Takeda N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. World J Gastroenterol. 2007; 13: 1579-1584.
25) Targher G, Bertolini L, Padrani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2007; 30: 1212-1218.
26) Sookoian S, Pirola CJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. J Hepatol. 2008; 49: 600-607.
27) Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010; 52: 79-104.
28) 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.
29) 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.
30) Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2010; 362: 1675-1685.
31) Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Hepatplogy. 2010; 52: 472-479.
32) 岡上　武．NAFLD とはどのような病気か─診断と治療の最近の進歩と実地診療における問題点のオーバービュー，診断と治療，2011; 9: 1454-1459.
33) Labbé A, Garand C, Cogger VC, et al. Resveratrol improve insulin resistance hyperglycemia and hepatosteatosis but not hypertriglyceridemia, inflammation, and life span in a mouse medel for Werner syndrome. J Gerontl A Biol Sci Med Sci. 2011; 66: 264-278.

３．動脈硬化

岡部恵見子，小林　一貴
（千葉大学医学研究院　細胞治療内科学）

１．はじめに

WS の 2 大死因は悪性腫瘍と虚血性心疾患である[1]。今回，我々は平成 21 年～平成 22 年度に実施された WS の全国疫学調査（別項参照）に基づき，わが国における WS に伴う動脈硬化性疾患の有病率や代謝性疾患との関連性を検討した。それらの結果を基に，これまでの臨床的経験や文献的考察を踏まえ，WS に合併する動脈硬化性疾患の予防や治療について提案したい。

２．WS 患者における動脈硬化性疾患の有病率

前述の全国疫学調査に基づき，わが国の WS 患者における動脈硬化性疾患の有病率について検討した。その結果，WS と確定診断できた 185 名の患者のうち，動脈硬化性疾患の有病率では，脳出血が 1.1%，脳梗塞が 2.7%，虚血性心疾患が 10.3%，閉塞性動脈硬化症が 17.3%であった。そして，合併する代謝性疾患は，境界型を含む糖尿病（有病率 62.2%），脂質異常症（同 51.6%），高血圧（同 25.9%）などであった。そこで，これらの WS の患者群を動脈硬化性疾患の有無により 2 群に分け，各種代謝性疾患との相関について χ^2 検定を行うと，糖尿病（$\chi^2=4.24$，$p=0.04$），高血圧（$\chi^2=11.16$, $p<0.001$）および脂質異常症（$\chi^2=7.90$, $p=0.005$）とそれぞれ有意な相関を認めた[2]（Critical value of 3.84）。

３．動脈硬化性疾患の予防と治療

WS では，既に若年期より動脈硬化病変の進行が認められることが報告されている[3]。今回の全国調査の結果においても，特に冠動脈疾患の有病率は一般成人に比して著しく高く，動脈硬化進展予防のための積極的な薬物療法が推奨される。

WS 患者を同年代の一般成人患者と同等に扱うべきか，あるいは 65 歳以上 75 歳未満の前期高齢者の基準で考えるべきかについては十分なエビデンスがこれまでには存在しない。しかし，少なくとも脂質管理については，スタチンを用いた 1 次予防（WASCOPS）および 2 次予防試験（CARE, LIPID）のメタ解析の結果，前期高齢者においてもスタチンにより非高齢者と同等の冠動脈疾患の予防効果があることが示されている（エビデンスレベル B，推奨レベルⅡa）。これらの結果より，WS の患者に関しても高 LDL-C 血症に対してはスタチンを第一選択薬として積極的に治療することが推奨されている[4]。なお，脂質管理目標値に関しては，動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年（2012 年改定予定）では冠動脈疾患の既往の有無（1 次・2 次予防）により，さらに 1 次予防については危険因子の数に応じて目標値をリスク別に設定されている。WS は，前述のように疾患自体が虚血性心疾患のハイリスクであり，加えて糖尿病や閉塞性動脈硬化症の合併率も高いことから，少なくとも LDL-C が 120mg/dL 以下の 1 次予防ハイリスク群の管理を行い，ひとつでも危険因子があれば 2

次予防に準じてLDL-Cが100mg/dL未満もしくはさらに低い値での管理が望ましい(エビデンスレベルC,推奨レベルⅠ)。スタチンによるWSにおける特有の有害事象に関しては明らかではないが,一般高齢者に準じて腎機能障害や横紋筋融解などの発症に十分に注意しなければならない。また,抗酸化剤であるプロブコールについては，著明な低HDL-C血症を来たしたWS症例が報告されており，治療を行なう際には注意を要する[5]。

WSに合併する糖尿病に関しては，内臓脂肪蓄積を背景としたインスリン抵抗性を特徴とし，ピオグリタゾン[6]やメトフォルミン[7]の有効性が報告されており,これらのインスリン抵抗性改善薬が第一選択薬として推奨される（エビデンスレベルC，推奨レベルⅡ)。

なお，高血圧についてはWSに関するエビデンスがないため，日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン2009年版」に準じた治療方針を基本とする。ただし，WSにおいて高齢者の降圧目標である140/90mmHg未満を遵守するべきかどうかについては一定の見解に至っていない。

糖尿病合併例などについては，低血圧を来していないかなど患者の状態を観察しながら，適宜ガイドラインの推奨降圧目標（130/80mmHg未満）への移行を考慮する。

また，通常これらの代謝性疾患に対しては運動療法が推奨されるが，WSでは虚血性心疾患や下肢の難知性潰瘍を高率に合併することより過度の運動療法は推奨されない。

さらに，WSの患者における虚血性心疾患や悪性腫瘍の手術については，皮膚萎縮・硬化が著しく難治性潰瘍を多発する四肢と異なり体幹部の創傷治癒は健常者とほぼ変わらないため，必要な場合には手術療法も十分に選択可能である[8]。近年，WSの平均余命は確実に延長してきており[4]，全身状態が良好であれば手術を含めた積極的な治療法の選択が推奨される。

参考文献

1) Goto M, Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. Mech Ageing Dev. 1997; 98: 239-254.
2) Okabe E, Takemoto M, Ohnishi S, Ishikawa T, Ishibashi R, He P, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, and Yokote K, Incidence and characteristics of metabolic disorders and vascular complications in individuals with Werner syndrome in Japan. J Am Geriatr Soc. 2012; 60: 997-998.
3) Mori S, Morisaki N, Murano S, Shirai K, Saito Y, Yoshida S, and Akikusa B, [Werner's syndrome and arteriosclerosis]. Nihon Ronen Igakkai Zasshi. 1988; 25: 486-490.
4) Yokote K, and Saito Y, Extension of the life span in patients with Werner syndrome. J Am Geriatr Soc. 2008; 56: 1770-1771.
5) Kobayashi J, Murano S, Yokote K, Mori S, Matsunaga A, Sasaki J, Takahashi K, Bujo H, and Saito Y, 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.
6) Yokote K, S Honjo, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Mori S, and Saito Y, Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. J Am Geriatr Soc. 2004; 52: 1582-1583.
7) Yasuda H, Nagata M, Hara K, Moriyama H, and Yokono K, Biguanide, but not thiazolidinedione, improved insulin resistance in Werner syndrome. J Am Geriatr Soc. 2010; 58: 181-182.
8) Ohnishi S, Fujimoto M, Oide T, Nakatani Y, Tsurutani Y, Koshizaka M, Mezawa M, Ishikawa T, Takemoto M, and Yokote K, Primary lung cancer associated with Werner syndrome. Geriatr Gerontol Int. 2010; 10: 319-323.

４．皮膚潰瘍

ａ．皮膚科的治療

嶋岡　弥生，籏持　　淳
（獨協医科大学皮膚科）

１．はじめに

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

好発部位はアキレス腱部，足関節，肘関節，足底部など圧のかかりやすい部位に多くみられる[3)]。また鶏眼や胼胝腫，外傷が前駆症状となることがある。潰瘍好発部位の皮膚は萎縮し皮下脂肪織が減少しているため，潰瘍を形成すると容易に腱や骨が突出する[2)]。

２．治療方針

WS の潰瘍は上記の成因が関与していることもあり，難治である。

外用薬被覆材などでの保存的治療をまず行うが，糖尿病のコントロールなど全身的治療も並行して行う必要がある。保存的治療で改善が見られない場合，外科的療法となる。

３．局所療法

本症の潰瘍は慢性皮膚創傷である。慢性皮膚創傷では，各種サイトカインによる炎症の遷延化と，壊死組織タンパクを融解させる役割をもつプロテアーゼの活性が上昇することにより，組織の足場になる細胞外基質も融解し，組織の再構築ができない状態にある[4)]。また，浸出液中の分子の組成バランスが崩れることにより，組織再構築を担う細胞の分裂能が低下している[4)]。慢性創傷の創傷治癒過程を促進するためには，治癒を妨げている原因除去に役立つ外用薬や，治癒過程を促進する外用薬を選択して使用する必要がある[5)]。

(1) 感染・壊死組織を伴う場合

生理食塩水や微温湯で洗浄後，壊死組織に対し，できるだけメスやハサミを用いて外科的デブリードマンを行う。デブリードマンが困難な場合はカデックス軟膏®，イソジンゲル®，ブロメライン軟膏®などの壊死組織除去剤による化学的デブリードマンをおこなう。また水分を多く含むゲーベンクリーム®は壊死組織の軟化・融解を促進するとされており，浸出液の少ない創部で有効である。

感染や強い炎症により創部の滲出液が多い場合は，浸出液吸収効果を持つカデックス軟膏®やユーバスタ®コーワが有効である。

(2) 肉芽・上皮形成期

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

潰瘍部が良好な肉芽で充填されると，上皮化が生じてくる。プロスタグランディン軟膏®やアクトシン軟膏®などの上皮形成促進作用を持つ薬剤を使用する。この時期は創部の湿潤環境を保持するための被覆材（デュオアクティブ®など）も有効である。

近年，エンドセリン受容体拮抗薬が難治性潰瘍に有効した一例が報告されている[6)]。

４．外科的治療

植皮術では治癒させることが困難な場合が多く，人工真皮貼付[7)]や皮弁形成[8,9)]などの方が有用であることが多い。また線維芽細胞の分裂能の低下などから，デブリードマンにより潰瘍が拡大する可能性のあることも念頭に置く必要がある[7)]。

参考文献

1） 籏持　淳．Werner 症候群と結合組織．皮膚臨床．1996; 38: 1529-1536.
2） 伴野朋裕．ウェルナー症候群．皮膚臨床．2000; 42(10)特: 40 ;　1512-1513.
3） 後藤　眞．ウエルナー症候群．皮膚臨床．1997; 39(7)特: 37 ; 1095-1102.
4） 大浦紀彦，波利井清紀．慢性創傷．治療．2009; 91: 237-242.
5） 井上雄二，長谷川　稔 他．創傷・熱傷ガイドライン委員会報告－１：創傷一般．日皮会誌．2011; 121(8): 1539-1559.
6） Noda S, Asano Y, Masuda S, et al. Bosentan: a novel therapy for leg ulcers in Werner syndrome. J Am Acad Dermatol. 2011; 65: e54-55.
7） 沼田　剛，船坂陽子，永井　宏 他．人工真皮を用いて治療した Werner 症候群の 1 例．皮膚臨床．1998; 40(11): 1703-1705.
8） 寺師浩人，石井義輝，村上　勇 他．Werner 症候群のアキレス腱部難治性潰瘍の治療経験．皮膚臨床．1994; 36(6): 749-751.
9） 田井野　仁，矢島弘嗣，辰巳英章 他．Werner 症候群に生じたアキレス腱部皮膚潰瘍に対する治療経験．中部整災誌．2002; 45: 1005-1006.

b．ウェルナー症候群の皮膚潰瘍治療－難治性肘頭部潰瘍の治療－

吉本　信也
（昭和大学形成外科）

1．はじめに

WS では四肢，特に足，足趾，足底，踵部，膝，肘頭部などに高率に難治性の皮膚潰瘍を合併する [1]。しかし，特に足部では，皮膚の萎縮や血行障害などのために保存的にも観血的にも治癒は困難で，疼痛などのために日常生活が制限される。一方，肘頭部に難治性の潰瘍を生じた場合，疼痛や関節可動域の制限のため，食事や洗顔その他に支障をきたし，日常生活動作が著しく制限される。両側性の場合はなおさらである。化膿性関節炎 [2]を起こすこともある。しかし，足部に比べて，周囲には比較的血行の良い皮膚が存在しており，手術によって潰瘍の閉鎖は可能である。ここでは，主として，WS の肘頭部に生じた難治性潰瘍の手術療法について述べる。

2．治療方針

骨の露出のない比較的小さい潰瘍では，保存的治療を行う。大きな潰瘍や骨の露出したもの，関節可動域の制限が強いものなどに対しては外科的療法を行う。

3．保存的治療

糖尿病や全身状態の改善とともに，各種外用薬や被覆材などの適用，陰圧閉鎖療法などを行う。

4．外科的療法

肘周囲の皮膚も萎縮しているため，一般に，潰瘍部を縫縮する余裕はなく，皮弁による再建が必要となる。皮弁の選択では，遊離皮弁や腹部の有茎皮弁等も考えられるが，手術の侵襲の大きさや術後の関節の拘縮等を考えると，その適応は実際的ではない。肘の末梢側・周囲・中枢側の組織のどれかを使うのが合理的であると思われるが，それぞれ一長一短があり，どれを選択するかが問題となる。手術に当たっては，潰瘍周囲の薄く弱くなった皮膚を十分に切除するとともに，潰瘍部の肘頭部の骨をある程度平らになるまで削除する。また，上腕三頭筋腱に石灰化 [3,4]があれば，石灰化の強い部分を切除する。このようにして，再発の予防や関節可動域の改善，疼痛の軽減・消失を図る。

(1) 遊離植皮術

骨が露出していない症例で，遊離分層植皮術で再建したという報告 [5]もあるが，もともと皮膚および皮下組織が薄くなっている部位であるため，単なる遊離植皮術では生着が悪く，再発しやすいと考えられる [3]。

(2) 前腕からの皮弁

a．後骨間動脈皮弁[3,6,7]

橈骨動脈や尺骨動脈などの前腕の主要動脈を犠牲にせず，順行性の皮弁を作成できるという利点がある。しかし，WS の患者では，前腕の皮膚は一般に萎縮しており，薄い上に緊張が強く余裕がないため，ここに皮弁を作製すると，皮弁採取部位には植皮術が必要[3,6,7]となる。しかし，前腕も血流が悪いため，その植皮は生着しにくく[7,8]その部の閉鎖が困難になることがある。また，手術時の，細く萎縮した上腕へのターニケット装着による神経圧迫と考えられる術後の全指指尖しびれが出現した症例が報告[3]されている。

b．橈側前腕皮弁[8]

橈側前腕皮弁では，もともと血流の悪い WS で，橈骨動脈という重要な動脈が犠牲になる欠点がある。また，術後 12 か月で患側手指の軽度のしびれが残存している症例[8]が報告されている。著者が診察した，他院で手術された症例では，肘に移植された皮弁と皮弁採取部に移植された植皮片の状態は良好であったが，術後に全指の伸展拘縮をきたしていた。この症例の手の拘縮が，WS という特別な状態のもとで，橈骨動脈という主要な血管を犠牲にしたためにおこったものか，皮弁採取部への植皮による術後の安静や癒着などによるものか，または，ターニケットの圧迫によるものかは不明であるが，いずれにしても念頭に置いておくべきである。

(3) 肘周囲からの局所皮弁

a．回転皮弁・横転皮弁（図 1）

肘周囲からの局所皮弁による再建術は，手技が容易で時間もそれ程要しない。しかし，皮弁の採取部には遊離植皮術が必要である。皮弁の壊死例が報告[5,7,9]されている。そのため，皮弁は大きくデザインし，緊張や捻れがかからないようにし，肘頭の骨の突出部は平らにしておく。最初の皮弁を大きくしておくと，再発した際に，同じ皮弁を起こして再使用することが出来る。皮弁は肘頭部の橈側にも尺側にも挙上できるが，橈側の皮膚と比べて尺側の皮膚の方が柔らかく，皮弁に緊張もかかりにくい。術後の再発に関しては，著者の経験では術後数年で再発しやすい。再発部は皮弁の縫合線上であった。皮弁採取部への遊離全層植皮術の生着には問題はなかった。

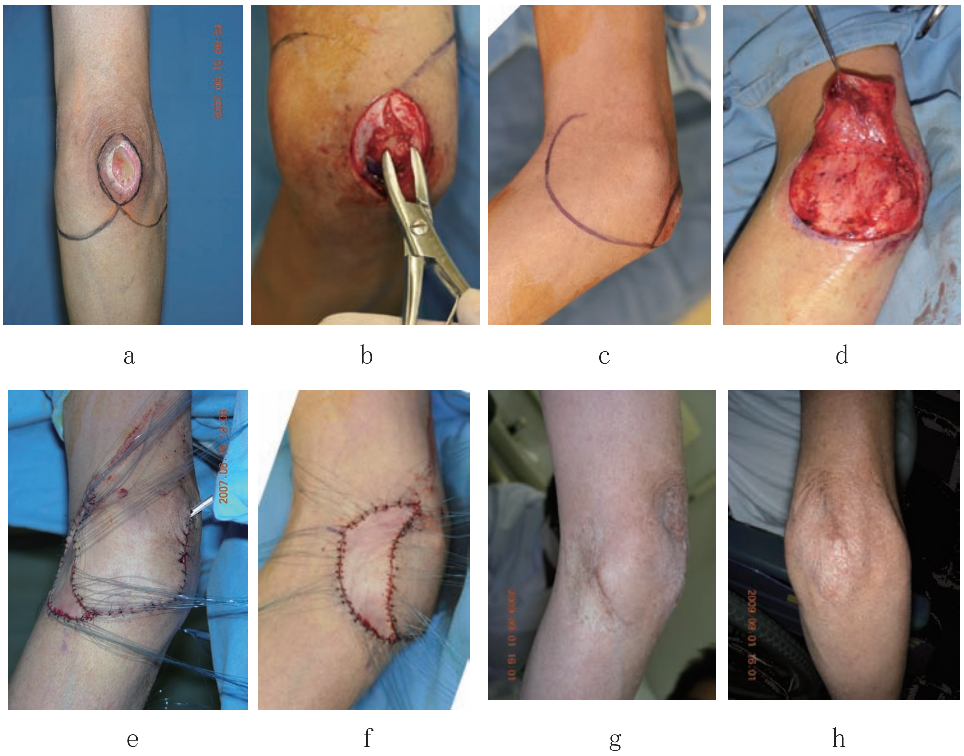

図１　肘周囲の局所皮弁（回転皮弁）

a：右肘頭部の潰瘍（骨に達す）　b：骨の削除をしているところ　c：潰瘍の尺側部に局所皮弁（回転皮弁）を作図したところ　d：皮弁を挙上したところ　e：皮弁を潰瘍部に移植し，皮弁を挙上した皮膚欠損部には鼠径部から全層植皮術を行ったところ　f：全焼植皮を行った部分　g：術後 27 か月の植皮部と皮弁の状態　h：同じく，肘頭部の局所皮弁の状態（再発は見られていない）

b. adipofascial flap[10,11]

adipofascial flap は，Salinas Velasco[11]によると，WS の患者では非常に薄く，骨の露出した潰瘍部を被うのには不十分である。また，彼らは，adipofascial flap 上の植皮部には角化と亀裂を生じ，外力により容易に再発する可能性があることを示唆している。

(4) 上腕からの皮弁[11,12]

上腕は，細くなっているが皮膚は柔らかく，前腕に比べると血流もよい。手術手技は煩雑であるが，腕が細く皮下組織も薄くなっているため，皮弁の挙上は一般の症例と比べると比較的容易で，局所麻酔下での手術も可能である。また，皮弁採取部は，ほとんどの症例で一次的に縫縮可能である。再発も少ない。しかし，これらの皮弁は逆行性皮弁であり，皮弁挙上後の鬱血・壊死がときに問題となる。

ａ．上腕内側皮弁（図２）

上腕内側の皮膚は，上腕外側に比べて，しなやかであるが皮弁挙上が煩雑である。

a

b

c

d

e

図２

a：左肘頭部の難治性潰瘍（滑液胞炎を起こしている）　b：上腕内即から筋膜皮弁を挙上したところ　c：皮弁を移動してみたところ（この後，肘頭部を郭清した）　d：皮弁を逢着したところ　e：術後７年の状態（再発は見られない）

ｂ．上腕外側皮弁

５．皮弁選択の順序

前腕からの皮弁は，皮膚の萎縮が強い点や手技の煩雑さ，皮弁採取部位の植皮が生着しにくい，術後の指の感覚障害や運動障害を残す可能性があることなどから，その使用はためらわれる。上腕からの皮弁は，血流の良さや，一般に皮弁採取部に植皮を必要としないことなどから最適と思われるが，局所皮弁に比べて手技が煩雑であり，犠牲も大きい。それ故，再発の可能性は高いと思われるが，先ず手技的にも簡単な肘周囲の回転皮弁＋遊離全層植皮術での再建を試みる。すなわち，回転皮弁作製時は潰瘍周囲の菲薄化した皮膚を十分に切除し，尺側または橈側に，数回使用できるような大きな皮弁を作製して再建する。再発した場合は，同じ皮弁を挙上・回転して修復し，皮弁挙上部には遊離植皮術を追加する。その皮弁が使用できなくなった場合，反対側（尺側か橈側）に皮弁を作製し，同じように使用する。これで十分と思われるが，もし，これでも繰り返す再発のため，回転皮弁の使用が不能となった場合は，上腕からの皮弁を考慮する。

参考文献

1）Murata K, Nakashima H, Werner's syndrome: twenty-four cases with a review of the Japanese medical literature. J. Am. Geriatr. Soc. 1982; 30:303-308.

2）良原久浩，角田雅也，松井允三，ほか．ウェルナー症候群に併発した化膿性肘関節炎の 2 例. 日本肘関節研究会雑誌. 1999; 6: 147-148.

3）井上高志，長沢謙次，西須　孝，ほか．後骨間動静脈皮弁にて被覆した Werner 症候群の難治性肘頭部潰瘍の一例．関東整災誌. 1990; 21: 490-495.

4）杉本信幸，寺山和雄，藤岡文夫，ほか．Werner 症候群 4 例の経験．特にその整形外科的側面について．中部整災誌．1991; 34(3): 786-790.

5）樋口浩文，小林誠一郎．両肘関節部に潰瘍を呈した Werner 症候群の 1 例．日形会誌.2003; 23: 497-501.

6）北裏清剛，寺尾賢秀，谷口泰徳，ほか．Werner 症候群の難治性肘頭部潰瘍に対し後骨間動脈皮弁による治療を行った 1 例．整形・災害外科. 1993; 36: 617-621.

7）木村直弘，寺内雅美．肘部難治性潰瘍を伴った Werner 症候群の一例．形成外科．1990; 33: 691-696.

8）大嶋茂樹，加藤博之，三浪明男，ほか．Werner 症候群による肘の皮膚難治性潰瘍に対する橈側前腕皮弁の 1 例．北海道整災誌．2001; 43: 24-27.

9）坂井重信,添田周吾，中山凱夫．Werner 症候群の 2 例．日形会誌．1982; 2: 858-865.

10）Lai CS, Tsai CC, Liao KB,et al. The reverse lateral arm adipofascial flap for elbow coverage. Ann. Plast. Surg. 1997; 39(2): 196-200.

11）Salinas Velasco VM, Herrero Fernandez F, García-Morato V,et al. Coverage of elbow ulcers in a patient with Werner's syndrome. Ann. Plast. Surg. 1995; 35(4): 423-428.

12）Koshima I, Shozima M, Soeda S. Repair of elbow defects and the biochemical characteristics of Werner's syndrome. Ann. Plast. Surg. 1989; 23(4): 357-362.

c．感染症

渡辺　　哲
（千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部）

1．はじめに

WS 患者は高率に 2 型糖尿病を合併するため，皮膚に形成された潰瘍は感染を起こしやすく，また難治となりやすい。潰瘍への感染はグラム陽性球菌によるものが最も多いが，慢性化した場合はグラム陰性桿菌，嫌気性菌による感染も考慮しなければならない。病変部の培養検体は壊死組織などを可能な限り切除し洗浄した上で採取すべきである。重篤な感染では血液培養も考慮する。

2．概要および原因

WS 患者は皮下組織の萎縮や血流の低下，線維芽細胞の活性低下などを背景に皮膚潰瘍が形成されやすいとされている[1]。さらに本症候群に合併しやすい 2 型糖尿病のため[2,3]，潰瘍は深く，腱や骨組織へ波及し，感染を合併しやすい[1]。以上のことから一般の糖尿病患者にみられるものよりも重篤なものが多いとされている[3]。

潰瘍が感染を起こした場合，もっとも原因菌として頻度が高いのはグラム陽性球菌であるが，なかでも黄色ブドウ球菌および溶連菌は重要である[4,5]。入院患者や抗菌薬使用患者では MRSA による感染のリスクが高い[5]。長期化，慢性化した場合は腸内細菌や緑膿菌などのグラム陰性桿菌や嫌気性菌による感染となる可能性もある[5]。

3．検査・診断

感染病巣からはしばしば種々の細菌（皮膚の常在菌を含む）が分離されることが多いが，実際に感染を起こしている菌は限られている。正確な培養結果を得るためには病巣部の汚染部位や壊死組織をできるだけ外科的に切除し，洗浄した上で潰瘍底から検体を採取すべきである[5]。膿瘍を形成している場合は穿刺も有用である。全身的な感染症状がある場合は血液培養も推奨される[5]。

4．治　療

全ての潰瘍に対して治療が必要なわけではなく，熱感，発赤，腫脹，硬結，疼痛などの臨床症状および血液検査所見などを参考にして適応を決定する[4-7]。感染を疑った場合は適切な培養検体を採取した上で抗菌薬の投与を開始する。培養結果を待たずに抗菌治療を開始することが多いが，検体のグラム染色は参考になる。一般的には組織への移行性が良好で，グラム陽性球菌をターゲットにした抗菌薬を選択する[4-8]。

処方例

①　セファゾリン　1g　点滴静注，8 時間毎

②　クリンダマイシン　600mg 点滴静注，8－12 時間毎

③　バクタ　1 ～ 2 錠　経口，1 日 2 回

バクタは単独で用いるよりもリファンピシン（450mg/日）などと併用することが推奨される。

入院患者や抗菌薬治療歴があり，MRSA 感染が疑わしいとき

処方例

①　リネゾリド　600mg　点滴静注もしくは経口，12 時間毎

②　ダプトマイシン 4mg/kg 点滴静注，24 時間毎

③　バクタ　1 ～ 2 錠　経口，1 日 2 回

バクタは単独で用いるよりもリファンピシン（450mg/日）などと併用することが推奨される。

長期化・慢性化したとき

適切な培養検査を行い，グラム陰性桿菌や嫌気性菌の関与が疑われた場合

処方例

①　メロペネム　0.5～1.0g　点滴静注，8 時間毎

②　ドリペネム　0.25～0.5g　点滴静注，8 時間毎

③　タゾバクタム／ピペラシリン　4.5g　点滴静注，6 ～ 8 時間毎

④　レボフロキサシン　500mg　経口，1 日 1 回

⑤　シプロフロキサシン　300mg　点滴静注，12 時間毎

フルオロキノロン系薬剤は嫌気性菌に対しては一般に抗菌力が弱い。

参考文献

1）Yeong EK, Yang CC. Chronic leg ulcers in Werner's syndrome. Br J Plast Surg. 2004; 57: 86-88.
2）Goto M. Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. Mech Ageing Dev. 1997; 98: 239-254.
3）Muftuoglu M, Oshima J, von Kobbe C, et al. The clinical characteristics of Werner syndrome: molecular and biochemical diagnosis. Hum Genet. 2008; 124: 369-377.
4）Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis. 2005; 41: 1373-1406.
5）Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis. 2004; 39: 885-910.
6）Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary. Clin Infect Dis. 2011; 52: 285-292.
7）Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clin Infect Dis. 2011; 52: e18-55.
8）Reeves DS, Wilkinson PJ. The pharmacokinetics of trimethoprim and trimethoprim/sulphonamide combinations, including penetration into body tissues. Infection. 1979; 7 Suppl 4: S330-341.

ｄ．ウェルナー症候群の皮膚潰瘍の疼痛管理

藤本　昌紀
（千葉大学医学部附属病院糖尿病代謝内分泌内科）

１．はじめに

WS は代表的な遺伝性早老症である。患者は白髪，禿頭，インスリン抵抗性を伴った糖尿病，動脈硬化，悪性腫瘍を通常のヒトよりも早く発症する [1)]。それに加え，大関節（肘，膝，足など）に生じる皮膚の潰瘍が，本疾患の特徴的な所見となっており，しばしば難治性であり，疼痛を伴う。四肢切断を余儀なくされる場合も多く，QOL の観点からすると，最大の問題となっている。

２．異所性石灰化と関節痛の関係について

皮膚潰瘍は，WS では大関節の周囲に好発し，WS の診断基準の 1 つにもなっている。異所性石灰化とは，正常な石灰化部位である骨や歯以外でのリン酸カルシウム結晶の析出と定義できる。慢性腎不全，副甲状腺機能亢進症，膠原病などでも認められ，WS 診療時には鑑別を要する。WS に異所性石灰化が合併することは古くから知られ [1)]，アキレス腱，膝蓋腱，肘関節伸展部が多く [2,3)]，中には大動脈弁に生じた例も報告されている。本城ら [4)]の検討によると，7 名の WS 患者の全 41 関節中，35 関節（85.3%）に異所性石灰化を認め，石灰化のない関節では疼痛は認めなかった一方で，異所性石灰化を認めた 35 関節中 23 関節（65.6%）に疼痛を認めた。WS 患者の皮膚繊維芽細胞においては，骨分化促進性転写因子である Cbfa-1 とリントランスポーターPit-1 が高発現することが報告されている [4)]。

３．エチドロネート大量療法による疼痛軽減効果

骨吸収抑制薬であるエチドロネートの内服で，改善効果が期待される。エチドロネート 20mg/kg，3 ヶ月間の経口投与で石灰化，疼痛共に，改善したことが報告されている [5)]。

４．エチドロネート大量療法以外の鎮痛法

本ガイドライン執筆時点で、WS の難治性皮膚潰瘍の疼痛に対する特効薬は存在しない。非ステロイド系抗炎症剤をはじめとした鎮痛薬で対処しているのが現状である。

参考文献

1） Epstein CJ, Martin GM, Motulsky AG. Werner's syndrome; caricature of aging. A genetic model for the study of degenerative diseases. Trans Assoc Am Physicians. 1965; 78: 73-81.

2） Grubitzsch H, Beholz S, Wollert HG, Eckel L. Severe heart valve calcification in a young patient with Werner syndrome. Cardiovasc Pathol. 2000; 9: 53-54.

3） Sogabe Y, Yasuda M, Yokoyama Y, Tamura A, Negishi I, Ohnishi K, Shinozaki T, Ishikawa O. Genetic analyses of two cases of Werner's syndrome. Eur J Dermatol. 2004; 14: 379-382.

4） 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: 809-819.

5） Honjo S, Yokote K, Takada A, Maezawa Y, Kobayashi K, Tokuyama T, Sonezaki K, Saito Y. Etidronate ameliorates painful soft-tissue calcification in Werner syndrome. J Am Geriatr Soc. 2005; 53: 2038-2039.

5．眼病変（白内障）

忍足　俊幸，山本　修一
（千葉大学大学院医学研究院眼科学）

1．はじめに

WSに白内障が合併することが良く知られており，日本でのWSの白内障有病率は100%である[1)]。また，発症年齢の平均も31.2±8.5歳ときわめて若い[1)]。一般的に日本人の白内障は50歳頃から見られ（有病率10%未満），70歳で80%以上の有病率とされるが[2)]，WSに合併する白内障は明らかに発症年齢が早い。そのため白内障を契機にWSの診断に至るケースも少なくない。本稿ではWSに合併する白内障の診断・治療法とその留意点を述べる。

2．診断と鑑別

白内障は一般的には，水晶体中に何らかの混濁が認められ，それにより視力低下をきたすものと定義される。自覚症状には，グレア障害（不快感を伴う眩しさ），屈折異常，単眼複視，夜盲・昼盲，霧視がある。水晶体の混濁は細隙灯顕微鏡検査で観察し，混濁の程度や部位などを観察する。特に水晶体核の硬度は後に述べる超音波乳化吸引術の難易度に直接関係し，核が硬いほど手術の難易度が上がる。WSに見られる白内障は進行が早いため核が硬化し，手術の難易度も高くなりやすい。

WSで見られる白内障は若年発症であるため，加齢による白内障とは異なり原因検索が重要となる。白内障の加齢以外の原因としては，ぶどう膜炎，外傷，ステロイド，放射線，赤外線，アトピー性皮膚炎，テタニー白内障，筋緊張性ジストロフィー，糖尿病，風疹，ステロイド以外の薬物（クロルプロマジン，ブスルファン，ペニシラミンなど）が挙げられる。病歴や全身検索などが鑑別の上で重要となる。若年者にみられる白内障の原因としてWSの頻度は低いが，若年者の両眼性に核白内障が見られた場合は原因としてWSを念頭に置くべきである。

3．治療法

白内障に対する治療の基本は手術である[3,4)]。手術の主流は小切開超音波乳化吸引術であり，重篤な合併症も少なくなっている[5)]。一般的には白内障手術の有効性そのものに異論の余地はない。(エビデンスレベルA，推奨レベルⅠ)。

WSの白内障に対する手術報告は少ない[6,7)]。強角膜輪部を大きく切開する嚢外摘出術を行った18眼の報告では，小切開手術に比べ創閉鎖不全や嚢胞様黄斑浮腫，水疱性角膜症など合併症が多く見られた[6)]。結論としてこのような合併症を軽減するには小切開超音波乳化吸引術が推奨されている[6)]。(エビデンスレベルC，推奨レベルⅡa)。

小切開超音波乳化吸引術に関しては，WSの姉弟4眼に施行された超音波乳化吸引術の報告があり，術後一過性の嚢胞様黄斑浮腫が1眼で見られたのみで，点眼により嚢胞様黄斑浮腫は改善している[7)]。その他合併症はなく，総じて小切開超音波乳化吸引術はWSに合併する白内障に対して安全に施行できると結論している[7)]。(エビデンスレベルC，推奨レベルⅠ)。

WS に合併する白内障手術に関してはランダム化研究やメタ解析などのデータはない。しかしながら白内障手術手技の進歩により，より安全に手術が施行されるようになってきている。

参考文献

1） 後藤　眞，石川雄一．Werner 症候群．日本臨床．2000; 58: 1490-1495.

2） 佐々木洋．観察研究（コホート研究）：レイキャビック・アイ・スタデイ．あたらしい眼科．2009; 26: 17-24.

3） Riaz Y, Mehta JS, Wormald R, et al. Surgical interventions for age-related cataract. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; 4: CD001323.

4） McCarty CA, Nanjan MB, Taylor HR. Operated and unoperated cataract in Australia. Clin. Exp. Ophthalmol. 2000; 28: 77-82.

5） Oshika T, Hatano H, Kuwayama Y, et al. Incidence of endophthalmitis after cataract surgery in Japan. Acta Ophthalmol. Scand. 2007; 85: 848-851.

6） Ruprecht KW. Ophthalmological aspects in patients with Werner's syndrome. Arch Gerontol Geriatr. 1989; 9: 263-270.

7） Kocabora MS, Kürkçüoglu AR, Engin G, et al. Cataract surgery by phacoemulsification in Werner's syndrome. Fr Ophtalmol. 2000; 23: 1012-1015.

６．骨粗鬆症

森　聖二郎
（東京都健康長寿医療センター臨床研究推進センター部長）

１．はじめに

WS は代表的な遺伝性早老症候群の一つであり，ヒト加齢に伴う様々な変化と類似した病態を若年期より呈する。その中で骨粗鬆症は，本症候群に見られる特徴的な早期老化兆候の一つとされている。

２．頻　度

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

３．好発部位

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

遺伝子診断によって確定診断された本症候群患者 3 例を対象に，腰椎骨密度を DXA（dual energy x-ray absorptiometry）法によって測定した成績 [2]が報告されている（表 1）。腰椎骨密度の値は，第 2 ～ 4 腰椎の平均値で 0.757g/cm^2 から 1.16g/cm^2 であり, 症例 1 では同年齢の平均値より－0.9 標準偏差（SD）の低値（Z-score: －0.9）を示したが, 症例 2 ならびに症例 3 では, それぞれ 0.1 SD（Z-score: 0.1）ならびに 0.9 SD（Z-score: 0.9）と，むしろ同年齢の平均値より高値を示した。わが国の骨粗鬆症の診断基準値は若年者平均値（young adult mean; YAM）の 70%未満であり，これは国際的な基準値である T-score での－2.5 SD にほぼ一致する。どちらの基準値を適用しても，これら 3 例は骨粗鬆症の基準を満たしていない。

現在，骨粗鬆症の診断は，脊椎骨や大腿骨頸部などの体幹骨の骨量減少を計測することによって行われている。本症候群において骨粗鬆症の合併が多いとする以前の報告は，DXA 法による診断が一般化する以前の報告であるため，現在の骨粗鬆症の診断基準 [3]を用いた場合，骨粗鬆症の合併頻度が以前に報告されているほど高いか否かは不明である。

表1　ウェルナー症候群3例のDXA法による腰椎骨密度値（文献2より改変引用）

	症例1	症例2	症例3
性別	女性	女性	男性
年齢（歳）	55	34	35
腰椎骨密度L2-4（g/cm^2）	0.757	1.043	1.16
L2-4（Z-score）	－0.9	0.1	0.9
L2-4（T-score）	－2.3	0.3	0.9
L2-4（%YAM）	86	102	112

4．発生機序

骨粗鬆症の発症には，骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスの乱れが原因として考えられている。例えば，典型的な閉経後骨粗鬆症においては，その発症には主としてエストロゲンの減少による破骨細胞の機能亢進が関与していることが知られている。このような観点からRubinら[4)]は，本症候群における骨粗鬆症の発生機序を検討した成績を報告している。

彼らが経験した症例は43歳の白人女性であった。脊椎骨レントゲン検査では，ほぼ全ての胸腰椎に脆弱性圧迫骨折が認められた。骨密度は腰椎0.776g/cm^2，大腿骨頸部0.441g/cm^2であり，これは同年齢女性の平均値に比較すると，それぞれ－2.38SD，－3.93SDに相当する。血液学的所見には特記すべき異常は認められなかったが，血中インスリン様増殖因子1（insulin-like growth factor-1; IGF-1）が86ng/mL（この年齢での正常範囲: 142-389）と低値を示した。しかしながら，血中成長ホルモンの基礎値は正常範囲内であり，アルギニン・L-ドーパ負荷による成長ホルモンの分泌反応パターンも正常であった。本症例では腸骨生検も施行され，皮質骨の骨量減少ならびに皮質骨の菲薄化が認められた。さらに重要な所見として，類骨の量が著明に減少しており，採取された組織には骨芽細胞の存在を確認できなかった。これらの所見を総合すると，本症候群では骨吸収は正常に行われているが，骨形成が抑制されているものと考えられた。

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

5．遺伝子異常との関わり

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

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

WRN 遺伝子には 8 箇所の遺伝子多型が知られており，そのうち 4 箇所はアミノ酸置換を伴うもの，もう 4 箇所はアミノ酸置換を伴わないものである[7]。その中で WRN 遺伝子多型（T>C, Cys1367Arg），すなわち 1367 番目のシステイン残基をアルギニン残基に置換する多型が，日本人において心筋梗塞のリスクと関係しているとする報告が既になされていた[8]。今回，それと同じ遺伝子多型と骨粗鬆症や変形性関節症などの骨関節疾患との関わりを検討した成績が報告された[9]。対象は 377 名の健康な閉経後女性であり，平均年齢は 65.6 歳であった。ゲノタイプ頻度は T/T87.5%，T/C12.2%，C/C 0.3%であった。これらの対象を大きく C 非保有者（T/T）ならびに C 保有者（T/C と C/C）の 2 群に分けて比較すると，C 保有者において有意（p =0.037）に腰椎骨密度が低値を示した。一方，変形性関節症とは有意な相関は認められなかった。このことから，WRN 遺伝子が遺伝的に骨粗鬆症の発症に関与している可能性が示唆される。

６．治　療

本症候群に合併する骨粗鬆症の治療法に関しては，現時点では明らかなエビデンスは見当たらないため，通常の骨粗鬆症の治療ガイドライン[10]に従って行うことが妥当と判断される。骨粗鬆症性骨折のリスクを減少させる代表的な薬物としてビスフォフホネート製剤が汎用されているが，本製剤の一つである etidronate が本症候群の有痛性軟部組織石灰化を改善したとする報告[11]もあり，薬剤選択において参考となる。一方，本症候群では骨粗鬆症の成因に骨形成の抑制が主として関与しているとする報告があり，この点からは副甲状腺ホルモン（PTH）製剤（teriparatide）が効果的であると推察されるが，本症候群では肉腫の発生頻度が高いことを考慮すると，PTH 製剤を使用する場合は骨肉腫の発生に特段の注意を要する。

７．おわりに

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

本症候群における骨粗鬆症の発生機序は現時点では不明であるが，血中 IGF-1 の低下，WRN 遺伝子多型の関与を示唆する報告が見られる。今後，さらなる研究により，本症候群の骨粗鬆症の発生機序を明らかにし，成因に即した治療法を開発して行かねばならない。

参考文献

1) Murata K, Nakashima H. Werner's syndrome: twenty-four cases with a review of the Japanese medical literature. J Am Geriatr Soc. 1982; 30: 303-308.
2) 森聖二郎．ウェルナー症候群に合併する骨粗鬆症の臨床的特徴に関する研究．In: 横手幸太郎(編). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患研究事業「ウェルナー症候群の病態把握と治療指針作成を目的とした全国研究」平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010. p.9-12.
3) 折茂　肇，林　泰史，福永仁夫 他．原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版). 日骨代謝誌．2001; 18: 76-82.
4) Rubin CD, Zerwekh JE, Reed-Gitomer BY, et al. Characterization of osteoporosis in a patient with Werner's syndrome. J Am Geriatr Soc. 1992; 40: 1161-1163.
5) Rubin CD, Reed B, Sakhaee K, et al. Treating a patient with the Werner syndrome and osteoporosis using recombinant human insulin-like growth factor. Ann Intern Med. 1994; 121: 665-668.
6) Hatamochi A, Arakawa M, Takeda K, et al. Activation of fibroblast proliferation by Werner's syndrome fibroblast-conditioned medium. J Dermatol Sci. 1994; 7: 210-216.
7) Castro E, Ogburn CE, Hunt KE, et al. Polymorphisms at the Werner locus: I. Newly identified polymorphisms, ethnic variability of 1367Cys/Arg, and its stability in a population of Finnish centenarians. Am J Med Genet. 1999; 82: 399-403.
8) Ye L, Miki T, Nakura J, et al. Association of a polymorphic variant of the Werner helicase gene with myocardial infarction in a Japanese population. Am J Med Genet. 1997; 70: 494-498.
9) Ogata N, Shiraki M, Hosoi T, et al. A polymorphic variant at the Werner helicase (WRN) gene is associated with bone density, but not spondylosis, in postmenopausal women. J Bone Miner Metab. 2001; 19: 296-301.
10) 骨粗鬆症治療の目的と薬物治療開始基準. In: 折茂　肇 (代表), 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (編). 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版. ライフサイエンス出版; 2006. p.50-53.
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.

7．悪性腫瘍

大西俊一郎
（千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学）

1．腫瘍の合併率

WS における悪性腫瘍の合併率は既報では 5.6～20%程度であったが，今回の調査において 26.7%[1]とより高く，WS 患者の高齢化により[2,3]，悪性腫瘍の発症が増加している可能性も考えられる。

2．腫瘍の種類

悪性腫瘍の種類として，上皮性腫瘍と非上皮性腫瘍の比率が WS では 1 : 1.9[1]と一般的には 10 : 1 程度であるのに比べて，非上皮性腫瘍の発症が非常に多い。腫瘍の内訳としては上皮性腫瘍では甲状腺癌（上皮性腫瘍の 23.8[1]%）が多く，非上皮性の肉腫では悪性黒色腫（非上皮性腫瘍の 15.4[1]%）や悪性線維性組織球腫（malignant fibrous histiocytoma: MFH，肉腫の 15.4[1]%）が多い傾向にある（表 1)。その中でも甲状腺癌の組織型が一般と異なり濾胞癌が乳頭癌より多く[4]，甲状腺癌の組織型と *WRN*遺伝子(*WRN*)の変異部位との間に相関がある[4]との報告がされている。

また，最多で五重がん[5]の報告がされているように，高率に多重がん（重複腫瘍）を認める（表 2)。症例全体の 5.3%に，腫瘍を有する症例の 20.0%に重複がんを認め，また多重がん患者の 8 割は糖尿病を合併していた[1]。

3．腫瘍の発生年齢

悪性腫瘍発生年齢について，10 代発生の非上皮性腫瘍の症例がみられ[1]，20 代発生の上皮性腫瘍の症例[6]が報告されているように，WS の患者において悪性腫瘍は若年より発生しうる。また，動脈硬化性疾患の危険因子となる代謝性疾患の管理向上などに伴った WS 患者の高齢化により[2,3]，上皮性腫瘍の出現が増加してきている可能性がある[7]。悪性腫瘍発生平均年齢については，上皮性腫瘍は 47.2±8.5 歳，非上皮性腫瘍は 45.2±10.9 歳，悪性腫瘍全体では 45.8±10.2 歳であった[1]。

表　1

		症例数[1]	割合（%）
上皮性癌腫	甲状腺癌	5	23.8
	咽頭癌	1	4.8
	肺癌	3	14.3
	乳癌	2	9.5
	胃癌	2	9.5
	肝臓癌	2	9.5
	膵臓癌	2	9.5
	腎臓癌	1	4.8
	膀胱癌	1	4.8
	直腸癌	1	4.8
	子宮癌	1	4.8
	その他	0	0
計		21	100
非上皮性肉腫	MFH（悪性線維性組織球腫）	6	15.4
	平滑筋肉腫	2	5.1
	MPNST（悪性末梢神経鞘腫瘍）	1	2.6
	骨肉腫	3	7.7
	悪性黒色腫	6	15.4
	髄膜腫	6	15.4
	MDS（骨髄異形成症候群）	4	10.3
	MM（多発性骨髄腫）	1	2.6
	その他	10	25.6
計		39	100
総　計		60	

MFH; malignant fibrous histiocytoma; 悪性線維性組織球腫
MPNST; malignant peripheral nerve sheath tumor; 悪性末梢神経鞘腫瘍
MDS; myelodysplastic syndrome; 骨髄異形成症候群
MM; multiple myeloma; 多発性骨髄腫

４．悪性腫瘍合併症例の特徴

ホモやヘテロといった遺伝子変異の形式や変異の箇所によって腫瘍の合併率や内容に差を認めなかった。また、糖尿病合併群における上皮性腫瘍有病率は 13.7%、非合併群でのそれは 4.8%と、糖尿病が合併していると上皮性腫瘍の合併は有意に多かった(p＝0.035) [1]。

５．発生機序

DNA ヘリケース異常によりテロメアが短縮され，染色体の不安定性や細胞寿命の短縮が亢進し，発癌に至ると思われる [8,9]。WS ではない患者の腫瘍組織において *WRN* のプロモーター領域がエピジェネティックに変化することで *WRN* の発現が抑制されており [10]，また喫煙により気道上皮細胞の *WRN* の発現が低下 [11]することなど，*WRN* は癌抑制遺伝子である可能性が示唆されている。一方でその発現が細胞周期を促進し，発癌性に関与することも示唆されている [12]。

表　2

多重がん	症例[1]	症例[6]
上皮性腫瘍+ 上皮性腫瘍	咽頭癌，肺癌	胃癌，乳癌 甲状腺癌，頸部原発不明癌 大腸癌，皮膚癌
計	1	3
上皮性腫瘍+ 非上皮性腫瘍	甲状腺癌，骨肉腫 子宮癌，平滑筋肉腫 甲状腺癌，MDS	甲状腺癌，急性骨髄性白血病 甲状腺癌，急性骨髄性白血病(MDS) 甲状腺癌，MFH 甲状腺癌，平滑筋肉腫 甲状腺癌，MDS 甲状腺癌，MDS 甲状腺癌，骨肉腫 甲状腺癌，髄膜腫 甲状腺癌，髄膜腫 腎細胞癌，MPNST 乳癌，骨肉腫 膀胱癌，悪性黒色腫 皮膚癌，急性巨核芽球性白血病 皮膚癌，精巣上皮腫 鼻腔悪性腫瘍，子宮悪性腫瘍
計	3	15
非上皮性腫瘍+ 非上皮性腫瘍	MFH，繊維肉腫 髄膜腫，骨肉腫 MFH，悪性黒色腫 骨肉腫，骨肉腫 MDS，骨髄腫 肉腫，肉腫	髄膜腫，骨髄線維症 髄膜腫，線維肉腫 悪性黒色腫，悪性黒色腫 悪性黒色腫，悪性黒色腫 悪性黒色腫，骨肉腫
計	6	5
三重がん	MDS，骨髄腫，骨髄腫	甲状腺癌，子宮悪性腫瘍，骨肉腫 MPNST，MFH，骨肉腫 甲状腺癌，髄膜腫，MDS
計	1	3
五重がん		甲状腺癌，胃癌，平滑筋肉腫 骨肉腫，悪性黒色腫
計	0	1

６．予　防

動物実験レベルでは，WS 様の症状を呈する $Wrn^{\triangle hel/\triangle hel}$ マウスにビタミン C を投与したところ，寿命の延長と肝臓における癌遺伝子の低下を認めたとの報告がされている[13]。

７．診　断

悪性腫瘍の合併が若年より多いため，疾患の早期診断と若年よりの定期的な悪性腫瘍のスクリーニングが必要である。スクリーニングの内容としては一般的な全身検索に加えて，全身の皮膚や皮下腫瘍，甲状腺腫瘍の診察と，甲状腺エコーの施行が望まれる。

８．治　療

四肢の潰瘍や切断などによる peformance status（PS）の低下や，早老症であるという先入観，疾

患経験不足などから，適切な治療が行われない可能性がある。手術療法においては，四肢の伸展負荷のかかる箇所など創傷治癒しにくい箇所を切開する際には，創部に張力をかけないなどの配慮が必要である。一方で体幹部の創傷治癒は良好である。症例報告からは，WS 患者の手術がより困難であったり，術後合併症が出現しやすいという傾向を認めない。

化学療法や放射線療法においては，*WRN* シグナルの欠如した細胞は放射線や DNA アルキル化薬の感受性が高く[14]，治療効果や副作用が強く発現する可能性があるが，症例報告からはそのような傾向を認めない。

悪性腫瘍に対する治療としては，現段階では WS ではない患者と同様の治療を慎重に行うことが望ましい。

参考文献

1) 厚生省難治性疾患研究事業 WS 全国第二次疫学調査
2) Goto M, Matsuura M. Secular trends towards delayed onsets of pathologies and prolonged longevities in Japa- nese patients with Werner syndrome. Biosci Trends.　2008; 2: 81–87.
3) Yokote K, Saito Y. Extension of the life span in patients with Werner syndrome. J Am Geriatr Soc. 2008; 56: 1770–1771.
4) lshikawa Y, Sugano H, Matsumoto T, et al. Unusual features of thyroid carcinomas in Japanese with Werner syndrome and possible genotype-phenotype relationship. Cancer. 1999; 85: 1345–1352.
5) Tsuchiya H, Tomita K, Ohno M, et al. Werner's syndrome combined with quintuplicate malignant tumors: a case report and review of literature date. Jpn J Clin Oncol. 1991; 23: 135–142.
6) 後藤　眞, 石川雄一. Werner 症候群. 日本臨床. 2000; 58 巻 7 号: 1490–1495.
7) Onishi S, Fujimoto M, Oide T, et al. Primary lung cancer associated with Werner syndrome. Geriatr Gerontol Int. 2010; 10: 319–323.
8) Chang S, Multani AS, Cabrera NG, et al. Essential role of limiting telomeres in the pathogenesis of Werner syndrome. Nat Genet. 2004; 36: 877–882.
9) Opresko PL. Telomere ResQue and preservation—roles for the Werner syndrome protein and other RecQ heli- cases. Mech Ageing Dev. 2008; 129: 79–90.
10) Agrelo R, Cheng WH, Setien F, et al. Epigenetic inactivation of the premature aging Werner syndrome gene in human cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103: 8822–8827.
11) Schenk M, Schwartz AG, O'Neal E, et al. Familial risk of pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst. 2001; 93: 640–644.
12) Opresko PL, Calvo JP, von Kobbe C. Role for the Werner syndrome protein in the promotion of tumor cell growth. Mech Ageing Dev. 2007; 128: 423–436.
13) Massip L, Garand C, Paquet ER, et al. Vitamin C restores health aging in a mouse model for Werner syndrome. FASEB J. 2010; 24: 158–172.
14) Dong YP, Seki M, Yoshimura A, et al. WRN functions in a RAD18- dependent damage avoidance pathway. Biol Pharm Bull. 2007; 30: 1080–1083.

Ⅴ．ウェルナー症候群患者のサポート

1．遺伝カウンセリング

野村　文夫，宇津野恵美
（千葉大学医学部附属病院遺伝子診療部）

1．はじめに

分子遺伝学の進歩と遺伝子解析技術の普及の結果，遺伝学的検査（注 1）が日常診療で利用される機会が増加している。遺伝学的検査の実施にあたっては，遺伝情報は生涯変化せず，未来の予測が可能で，検査結果が血縁者にも影響するという検査の特性を十分考慮する必要がある。このような背景をもとに日本医学会のガイドライン（2011 年 2 月）「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」[1)]においては，遺伝学的検査前の遺伝カウンセリング（注 2）において考慮されるべき説明事項の例が参考資料として掲載されている（表 1)。

本稿では WS の診療において遺伝学的検査を実施するにあたっての留意点について述べる。

表 1　遺伝学的検査実施時に考慮される説明事項の例

1）疾患名：遺伝学的検査の目的となる疾患名・病態名
2）疫学的事項：有病率，罹患率，性比，人種差など
3）病態生理：既知もしくは推測される分子遺伝学的発症機序，不明であればその旨の説明
4）疾患説明：症状，発症年齢，合併症，生命予後などの正確な自然歴
5）治療法：治療法・予防法・早期診断治療法（サーベイランス法）の有無，効果，限界，副作用など
6）遺伝学的事項:
　・遺伝形式：確定もしくは推定される遺伝形式
　・浸透率，新規突然変異率，性腺モザイク等により生じる確率
　・再発（確）率：同胞ならびに子の再発（確）率（理論的確率と経験的確率)
　・遺伝学的影響：血縁者が罹患する可能性，もしくは非発症保因者である可能性の有無
7）遺伝学的検査:
　・遺伝学的検査の目的（発症者における遺伝学検査の意義)，検査の対象となる遺伝子の名称や性質など
　・遺伝学的検査の方法：検体の採取法，遺伝子解析技術など
　・遺伝学的検査により診断が確定する確率：検査精度や検査法による検出率の差など
　・遺伝学的検査によりさらに詳しくわかること：遺伝型と表現型の関係
　・遺伝学的検査結果の開示法：結果開示の方法やその対象者
　・発症者の遺伝学検査の情報に基づいた，血縁者の非発症保因者診断，発症前診断，出生前診断の可能性，その概要と意義
8）社会資源に関する情報：医療費補助制度，社会福祉制度，患者支援団体情報など
9）遺伝カウンセリングの提供について
10）遺伝情報の特性：
　・遺伝学的情報が血縁者間で一部共有されていること.
　・発症者の確定診断の目的で行われる遺伝学的検査においても，得られた個人の遺伝学的情報が血縁者のために有用である可能性があるときは，積極的に血縁者への開示を考慮すべきであること
11）被検者の権利：
　・検査を受けること，受けないこと，あるいは検査の中断を申し出ることについては自由であり，結果の開示を拒否することも可能であること
　・検査拒否，中断の申し出，結果の開示拒否を行っても，以後の医療に不利益を受けないこと
　・検査前後に被検者が取りうる選択肢が提示され，選択肢ごとのメリット・デメリットが平易に説明されること

注：ここに掲げた事項は，これらすべてを遺伝学的検査実施前に説明しなければならないということではなく，被検者の理解や疾患の特性に応じた説明を行う際の参考として例示したものである。

２．WS の遺伝カウンセリング

WS は常染色体劣性遺伝形式（図 1）をとるので，患者は *WRN* 遺伝子の変異のホモ接合体あるいはコンパウンドヘテロ接合体である。その両親は変異のヘテロ接合体であり，血族婚の場合が少なくない。患者の同胞は 25%が発症する。患者の配偶者が保因者の場合は子の 50%が発症するが（図 2A），保因者でない場合はその子はすべてヘテロ接合体となる（図 2B）。

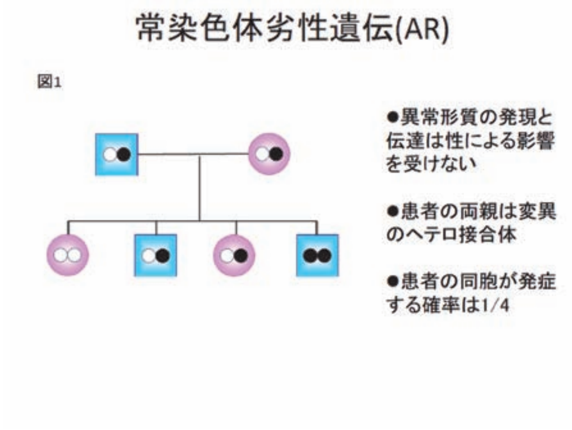

図 1　常染色体劣性遺伝（AR）

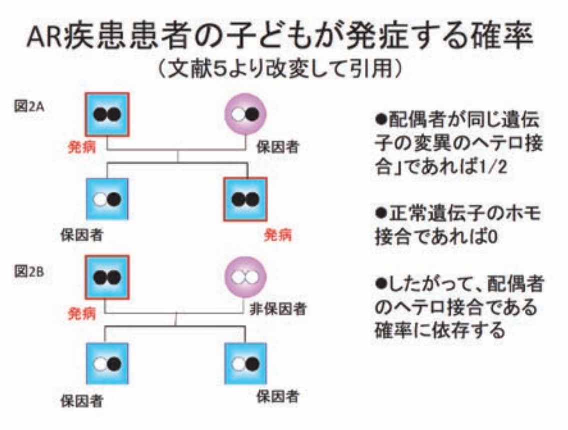

図 2　AR 疾患患者の子どもが発症する確率

我が国の一般集団における本症候群のヘテロ接合体の頻度については主要な 2 か所の変異部位を対象に検討した報告では 0.6%とされているが [2]，その他の変異部位も考慮するとさらに多くなると考えられる。本稿では 100 人に 1 人とすると [3]，患者の子が発症する確率は 1/200 となる。患者の子（ヘテロ接合体）の次の世代が発症するリスクは 1/400 とさらに低くなる。

患者の同胞あるいは次世代，次々世代の心配をされる本症候群の患者さんおよびそのご家族には以上の仕組みについてわかりやすく説明することが必要である。

常染色体劣性遺伝病の場合，仮に 4 万人に 1 人の稀な疾患であっても，保因者の頻度は 100 人に 1 人となる。このような疾患の種類は数千ときわめて多いので，我々は皆，複数個の常染色体劣性遺伝病の原因遺伝子のヘテロ接合体ということになる。上記の遺伝の説明に際して，人類皆保因者ということをお伝えすると自分の家系だけに特殊なことが起こってしまったという遺伝性疾患の患者さん特有の想いを多少なりとも和らげることができるかもしれない。

以上のように次世代のリスクがきわめて低いことを十分説明してもなお，リスクを完全に否定したいという本人あるいはその周囲の気持ちから，保因者診断を強く希望されるケースもある。

３．遺伝子診療部の役割

千葉大学病院遺伝子診療部で経験した WS の遺伝カウンセリングの症例を振り返ってみる。症例 1 は WS の男性患者本人がその婚約者と共に来院され，将来授かる子どもへの遺伝を心配されて婚約者の保因者診断を希望されたケースである。非血縁者の場合は保因者である確率が非常に低いこと，さらに健康人同士のカップルでもそのお子さんが何らかの先天異常を持つ確率は 3%程度あり，WS を否定できても，健常児が生まれることを保証できるわけではないこと，などを説明した結果，

ご理解いただき，保因者診断は受けられなかった。

一方，2 例目は実母が WS の男性が婚約者の両親の意向によりご自分と婚約者の遺伝子診断を強く希望されたケースである。遺伝学的検査の場合，検査を受ける本人自身の意思が前提であることは言うまでもないが，確率的に低くてもゼロではない限り，技術的に可能なのであれば検査を受けて安心したいという来談者の気持も理解できないわけではない。いずれにしても検査の話が最初に出た段階で適切な遺伝医学的情報を提供することが肝要と考えられる。

WS の診断基準が整備され，遺伝学的検査を行わずに臨床的に診断が可能なケースも多いと予想されるが，遺伝子レベルでの確認が必要な場合や genotype-phenotype correlations などの検討が必要な場合も少なくないと思われる。

遺伝情報は血縁者間で共有していることを常に念頭におき，発端者の確定診断を行う場合であっても，そのことがご家族，さらには今回呈示した症例のように婚約者の検査にまで及ぶ可能性があることを考慮して，正確かつわかりやすい検査前カウンセリングを実施することが大切と考えられる。

しかし，忙しい診療の現場で患者本人だけでなく，その家族の方々を同時に支援することは容易でないと思われる。遺伝カウンセリングに対応する診療部門として，大学病院や高度医療機関を中心に遺伝子診療部門が設立されているので，ご活用いただければと思う。2011 年現在，全国遺伝子医療部門連絡会議には計 89 の医療施設が参加している。また本症候群のように症状が多岐にわたり，複数の診療科にまたがる疾患の場合にはチーム遺伝医療が必要であり [4]，そのコーディネータ役として，遺伝子診療部の臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーが貢献できると思われる。

注 1：遺伝子関連検査の分類と定義（文献 1 より）

特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会（Japanese Committee for Clinical LaboratoryStandards: JCCLS）に設置された「遺伝子関連検査標準化専門委員会」の提言に基づき，これまで一般的に用いられてきた「遺伝子検査」の用語を次のように分類・定義する。

1）病原体遺伝子検査（病原体核酸検査）

ヒトに感染症を引き起こす外来性の病原体（ウイルス，細菌等微生物）の核酸（DNA あるいは RNA）を検出・解析する検査

2）ヒト体細胞遺伝子検査

癌細胞特有の遺伝子の構造異常等を検出する遺伝子検査および遺伝子発現解析等，疾患病変部・組織に限局し，病状とともに変化し得る一時的な遺伝子情報を明らかにする検査

3）ヒト遺伝学的検査

単一遺伝子疾患，多因子疾患，薬物等の効果・副作用・代謝，個人識別に関わる遺伝学的検査等，ゲノムおよびミトコンドリア内の原則的に生涯変化しない，その個体が生来的に保有する遺伝学的情報（生殖細胞系列の遺伝子解析より明らかにされる情報）を明らかにする検査

1）～ 3）を総称して「遺伝子関連検査」とし，一般的にはそれぞれ，1）病原体遺伝子検査，2）体細胞遺伝子検査，3）遺伝学的検査の用語を用いる。

注 2：遺伝カウンセリング（文献 1 より）

遺伝カウンセリングは，疾患の遺伝学的関与について，その医学的影響，心理学的影響および家族への影響を人々が理解し，それに適応していくことを助けるプロセスである。このプロセスには，

1）疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈，

2）遺伝現象，検査，マネージメント，予防，資源および研究についての教育，

3）インフォームド・チョイス（十分な情報を得た上での自律的選択），およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリング，などが含まれる。

現在，わが国には，遺伝カウンセリング担当者を養成するものとして，医師を対象とした「臨床遺伝専門医制度」＜http://jbmg.org/＞と非医師を対象とした「認定遺伝カウンセラー制度」＜http://plaza.umin.ac.jp/~GC/＞があり，いずれも日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会が共同で認定している。

遺伝カウンセリングに関する基礎知識・技能については，すべての医師が習得しておくことが望ましい。また，遺伝学的検査・診断を担当する医師および医療機関は，必要に応じて，専門家による遺伝カウンセリングを提供するか，または紹介する体制を整えておく必要がある。

参考文献

1）日本医学会：医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン　2011
http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf
2）Satoh M, Imai M, Sugimoto M, et al. Prevalence of Werner's syndrome heterozygotes in Japan. Lancet. 1999; 353: 1766.
3）後藤　眞. ヒト RecQ ヘリカーゼ病（特に Werner 症候群）の疫学的考察. 病理と臨床. 2006; 24: 1295-1298.
4）野村文夫. 千葉大学医学部附属病院遺伝カウンセリング室―設置の経緯，現状と今後の課題. In: 野村文夫・羽田　明（編）. チーム医療のための遺伝カウンセリング入門. 東京: 中外医学社; 2007. p.1-13.
5）小杉眞司. 日本人類遺伝学会遺伝医学系統講義. 講義 5 単一遺伝子疾患とメンデル遺伝学
https://geneticlearning.jp/

２．患者支援組織の情報

葛田　衣重[1]，田中　　哲[2]
([1]千葉大学病院地域医療連携部，[2]マナの家)

「ウェルナー症候群患者家族の会」

平成 22 年 6 月 19 日に発足。WS 患者自身が代表をつとめ，同疾患が我が国の難病対策の中で特定疾患治療研究事業として取り上げられることを願い本会を発足した。代表者を中心に有志による事務局が，全国に散在する患者と連絡を取り合い，医療や生活支援などに関する情報交換を行い，年間 2 回の患者会を各地で開催し，新たな患者会参加者が毎回加わりつつある。また行政への働きかけ，福祉サービス利用などに関する相談・助言，行政・民間の支援窓口の紹介なども行っている。また，患者の地域生活での様々な問題を解決するため，患者の居住地域の様々な機関と連携して地域の支援体制づくりにも取り組んでいる。さらに当会は千葉大学病院地域医療連携部，同大学医学研究院細胞治療学講座の WS 研究者とも連携し，正しい治療情報や患者が直面する様々な臨床上の問題への助言を提供している。

「ウェルナー症候群患者家族の会」
千葉県東金市日吉台 6－16－17
連絡先～090-7003-4167（事務局：田中）
e-mail 2cw3rx@bma.biglobe.ne.jp
ホームページ　http://www.justmystage.com/home/8nkazoku/

「ウェルナー症候群難病指定を求める会」

平成 20 年 8 月 31 日に鹿児島県において発足。難病指定の必要性を全国に呼び掛けながら，地元鹿児島で様々な地域イベントを開催して WS の難病指定を求める嘆願署名キャンペーンを行っている。平成 23 年 11 月現在，約 3 万筆の署名が集まっている。ウェルナー症候群患者家族の会よりも先に立ち上がったこともあり，インターネットなどを通じて直接アクセスしてくる患者も多くウェルナー症候群患者家族の会の窓口の一つとしての機能も果たしている。

「ウェルナー症候群の難病指定を求める会」
鹿児島県喜入中名町 719
連絡先～090-5723-1325（樋高）
ホームページ　http://kouboutetaka.net/syomei/index.html

ウェルナー症候群　診療ガイドライン　構成員名簿

班員

氏　名	所　属	職　名
横手幸太郎	千葉大学大学院医学研究院　細胞治療内科学	教授
五十嵐雅彦	山形市立病院済生館糖尿病・内分泌内科/ 地域糖尿病センター	科長 室長
森　聖二郎	地方独立行政法人　東京都健康長寿医療センター　臨床研究推進センター	部長
葛谷　雅文	名古屋大学大学院医学系研究科発育・加齢医学講座	教授
三木　哲郎	愛媛大学　プロテオ医学研究センター長　加齢制御ゲノミクス部門/ 愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学 教授（兼任）	教授
吉本　信也	昭和大学形成外科	主任教授
嶋本　　顕	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 細胞分子生物学研究室	准教授
田中　康仁	奈良県立医科大学　整形外科学教室	教授
竹本　　稔	千葉大学医学部附属病院　糖尿病・代謝・内分泌内科	助教

研究協力者

後藤　　眞	桐蔭横浜大学医用工学部臨床工学科　不老科学・加齢制御学部門	特任教授
大島　淳子	ワシントン州立大学	准教授
籏持　　淳	獨協医科大学医学部皮膚科学講座	教授
嶋岡　弥生	獨協医科大学医学部皮膚科学講座	助教
村野　俊一	JA 栃木厚生連下都賀総合病院	病院長
谷口　　晃	奈良県立医科大学　整形外科学教室	助教
越智　雅之	愛媛大学医学部附属病院　老年・神経内科/ 愛媛大学大学院　医学系研究科加齢制御内科学	助教
山本　修一	千葉大学大学院医学研究院　眼科学	教授
忍足　俊幸	千葉大学大学院医学研究院　眼科学	講師
野村　文夫	千葉大学大学院医学研究院　分子病態解析学/ 千葉大学医学部附属病院検査部・遺伝子診療部	教授 部長
宇津野恵美	千葉大学医学部附属病院検査部・遺伝子診療部	検査技師・ 認定遺伝カウンセラー
渡辺　　哲	千葉大学医学部附属病院　感染症管理治療部	助教
藤本　昌紀	千葉大学医学部附属病院　糖尿病・代謝・内分泌内科	助教
小林　一貴	千葉大学大学院医学研究院　細胞治療内科学	助教
大西俊一郎	千葉大学大学院医学研究院　細胞治療内科学	大学院生
岡部恵見子	千葉大学大学院医学研究院　細胞治療内科学	大学院生
葛田　衣重	千葉大学医学部附属病院地域医療連携部	
田中　　哲	マナの家	

(順不同)

URL：http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/clin-cellbiol/werner/index.html

連絡先：wernerjapan@gmail.com