

## 早老症 Werner 症候群の診療ガイドライン

横手幸太郎 竹本 稔

**要 約** Werner 症候群 (WS) は、希少だが比較的日本人で発症頻度の高い、常染色体劣性の代表的遺伝的早老症である。RecQ 型 DNA ヘリケースをコードする WRN 遺伝子の変異により発症する。思春期以降に種々の老化徴候が出現し、糖尿病や冠動脈疾患、間葉系悪性腫瘍などのために 40 歳代半ばで死亡すると考えられてきた。一方、近年の報告では、その寿命が延長傾向にあることが示されている。

我が国では、1984 年に WS の診断の手引きが作成されたが、以後四半世紀にわたり、患者の実態調査や診断基準の改訂は実施されなかった。そこで我々は、WS の早期診断と治療を実現するために、全国的な患者調査を行い、その成績に基づき診断基準を改訂した。新しい診断基準は、誰にでも簡便に客観的な診断ができることを主眼として作成され、主要徴候とその他の徴候、遺伝子変異検査の三大項目により構成される。主要徴候には、早老性毛髪変化、両側性白内障、皮膚の萎縮・硬化または皮膚潰瘍、アキレス腱などの軟部組織石灰化、そして鳥様顔貌が含まれる。特に、分節型と呼ばれるアキレス腱の石灰化は WS に特異性の高い変化であり、単純 X 線撮影を行うことで、客観性の高い判断が可能である。

WS は世界的にも患者数が少ないことから、いわゆるエビデンスレベルの高い治療法が確立していない。そのような中、本ガイドラインでは、これまでに行われた基礎・臨床研究および症例報告を集め、糖尿病、脂質異常症、動脈硬化症、皮膚潰瘍、悪性腫瘍など、WS の予後に関わる主要な合併症の特徴と現時点で有効と考えられる治療法を紹介した。さらに、患者サポートの視点を加え、日本で設立された患者・家族の会や遺伝子カウンセリングについても記載している。この診断基準と治療ガイドラインの活用が、WS の早期発見と適切な治療の実施、そして今後の病態解明に結びつくことを期待する。

**Key words** : Werner 症候群, 早老症, 診断基準, アキレス腱石灰化, 治療法

(日老医誌 2013 ; 50 : 417-427)

### はじめに

Werner 症候群 (Werner syndrome) は、希少な常染色体劣性遺伝病である。思春期以降に、白内障や白毛、脱毛など、実年齢に比べて“老化が促進”し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。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、我が国において発症頻度の高い疾患でもある<sup>1)</sup>。一方、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。また、糖尿病や悪性腫瘍を合併しやすいが、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る Werner 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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>、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。これに対して、日本全国に何名くらいの患者が存在し、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。そして、Werner 症候群の正しい診断を受けることなく、症状に苦しむ患者が国内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 Werner 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う、という目標を掲げ、平成21~23年度の計3年にわたり調査・研究が行われ、同症候群の改訂版診断基準を含む診療ガイドラインが作成されるに至った<sup>4)</sup>。ここでは、その概要を紹介したい。

## Werner 症候群の研究の歴史

Werner 症候群は、1904年にドイツの眼科医 Otto Werner により、「強皮症を伴う白内障の症例」として初めて報告され<sup>5)</sup>、1960年代に Epstein らの包括的な検討を経て、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<sup>6)</sup>。常染色体劣性遺伝形式を取ることが知られていたが、1990年代に入り、連鎖解析により第8染色体短腕(8p12)に遺伝子座が<sup>7)</sup>、次いで責任遺伝子としてDNAヘリケースをコードする WRN が同定された<sup>3)</sup>。さらに、世界1,200症例の解析から、WS患者の60%以上が日本人であることが示されている<sup>1)</sup>。合併する悪性腫瘍については、間葉系腫瘍(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、骨肉腫、甲状腺癌などの稀な腫瘍が、非典型的な部位に増加することも特徴的所見として報告されている<sup>8)</sup>。また、神奈川県における一般集団を対象とした遺伝子検査から、日本人のほぼ100人に1人がWRN遺伝子変異のヘテロ接合体であると推察されている<sup>9)10)</sup>。

Werner 症候群の患者由来培養皮膚線維芽細胞は、健常者に比して分裂寿命が短い<sup>11)</sup>。生化学的な解析では、尿中<sup>12)13)</sup>や血中でのヒアルロン酸の増加が有名だが<sup>14)</sup>、後に種々の炎症性蛋白の血中における上昇も報告されるに至り、WSの病態が慢性炎症を基盤にして形成されることが示唆されている<sup>15)</sup>。

この間、海外では、米国ワシントン大学の Oshima, Martin らにより、診断基準が作成されている<sup>16)</sup>(参考表1)。我が国における Werner 症候群の診断基準としては、1984年に厚生省特定疾患ホルモン受容体機構調査研究班(尾形悦郎班長)による診断の手引き(以下、「旧診断基準」と略)が作成されたが<sup>2)</sup>(参考表2)、その後の改訂はなく、最近の研究の進歩や全国における患者の実態は反映されてこなかった。

## Werner 症候群の診断基準改訂の経緯

そこで我々は、Werner 症候群に関する近年の研究の進歩を反映しながら、一般医家にも簡便かつ正しくその診断を導くことのできる客観性の高い診断基準の確立と治療ガイドライン作成を目指し、平成21年度より全国

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た。その結果、3,164通(45.7%)の回答を収集、全国で新たに396症例のWS患者を把握した<sup>17)18)</sup>。これらの症例に二次アンケートを実施し、うち196症例について得られた詳細な調査結果に基づき、特に頻度の高い臨床症候について、その陽性率を検討した(表1)。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、過去の診断基準で主要と考えられてきた症候は、いずれも確定診断例の9割以上に認められることが分かった<sup>19)</sup>。一方、これらの症候は、医師の主観によってその有無の判定が左右されうるため、より客観的かつ簡便な項目の追加が必要と考えられた。そこで、Werner 症候群で特徴的に認められるアキレス腱部の異所性石灰化に着目して検討を行ったところ、単純X線側面撮影を実施し得た92症例のうち70例(76%)にアキレス腱石灰化が陽性であった。健常者における結果との対比により、このアキレス腱石灰化は、感度・特異度の両面から優れた検査法と考えられたため、今回の診断基準に含めることとした。これに対し、過去の国内外の診断基準に含まれてきた尿中ヒアルロン酸については、本症候群の病態との関連が深く重要な検査であるものの、基準値が定められておらず、また保険診療でも認められていないことから、実際の測定率がわずか14例と少数であった。このため、日常診療における有用性が低いと考え、今回の診断基準からは割愛した。このようにして改訂された Werner 症候群の診断基準を表2に示す。

## Werner 症候群の新しい診断基準

今回の改訂では、全国調査の結果に基づき「旧診断基準」における各項目の妥当性を検証するとともに、日常診療における有用性に照らして取捨選択を行った。“遺伝子検査”のように新たに採用された項目もある。改訂された診断基準の要点は以下の通りである。

### 1) 主要徴候

確定症例において、陽性率90%を超えて認められた臨床所見を主要徴候とした。

①早老性毛髪変化：旧診断基準の「早老様顔貌」を、より具体的に「早老性毛髪変化(白髪、禿頭など)」へと記載変更した。毛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被覆されている場合が少なくないことから、正確に病歴を聴取する必要がある。

②白内障：「白内障」は、今回の調査において確定症例の96%で両側性に認められたことから、「白内障(両側)」と記載した。30歳代までに両眼性に核白内障が見

表 1 Werner 症候群確定診断症例における臨床所見の陽性率(文献 4 より引用)

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±8.6 cm 女性 148.5±8.6 cm 体重 男性 45.3±8.3 kg 女性 37.7±8.3 kg	
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	84.1
	境界型糖尿病 6.5 糖尿病 55.7	
7 脂質代謝異常	47.0	71.6
	高 LDL-C 血症 22.7 高 TG 血症 31.4 低 HDL-C 血症 7.7	
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	

られた場合は、鑑別診断の一つに本症候群を挙げるべきである。

③皮膚の萎縮・硬化、難治性潰瘍形成：「皮膚の変化」についてもより具体的に「鶏眼や胼胝等」と記載した。Werner 症候群では、足部の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いため、診断に必要なだけでなく、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。

④軟部組織の石灰化 (アキレス腱等)：Werner 症候群患者には、手、手関節、肘、膝および足部に、しばしば多発性かつ非対称性の石灰化を伴う<sup>20)21)</sup>。アキレス腱にも石灰化を生じる<sup>22)</sup>が、その性質は本症候群以外の患者に見られるアキレス腱石灰化と異なる。通常、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<sup>23)24)</sup>や、アキレス腱断裂の術後に認められる<sup>25)</sup>。また、石灰化と混同されやすいアキレス腱踵骨停止部における骨棘は、近年の研究の結果、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、その後生じる軟骨内骨化 (endochondral ossification) によって生じることが示され、いわゆるアキレス腱石灰化とは異なる<sup>26)</sup>。これらに対し、Werner 症候群におけるアキレス腱石灰化は多発性かつ広範囲で濃淡が強く認められ、“火焰様”とも表現される石灰化様式を示し、本症候群以外の患者の石灰化とは明らかに異なる。本症候群における異所性石灰化の機序は不明だが、軟部組織局所における Na-Pi 共輸送体 Pit-1 の過剰発現の関与が指摘されている<sup>27)</sup>。

今回の全国調査で、アキレス腱石灰化についての回答が得られた Werner 症候群確定 92 症例のうち 70 例 (76.1%) に石灰化を認め、それらは石灰化病変と踵骨が連続性を持たない“分節型”と呼ばれる石灰化様式を示した。一方、奈良県立医科大学整形外科において、2004 年～2005 年に何らかの足部または足関節手術を行った Werner 症候群でない患者 228 例 456 足の単純 X 線検査では、アキレス腱における分節型石灰化は 4 足 (0.88%)

表 2 ウェルナー症候群診断基準 2012 年版 (文献 4 より引用)

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. 非上皮生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.

にしか認められなかった. 検討の結果, 単純 X 線撮影で①長さが 2 cm 未満だが踵骨と連続性を持たない石灰化が 2 つ以上 (複数の小さな分節型, 図 1A), ②長さが 2 cm 以上で踵骨と連続性を持たない石灰化 (単独で大きな分節型石灰化, 図 1B), または③アキレス腱実質部に明らかに異常で広範囲にわたる火焰様石灰化 (図 1C) の存在が, Werner 症候群を示唆する所見であり, 本疾患に特徴的な石灰化として診断基準に組み入れることが有用と考えられた.

アキレス腱の軟部組織 X 線撮影は, 通常のレントゲン設備を有する機関であれば施行可能であり, 本疾患が疑われる場合には積極的に撮影することが推奨される. ただし, 患者が若年の場合は石灰化が軽微または陰性的の場合もあり, 判断の難しい場合は Werner 症候群に詳しい医師または整形外科専門医によって診断されることが望ましい.

⑤鳥様顔貌: 小さめの顎部に対し, 鼻と口がやや突出したように見える外観から「鳥様顔貌」と称される特徴的な顔つきも 96% と高い陽性率を示したため, 旧診断基準から引き続いて主要徴候に含めた.

⑥音声の異常: 本症候群に特徴的に認められる高調性の嘖声については, 「音声の異常 (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る. このため, 患者の了承を得て実際の音声サンプル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-cell/biol/werner/index.html>).

#### 2) その他の徴候

その他の徴候に関しては, 全国調査の結果を受け, 旧診断基準の各項目をベースとして, その陽性率の高い順に配列した. 「骨の変形, 異常」は「骨粗鬆症等」へと改



図 1 Werner 症候群に合併するアキレス腱石灰化の典型的な単純 X 線像 (文献 4 より引用)

- 分節型石灰化: 2 cm 以下の小さな石灰化が複数存在する (複数の小さな分節型石灰化).
- 分節型石灰化: 2 cm を超える石灰化が存在する (単独で大きな分節型石灰化).
- 火焰様石灰化: アキレス腱の停止部に, 炎 (ほのお) のように見える石灰化が広範囲に存在する.

訂するなど、文言の変更もある。また悪性腫瘍について旧診断基準では、単に「付記」として記載されていたが、本症候群に合併率が高く、また患者の生命予後にも直接関与するため、今回は「その他の徴候」に加えた。Werner 症候群患者では、悪性黒色腫、骨肉腫などの間葉系悪性腫瘍や甲状腺癌など特徴的な腫瘍性病変が若年から出現するため、確定症例においては定期的な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。「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。Werner 症候群に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、日常のフォローアップにおいて、積極的かつ定期的な動脈硬化の検査が望ましい。

### 3) 遺伝子変異

今回新たに「遺伝子変異」として、遺伝子検査の項目を加えた。本疾患の原因となる WRN 遺伝子は、RecQ 型の DNA ヘリカーゼをコードし、この蛋白は、2 本鎖の DNA ヘリックス構造を 1 本鎖にし、修復、複製、組み換え、転写などに重要な役割を果たすほか、テロメアの安定化にも関与することが報告されている<sup>28)</sup>。これまでに、全世界で 80 種類以上の変異が報告され、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がある。これらの変異部位はヘリカーゼドメインを含む WRN 遺伝子の様々な部位に存在しているが、Werner 症候群患者の症状（表現形質）はほぼ均一とされる。変異の部位・種類と症状に明らかな対応がないことから、本症候群は 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、これらの変異を持った遺伝子の蛋白産物が C 末端部分の核移行シグナルを欠失することによると説明されている。現在、千葉大学医学部附属病院を含む国内のいくつかの施設において、EDTA 採血による末梢血を用いたダイレクトシーケンシングや PCR 法に基づく遺伝子診断が可能である。臨床診断により本症候群が強く疑われる場合には、遺伝子検査の実施が推奨される。

### 4) 診断の手順

今回の調査では Werner 症候群と確定された患者 196 症例について各徴候の陽性率を検討したが、その一方、本症候群でない一般人口における各徴候の陽性/陰性率は調べられていない。このため、それぞれの徴候の感度や特異度を算出することはできなかった。したがって、これまでの研究成績と Werner 症候群の診療に携わってきた研究班員の経験に基づき、①主要徴候の全てもしくは 3 つ以上の主要徴候に加えて遺伝子変異を認めるもの

を「確定例」、②主要徴候の 1, 2 に加え、主要徴候やその他の徴候から 2 つ以上を認めるものを「疑い例」と定めた。さらに、これまでの診療経験および文献的考察から、Werner 症候群には、通常、知能低下を認めないと考えられたため、認知機能については年齢相応であることが多いことを付記として記載した。

## 合併症とその治療法

Werner 症候群は、その根治療法が未確立のため、現時点での治療は、合併症に対する対症療法が主体となる。主な合併症は、糖尿病や脂質異常症とこれらにより促進される動脈硬化症、四肢の皮膚潰瘍、そして悪性腫瘍である。本症候群は患者数が少ないため、治療法や治療薬に関するランダム化比較試験はこれまで実施されておらず、いわゆる“エビデンスレベルの高い”治療方法は確立していない。そのような状況の中、今回のガイドラインでは、基礎研究、臨床研究の成績や症例報告を収集し、これらの合併症について、その特徴および有効性が高いと考えられる治療法を紹介している。以下にその抜粋を示す。

### 1) 糖・脂質代謝異常

Werner 症候群は耐糖能障害を合併しやすく、40～70% の症例が 35～40 歳までの間にインスリン抵抗性の糖尿病を発症すると報告されている<sup>6)29)～31)</sup>。その機序は未だ明らかでないが、インスリン受容体のリン酸化には異常を認めず、受容体以降の問題が示唆されている<sup>32)～34)</sup>。本症候群は内臓脂肪の蓄積を伴いやすく、血中 TNF $\alpha$  の高値やアディポネクチンの低値を示すことがインスリン抵抗性の成因に関わると考えられる<sup>35)36)</sup>。強いインスリン抵抗性ゆえに、高用量のインスリンを用いても十分な血糖コントロールの得られない場合が多い<sup>37)</sup>。一方、チアゾリジン誘導体が血糖、脂質、アディポサイトカインの改善に有効であることが多数報告されている<sup>36)38)～41)</sup>。また、チアゾリジン誘導体で効果不十分な症例に対するピグアナイド薬<sup>42)</sup>や DPPIV 阻害薬<sup>43)</sup>の有効性、特に後者においては高グルカゴン血症の是正をもたらす<sup>46)</sup>ことが報告されている。

Werner 症候群は、高頻度の高 LDL コレステロール (LDLC) 血症や高トリグリセライド (TG) 血症、そして脂肪肝を合併する<sup>47)～54)</sup>。粥状動脈硬化性疾患を合併しやすいほか、足部に皮膚潰瘍を好発し、運動療法を実施しにくいことなどから、コントロール不十分な場合には、脂質低下薬の使用が推奨される。高 LDLC 血症を伴う症例の場合には、Werner 症候群でない患者の場合と同様にスタチンが第一選択となる。

## 2) 動脈硬化症

Werner 症候群は、早発性動脈硬化をきたしやすいことがかねてから報告され、特に冠動脈疾患は、悪性腫瘍と並んで本症候群の二大死因に数えられている<sup>55)</sup>。185症例を対象とした検討では、中でも冠動脈疾患 (10.3%) と閉塞性動脈硬化症 (17.3%) の頻度が高く、脳梗塞は 2.7% にとどまった<sup>56)</sup>。これら動脈硬化性疾患の有無により患者を 2 群に分け、 $\chi^2$  検定を行ったところ、糖尿病、高血圧、脂質異常症とそれぞれ有意な相関を認めたことから、動脈硬化の予防には、これら危険因子の包括的管理が重要と考えられる。

## 3) 悪性腫瘍

Werner 症候群の死因の第一位であり、6~26% の症例に合併が報告されている<sup>2)</sup><sup>67)</sup>。一般人口では、悪性腫瘍の内訳として、上皮性 (癌) と非上皮性 (肉腫) の割合が 10:1 であるのに対し、本症候群では 1:1.9 と、非上皮性腫瘍の割合が圧倒的に多い。非上皮性腫瘍としては、悪性黒色腫、悪性線維性組織球腫、骨髄異形成症候群、骨肉腫、骨軟骨肉腫、平滑筋肉腫などを合併しやすい。また、非上皮性良性腫瘍として、髄膜腫も高頻度に合併する。癌の中では甲状腺癌が多く、一般集団とは異なり、濾胞腺癌が乳頭腺癌より合併しやすい<sup>58)</sup>。一人の患者に複数種類の悪性腫瘍が合併する多重がん (重複腫瘍) 認めることも少なくない<sup>59)</sup>。Werner 症候群の診療にあたっては、これらの特徴的な悪性腫瘍を念頭に置き、早期発見に努めることが肝要である<sup>60)</sup>。四肢末梢と異なり、体幹部の皮膚や軟部組織の創傷治癒能力は健常者と変わらないため、早期に発見された腫瘍は根治的外科手術の適応となり、患者の生命予後向上に貢献すると考えられる<sup>61)</sup>。

## 4) 皮膚潰瘍の治療と感染管理

Werner 症候群は、四肢に難治性の皮膚潰瘍を好発する。潰瘍形成には、結合組織成分の代謝異常、体幹に比して細く痩せている四肢末梢への過重負荷が大きいこと、外反母趾や扁平足などの足関節変形、足底の限局性角化病変や皮下石灰化による皮膚結合組織への物理的圧迫、皮下脂肪組織の減少、皮膚線維芽細胞の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など様々な要因が関与する<sup>62)</sup>。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見られる<sup>63)</sup>。本症候群の患者は、足部に鶏眼や胼胝腫を形成しやすく、これらや外傷を契機に潰瘍を生じることが多い。潰瘍の好発部位は、皮膚が萎縮し皮下脂肪組織も減少しているため、潰瘍を形成すると、容易に腱や骨の突出を生じる。

本症候群の皮膚潰瘍は難治性だが、保存的治療を主としながら、必要に応じて外科的治療を併用する。保存的治療の基本は、治癒を妨げている原因の除去 (外科的および化学的デブリードマンの実施) と治癒過程を促進する外用薬の使用であり、肉芽が形成されたのちは、被覆材を用いて創部の湿潤環境を保持することも有用である<sup>64)</sup>。

大きな潰瘍や骨の露出したもの、関節可動域制限の強い潰瘍に対しては、外科的治療を考慮する<sup>65)~67)</sup>。Werner 症候群では、潰瘍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、皮弁を用いた再建が必要となる。腱の石灰化を伴う場合には適宜切除の上、再建を実施する。潰瘍が存在する関節の周囲、末梢側、中枢側いずれかの組織を皮弁として用いるが、本症候群では四肢の末梢ほど皮膚および皮下脂肪組織の萎縮が顕著となるため、通常は踵部や足関節部に比べてより良好なようである<sup>68)~74)</sup>。

皮膚に形成された潰瘍はしばしば感染を伴う。グラム陽性球菌によるものが最も多く、中でも黄色ブドウ球菌や溶連菌は重要である<sup>75)76)</sup>。入院患者や抗菌薬使用患者では、MRSA による感染のリスクも高い。また、長期化、慢性化した場合は、腸内細菌、緑膿菌などのグラム陰性桿菌や嫌気性菌による感染も生じる。感染病巣からは、しばしば皮膚の常在菌を含む種々の細菌が分離されるが、実際の起炎菌は限られている。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る<sup>77)</sup>。全身的な感染症状がある場合は血液培養も推奨される。すべての潰瘍に対して抗菌薬の投与が必要なのではなく、熱感、発赤、腫脹、硬結、疼痛などの臨床症状や血液検査結果を参考に適応を決定する。培養結果に基づく抗菌薬投与を原則とするが、結果を待たずに治療を開始する場合、一般的には組織への移行が良好で、グラム陽性球菌を標的とした抗菌薬を選択する<sup>78)</sup>。

なお、どのような手法を用いるにせよ、皮膚潰瘍の治療にあたっては、糖尿病管理を含む全身状態の改善は重要である。

## 5) 骨粗鬆症

過去の報告によると、Werner 症候群の患者はその約 40% に骨粗鬆症を合併する<sup>79)</sup>。一般に、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、本症候群では四肢末端、特に下肢において重症となりやすい<sup>80)</sup>。これは、下肢の皮膚硬化に伴う関節拘縮や足部の潰瘍病変のため、下腿骨が廃用性ならびに炎症性変化を受けやすいことと関連があるかも知れない。治療について

ては、本症候群に特化したエビデンスが集積していないため、通常の骨粗鬆症の診療ガイドラインに従って行うことが妥当と考えられる<sup>81)</sup>。なお、本症候群に合併した有痛性軟部組織石灰化に対し、第一世代ビスフォスフォネート製剤であるエチドロネートが有効だったとの報告もある<sup>82)</sup>。一方、本症候群では、骨形成の抑制が骨粗鬆症の成因として重要との報告もあり、副甲状腺ホルモン (PTH) 製剤の有効性が示唆される。しかし、本症では元々肉腫の合併頻度が高いことを考えると、PTH 製剤の使用にあたっては骨肉腫の発生に十分に注意を払う必要がある。

### 患者サポート体制

Werner 症候群は、「早老症」という名称や希少疾患であり社会への正しい情報の供給が十分でなかったことなどから、患者とその家族が必要以上の不安や悩みを抱えることが少なくなかった。そこで、2010年に「Werner 症候群患者家族の会」を発足、全国に散在する患者が連絡を取り合い、症状や医療、生活支援等に関する情報交換を行うとともに年2回の総会を全国各地で開催している (<http://www.justmystage.com/home/8nkazoku/>)。また、事務局を通じ、行政への働きかけ、福祉サービス利用などに関する相談や助言、行政・民間の支援窓口の紹介などを行っている。千葉大学とも密な連携を取り、大学の研究者が最新の医療・研究知識を患者へ提供するとともに、患者からのニーズを研究へと反映させる取り組みにもつながっている。

本症候群は、早発性の性腺機能低下も合併することが知られるが、20~30歳代で結婚した場合など子供をもうけている症例は少なくない。そして、遺伝性疾患である以上、結婚や出産を考えた場合に、子供の発症の可能性など患者や家族に共通する不安材料がある。WRN 遺伝子変異をヘテロ接合体として保有する頻度が100人に一人とした場合、常染色体劣性遺伝病である本疾患を患者が発症する確率は1/200、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。不安をもつ患者や家族に対しては、このように理論的かつ具体的に分かりやすく説明することが必要であり、遺伝子カウンセリングの重要性が高い<sup>83)</sup>。そこで、本ガイドラインにおいてもその解説がなされている。

### 終わりに

Werner 症候群の診療ガイドラインの概要を紹介した。平成24年度より、我が国では特定疾患の見直しとともに難病対策の法制化の準備が進んでいる。その結果、仮に Werner 症候群が新たに特定疾患として認められることになった場合、本ガイドラインは日常診療における診断と治療の手引きとして活用されることが期待される。現在、我々は、Werner 症候群に加え、小児期発症の早老症として知られる Hutchinson-Gilford Progeria 症候群の全国調査も開始した。いずれ、これらの早老症の包含した「早老症診療ガイドライン」の作成も検討されるべきであろう。近年、Werner 症候群患者の寿命の延長が指摘されている<sup>84)85)</sup>。その理由として、本論文でも述べてきた各種治療法の進歩の関与が示唆されるが<sup>84)</sup>、一方で関連性が低いとの解釈もあり<sup>84)</sup>、詳細は明らかでない。しかし、的確に早期診断を行い、その時代に行い得る最善の治療を実施することは医師としての使命であり、今後もエビデンスの創出、収集と統合に務め、より良いガイドラインを目指して改訂を図っていきたい。

### 謝辞

本総説で紹介した Werner 症候群の診療ガイドライン作成は、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遂行された。作業にあたり、多大なご尽力を賜った分担研究者 五十嵐雅彦先生、葛谷雅文先生、嶋本顕先生、田中康仁先生、三木哲郎先生、森聖二郎先生、吉本信也先生、研究協力者の先生方、千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学講座のメンバー、様々な面でご指導を頂いた千葉大学長 齋藤康先生、そして、患者・家族会の皆様に深謝する。

参考 表1 Diagnostic Criteria from International Registry of Werner Syndrome (文献16より引用)

Cardinal signs and symptoms (onset over 10 years old)
1. Cataracts (bilateral)
2. Characteristic 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 symptoms before adolescence (except stature, since current data on pre-Adolescent growth patterns are inadequate).

参考 表2 ウェルナー症候群の診断の手引き  
(厚生科学研究尾形班, 文献2より引用)

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 <sup>注1)</sup>
4. 骨の変形などの異常 <sup>注2)</sup>
5. 糖同化障害 <sup>注3)</sup>
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 <sup>注4)</sup>
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, 特に扁平足が多い.
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) を高頻度で認める.
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.

## 文 献

- 1) Matsumoto T, Imamura O, Yamabe Y, Kuromitsu J, Tokutake Y, Shimamoto A, et al: Mutation and haplotype analyses of the Werner's syndrome gene based on its genomic structure: genetic epidemiology in the Japanese population. Hum Gent 1997; 100: 123-130.
- 2) 厚生省特定疾患ホルモン受容体機構異常調査研究班: 昭和59年度総括研究事業報告書 (尾形悦郎班長).
- 3) Yu CE, Oshima J, Fu YH, Wijsman EM, Hisama F, Alisch R, et al: Positional cloning of the Werner's syndrome gene. Science 1966; 272: 258-262.
- 4) ウェルナー症候群の診断・診療ガイドライン 2012年版. [www.m.chiba-u.jp/class/clin-cellbiol/werner/index.html](http://www.m.chiba-u.jp/class/clin-cellbiol/werner/index.html)
- 5) Werner C.W.O. Uber Katarakt in Verbindung mit Sclerodermie. Inaug. Dissert. Kiel. 1904.
- 6) Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, Motulsky AG: 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.
- 7) Goto M, Rubenstein M, Weber J, Woods K, Drayna D: Genetic linkage of Werner's syndrome to five markers on chromosome 8. Nature 1992; 355: 735-738.
- 8) Goto M, Miller R, Ishikawa Y, Sugano H: Excess of rare cancers in Werner syndrome (adult progeria). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5: 239-246.
- 9) Satoh M, Imai M, Sugimoto M, Goto M, Furuichi Y:

- Prevalence of Werner's syndrome heterozygotes in Japan. *Lancet* 1999; 353: 1766.
- 10) Goto M, Imamura O, Kuromitsu J, Matsumoto T, Yamabe Y, Tokutake Y, et al.: Analysis of helicase gene mutations in Japanese Werner's syndrome patients. *Hum Genet* 1997; 99: 191-193.
  - 11) Martin GM, Sprague CA, Epstein CJ: Replicative lifespan of cultivated human cells. Effects of donor's age, tissue, and genotype. *Lab Invest* 1970; 23: 86-92.
  - 12) Tokunaga M, Futami T, Wakamatsu E, Endo M, Yosizawa Z: Werner's syndrome as hyaluronuria. *Clin Chim Acta* 1975; 62: 89-96.
  - 13) Tanabe M, Goto M: Elevation of serum hyaluronan level in Werner's syndrome. *Gerontology* 2001; 47: 77-81.
  - 14) Kanzaki T, Murano S, Morisaki N, Saito Y, Yoshida S, Wada M: Increased plasma fibronectin in Werner syndrome. *Lancet* 1992; 339: 1244.
  - 15) Goto M: Inflammaging (inflammation + aging): A driving force for human aging based on an evolutionarily antagonistic pleiotropy theory? *BioScience Trends* 2008; 2: 218-230.
  - 16) ワシントン大学病理学教室作成による Werner 症候群国際登録ホームページ <http://www.pathology.washington.edu/research/werner/registry/diagnostic.html>
  - 17) Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, Yoshimoto S, Shimamoto A, Igarashi M, et al.: Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13 (2): 475-481.
  - 18) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 Werner 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.
  - 19) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 Werner 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.
  - 20) 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.
  - 21) Gaetani SA, Ferraris AM, D'Agosta A: Case report 485: Werner syndrome. *Skeletal Radiol* 1988; 17: 298-301.
  - 22) Walton NP, Brammar TJ, Coleman NP: The musculoskeletal manifestations of Werner's syndrome. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82: 885-888.
  - 23) Courville XF, Coe MP, Hecht PJ: Current concepts review: noninsertional Achilles tendinopathy. *Foot Ankle Int* 2009; 30: 1132-1142.
  - 24) Irwin TA: Current concepts review: insertional achilles tendinopathy. *Foot Ankle Int* 2010; 31: 933-939.
  - 25) Kraus R, Stahl JP, Meyer C, Pavlidis T, Alt V, Horas U, et al.: Frequency and effects of intratendinous and peritendinous calcifications after open Achilles tendon repair. *Foot Ankle Int* 2004; 25: 827-832.
  - 26) Benjamin M, Rufai A, Ralphy JR: The mechanism of formation of bony spurs (enthesophytes) in the achilles tendon. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 576-583.
  - 27) Honjo S, Yokote K, Fujimoto M, Takemoto M, Kobayashi K, Maezawa Y, et al.: Clinical outcome and mechanism of soft tissue calcification in Werner syndrome. *Rejuvenation Res* 2008; 11: 809-819.
  - 28) Michishita E, McCord RA, Berber E, Kioi M, Padilla-Nash H, Damian M, et al.: SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. *Nature* 2008; 452: 492-496.
  - 29) Imura H, Nakao Y, Kuzuya H, Okamoto M, Okamoto M, Yamada K: Clinical, endocrine and metabolic aspects of the Werner syndrome compared with those of normal aging. *Adv Exp Med Biol* 1985; 190: 171-185.
  - 30) Goto M: Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. *Mech Ageing Dev* 1997; 98: 239-254.
  - 31) Huang S, Lee L, Hanson NB, Lenaerts C, Hoehn H, Poot M, et al.: The spectrum of WRN mutations in Werner syndrome patients. *Hum Mutat* 2006; 27: 558-567.
  - 32) Kakehi T, Kuzuya H, Yoshimasa Y, Yamada K, Okamoto M, Nishimura H, 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.
  - 33) Shima F, Ishida Y, Hotta K, Hagino H, Hozumi T, Shii 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.
  - 34) Kausch C, Hamann A, Uphues I, Niendorf A, Müller-Wieland D, Joost HG, 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.
  - 35) Mori S, Murano S, Yokote K, Takemoto M, Asaumi S, Take A, et al.: Enhanced intra-abdominal visceral fat accumulation in patients with Werner's syndrome. *Int J Obes* 2001; 25: 292-295.
  - 36) Yokote K, Hara K, Mori S, Kadowaki T, Saito Y, Goto M, et al.: Dysadipocytokinaemia in werner syndrome and its recovery by treatment with pioglitazone. *Diabetes Care* 2004; 27: 2562-2563.
  - 37) Field JB, Loube SD: Observations concerning the diabetes mellitus associated with Werner's syndrome. *Metabolism* 1960; 9: 118-124.
  - 38) Honjo S, Yokote K, Fujishiro T, Maezawa Y, Sato S, Koshizaka M, 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.
  - 39) Takino H, Okuno S, Uotani S, Yano M, Matsumoto K, Kawasaki E, et al.: Increased insulin responsiveness after CS-045 treatment in diabetes associated with Werner's syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 24: 167-172.
  - 40) Izumino K, Sakamaki H, Ishibashi M, Takino H, Yamasaki H, Yamaguchi Y, et al.: Troglitazone ameliorates insulin resistance in patients with Werner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2391-2395.
  - 41) Imano E, Kanda T, Kawamori R, Kajimoto Y, Yamasaki Y: Pioglitazone-reduced insulin resistance in patient with Werner syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1365.

- 42) Yokote K, Honjo S, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Mori S, et al: Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1582-1583.
- 43) Hattori S, Kasai M, Namatame T, Hattori Y, Kasai K: Pioglitazone treatment of insulin resistance in a patient with Werner's syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27: 3021-3022.
- 44) Yasuda H, Nagata M, Hara K, Moriyama H, Yokono K: Biguanide, but not thiazolidinedione, improved insulin resistance in Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 181-182.
- 45) Kitamoto T, Takemoto M, Fujimoto M, Ishikawa T, Onishi S, Okabe E, et al: Sitagliptin successfully ameliorates glycemic control in Werner syndrome with diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35 (12): e83.
- 46) Watanabe K, Kobayashi K, Takemoto M, Ishibashi R, Yamaga M, Kawamura H, et al: Sitagliptin improves postprandial hyperglycemia by inhibiting glucagon secretion in Werner syndrome with diabetes. *Diabetes Care* 2013, in press.
- 47) 横手幸太郎, 森聖二郎, 森崎信尋, 齋藤 康, 吉田 尚: Werner 症候群に合併する脂質代謝異常について. *日老医誌* 1989; 26: 455-461.
- 48) Kobayashi J, Murano S, Yokote K, Mori S, Matsunaga A, Sasaki J, 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.
- 49) Mori S, Yokote K, Morisaki N, Saito Y, Yoshida S: Inheritable abnormal lipoprotein metabolism in Werner's syndrome similar to familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 1990; 20: 137-142.
- 50) Mori S, Morisaki N, Saito Y, Yoshida S: Metabolism of acetylated low density lipoproteins by monocyte-derived macrophages from patients with Werner's syndrome. *Atherosclerosis* 1989; 9: 644-649.
- 51) Hirano K, Ikegami C, Zhang Z: Contribution of Cdc42 to cholesterol efflux in fibroblasts from Tangier disease and Werner syndrome. *Methods in Enzymology* 2008; 439: 159-169.
- 52) 森聖二郎, 森崎信尋, 村野俊一, 白井厚治, 齋藤 康, 吉田 尚: Werner 症候群に合併する肝機能異常について. *日老医誌* 1988; 25: 626-631.
- 53) Smith U, Digirolamo M, Blohme G, Kral JG, Tisell LE: Possible systemic metabolic effects of regional adiposity in a patient with Werner's syndrome. *Intern J Obesit* 1980; 4: 153-161.
- 54) Murata K, Nakashima H: Clinical and metabolic studies on Werner's syndrome. with special reference to disorders of lipid and liver function, In: *Werner's syndrome and human aging (Adv ExpMed Biol, 190)*, Salk D, Fujiwara Y, Martin GM (eds), Plenum Press, New York and London, 1985, p285-304.
- 55) Goto M: Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing. *Mech Ageing Dev* 1997; 98: 239-254.
- 56) Okabe E, Takemoto M, Ohnishi S, Ishikawa T, Ishibashi R, He P, et al: Incidence and characteristics of metabolic disorders and vascular complications in individuals with Werner syndrome in Japan. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 997-998.
- 57) 後藤 眞, 石川雄一: Werner 症候群. *日本臨床* 2000; 58 (7): 1490-1495.
- 58) Ishikawa Y, Sugano H, Matsumoto T, Furuichi Y, Miller RW, Goto M: Unusual features of thyroid carcinomas in Japanese with Werner syndrome and possible genotype-phenotype relationship. *Cancer* 1999; 85: 1345-1352.
- 59) Tsuchiya H, Tomita K, Ohno M, Inaoki M, Kawashima A: Werner's syndrome combined with quintuplicate malignant tumors: a case report and review of literature date. *Jpn J Clin Oncol* 1991; 23: 135-142.
- 60) Onishi S, Takemoto M, Ishikawa T, Okabe E, Ishibashi R, He P, et al: Japanese diabetic patients with Werner syndrome exhibit high incidence of cancer. *Acta Diabetol* 2012; 49 Suppl 1: S259-260.
- 61) Onishi S, Fujimoto M, Oide T, Nakatani Y, Tsurutani Y, Koshizaka M, et al: Primary lung cancer associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10: 319-323.
- 62) 伴野朋裕: Werner 症候群. *皮膚臨床* 2000; 42(10)特: 40: 1512-1513.
- 63) 後藤 眞: Werner 症候群. *皮膚臨床* 1997; 39 (7) 特: 37: 1095-1102.
- 64) 井上雄二, 長谷川稔, 前川武雄, レパヴァーアンドレ, 浅野善英, 安部正敏ほか: 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.
- 65) 沼田 剛, 船坂陽子, 永井 宏, 高島 務, 市橋正光: 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.
- 66) 寺師浩人, 石井義輝, 村上 勇, 波多野豊, 山口都美子, 新海 法: 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.
- 67) 田井野仁, 矢島弘嗣, 辰巳英章, 小島康宣, 高倉義典: 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 2002; 45: 1005-1006.
- 68) 井上高志, 長沢謙次, 西須 孝, 守屋秀繁, 森聖二郎, 佐藤千鶴ほか: 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.
- 69) 杉本信幸, 寺山和雄, 藤岡文夫, 前田敏明: 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.
- 70) 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.
- 71) 北裏清剛, 寺尾賢秀, 谷口泰徳, 山本泰生, 松浦伸一, 玉置哲也: 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.
- 72) 大嶋茂樹, 加藤博之, 三浪明男, 末永直樹, 岩崎倫政, 田崎悌史: 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.
- 73) Salinas Velasco VM, Herrero Fernandez F, García-Morato V, Alonso Martinez S: Coverage of elbow ulcers in a patient with Werner's syndrome. *Ann Plast Surg* 1995; 35 (4): 423-428.
- 74) 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.
- 75) 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.
- 76) Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG: Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 885-910.
- 77) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, 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.
- 78) Reeves DS, Wilkinson PJ: The pharmacokinetics of trimethoprim and trimethoprim/sulphonamide combinations, including penetration into body tissues. *Infection* 1979; 7 Suppl 4: S330-341.
- 79) 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.
- 80) 森聖二郎: Werner 症候群に合併する骨粗鬆症の臨床的特徴に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患研究事業「Werner 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 (横手幸太郎編), 2010, p9-12.
- 81) 折茂 肇, 林 泰史, 福永仁夫, 曾根照喜, 藤原佐枝子, 白木正孝ほか: 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年骨粗鬆症治療の目的と薬物治療開始基準. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版 (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), ライフサイエンス出版, 2006, p50-53.
- 82) Honjo S, Yokote K, Takada A, Maezawa Y, Kobayashi K, Sonezaki K, et al: Etidronate ameliorates painful soft-tissue calcification in Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53 (11): 2038-2039.
- 83) 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. チーム医療のための遺伝カウンセリング入門 (野村文夫, 羽田 明編), 中外医学社, 東京, 2007, p1-13.
- 84) Yokote K, Saito Y: Extension of life span in patients with Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1770-1771.
- 85) Goto M, Matsuura M: Secular trends towards delayed onsets of pathologies and prolonged longevity in Japanese patients with Werner syndrome. *BioScience Trends* 2008; 2: 81-87.

## Guidelines for the diagnosis and treatment of Werner syndrome

Koutaro Yokote and Minoru Takemoto

### Abstract

Werner syndrome (WS) is an autosomal recessive progeroid disorder caused by mutations in the WRN gene which encodes a RecQ type DNA helicase. Various premature aging phenotypes occur after adolescence, and affected patients are reported to die in their 40s primarily due to coronary artery disease and non-epithelial malignant neoplasms. On the other hand, the lifespan of WS patients appears to have recently increased.

The Japanese guide lines for the diagnosis of WS were first published in 1984 without any subsequent further revision. Therefore, a nation-wide epidemiological study was conducted in Japan to establish new and clinically useful diagnostic criteria and treatment guidelines for WS. The revised diagnostic criteria consist of three components: 1) cardinal signs and symptoms, 2) other signs and symptoms, and 3) genetic testing. The cardinal signs include progeroid changes in the hair, cataracts, changes in the skin and/or intractable skin ulcers, soft tissue calcification, a bird-like face and an abnormal voice. Among these signs, soft tissue calcification, characterized by Achilles tendon calcification of the "segment type," is highly specific for WS and can be easily identified on plain radiographs.

Due to the of rarity of WS, therapeutic evidence has not been established. In the present treatment guidelines, the characteristics of and treatment recommendations for major complications of WS, e.g. diabetes, dyslipidemia, atherosclerotic vascular diseases, skin ulcers and malignant neoplasms, are described according to recent reports from basic and clinical research. Moreover, the guidelines introduce the topic of "patient and family associations WS," which was recently established in Japan, and provide a concise review of genetic counseling to support WS patients. We hope that these treatment guidelines will enable clinicians to make an accurate diagnosis of WS at an earlier stage of the disease and administer effective treatment, thereby resulting in a better prognosis.

**Key words:** *Werner syndrome, Progeroid syndrome, Diagnostic criteria, Achilles tendon calcification, Treatment* (Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2013; 50: 417-427)

Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Chiba University Hospital

Department of Clinical Cell Biology and Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine