

## 症例報告

### Werner症候群の1例

浜松赤十字病院 内科

小川健夫, 早川正勝, 斎藤希人, 小田切圭一, 間遠文貴, 永橋正一,

岡宮 裕, 三上 直, 俵原 敬, 井上富夫, 亀井 康, 杉原達男

浜松赤十字病院 皮膚科

小出まさよ

#### 要 旨

我々は、稀少疾患である Werner 症候群の1例を経験したので報告する。症例は39歳女性。当初皮膚科にて年齢不相応な白髪、皮膚硬化や特徴的な鳥様顔貌より Werner 症候群が疑われた。その後、血液検査にて血糖と脂質の異常高値を認め、精査・加療目的にて当科へ入院となった。糖尿病、高脂血症とも食事療法および薬物療法にてコントロール良好となった。血清の遺伝子学的検索にて第8染色体短腕に存在する原因遺伝子（DNA ヘリカーゼ）の変異を認め、Werner 症候群と確定診断した。

#### Key words

Werner 症候群, DNA ヘリカーゼ, 糖尿病, 高脂血症

#### 緒 言

Werner 症候群は、第8染色体短腕に位置し、DNA ヘリカーゼをコードする遺伝子の変異によって発症する常染色体劣性の遺伝病である。本症候群は別名早老症候群と言われているように、成長遅延・白髪・皮膚硬化・白内障・糖尿病・高脂血症・骨粗鬆症・動脈硬化・悪性腫瘍などの多彩な早期加齢徴候を、20歳前後から時間的に極めて規則正しく発症する。本症候群と診断されるのは平均38歳であり、死亡年齢は平均47歳である。

今回我々は、皮膚症状を契機に発見され、遺伝子学的検索により Werner 症候群と確定診断し得た1例を経験したので報告する。

#### 症 例

症 例：39歳女性

主 訴：高血糖、高脂血症

現病歴：20歳代前半より白髪となり、毛染めを常用していた。30歳頃より皮膚硬化と両側足関節拘縮を自覚していた。平成12年5月に両足底鶏眼に

て当院皮膚科を受診した際に、鳥様顔貌などより Werner 症候群が疑われた。血液検査にて血糖および脂質の異常高値を認め、同年7月18日に精査・加療目的で当科へ入院となった。

既往歴：両足外反母趾、生理不順あり

家族歴：母が46歳で突然死（心不全）

両親は血族結婚ではない

入院時現症：身長155cm、体重36kg、血圧122/70mmHg、脈拍70/分、体温36.3℃、鳥様顔貌（図1）、白髪、皮膚の硬化と萎縮、両足関節の拘縮を認めた（図2）。その他の身体学的異常所見は認めなかった。なお眼科依頼にて両眼白内障を認めた。入院時検査所見（表1）：血糖とHbA1cの高値を認め、糖尿病と診断した。なおIRIとCPRは高値を示し、インスリンの過分泌を認めた。またTC、TG、LDL、VLDLの高値を認め、IIb型の高脂血症と診断した。なおCA19-9の軽度高値と便潜血陽性も認めた。

胸腹部X線では異常を認めず、心電図では非特異的ST-T変化を認めた。

腹部エコー及びCT：脂肪肝

甲状腺エコー：異常所見なし

心エコー：異常所見なし

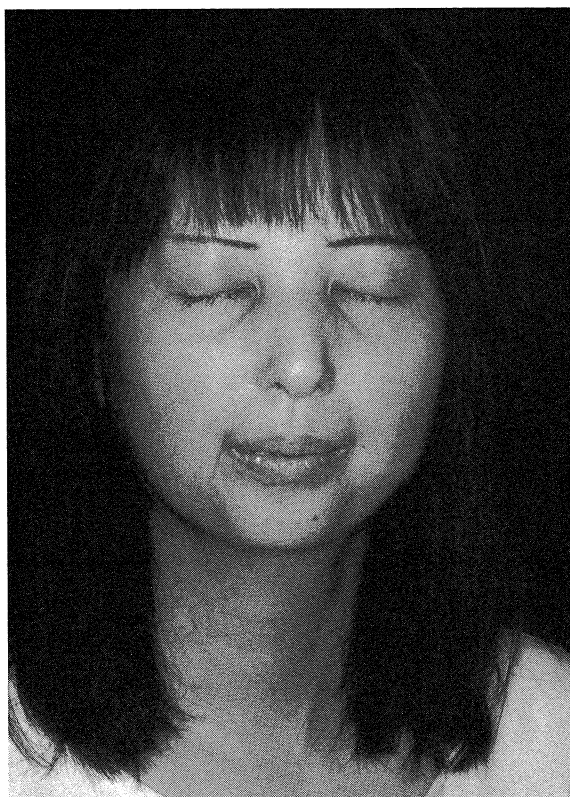


図1 身体所見：特徴的な鳥様顔貌を認めた。



図2 身体所見：両足関節の拘縮を認めた。

負荷 T1心筋シンチ：虚血の所見なし  
大腸内視鏡検査：S状結腸に憩室あり  
入院後経過：著明な高脂血症に対して、プラバスタチン10mgを開始した。また糖尿病に対しては、まず食事療法（1200kcal 制限）とインスリンスライディングスケールにて経過をみた。その後も血糖コントロールが不十分なため、グリクラジド20mgとボグリボース0.9mgを開始した。途中一過性の肝機能障害を来したが自然に改善し、以後は血

表1 入院時検査所見

(血算)		(内分泌)	
WBC	8660/ $\mu$ l	IRI	20 $\mu$ U/ml
RBC	458 万/ $\mu$ l	CPR	4.4ng/ml
Hb	12.9g/dl	TSH	4.0 $\mu$ U/ml
Hct	40.0%	fT3	2.79pg/ml
Plt	32.9 万/ $\mu$ l	fT4	0.81ng/dl
(生化)		抗 GAD 抗体	(-)
GOT	21IU/l	プロゲステロン	0.4ng/ml
GPT	37IU/l	エストラジオール	10.0pg/ml
LDH	323IU/l	テストステロン	35.1ng/dl
ALP	193IU/l	サイログロブリン	26ng/ml
$\gamma$ -GTP	110IU/l	カルシトニン	21pg/ml
BUN	15.8mg/dl	ヒアルロン酸	16ng/ml
CRE	0.6mg/dl	(免疫)	
TC	374mg/dl	抗核抗体	(-)
TG	1176mg/dl	IgG	1480mg/dl
HDL-C	51mg/dl	IgA	461mg/dl
GLU	151mg/dl	IgM	157mg/dl
HbA1c	10.8%	CEA	1.0ng/ml
CRP	0.1mg/dl	CA125	12U/ml
Lp(a)	22mg/dl	CA19-9	70U/ml
LDL	788mg/dl	(検便)	
VLDL	416mg/dl	潜血	(+)

表2 血糖・脂質の変化

	7/18	8/15	9/13	10/11
血糖(mg/dl)	151	133	165	150
HbA1c(%)	10.8	8.5	6.6	6.6
総コレステロール(mg/dl)	374	165		236
トリグリセリド(mg/dl)	1176	174		391
HDL-C(mg/dl)	51	31		47

糖・脂質ともコントロール良好となったため、本人及び家族へ Werner 症候群の可能性が極めて高いことを説明した上で、平成12年8月16日に退院となった。なお入院中の全身検索にて、悪性腫瘍や虚血性心疾患の存在は否定的であった。

その後の外来での血糖コントロールは良好であり、同年9月よりグリクラジドとボグリボースを中止してピオグリタゾン30mgのみとしている。一方脂質のコントロールは不良なため、同年10月よりプラバスタチン20mgへ増量している（表2）。

後日入院中の血清を用いて遺伝子学的検索を施行した。Werner 症候群遺伝子のN及びC末端に対するモノクローナル抗体（8H3及び4H12）を用いて、患者の遺伝子産物を正常対照者と比較して、変異の有無をウエスタンブロット法により検索した。その結果、正常なWernerヘリカーゼ蛋白の産生が認められず、Werner 症候群であることが確定した。ただし変異のタイプは日本人に

頻度の高い3タイプ(変異1, 4, 6の3タイプで85%を占める)ではなかった(図3, 4参考).

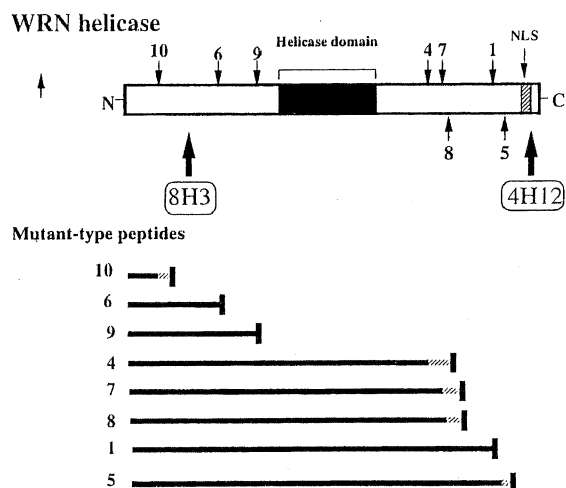


図3 Werner症候群遺伝子: 8H3および4H12は, Werner症候群遺伝子のNおよびC末端に対するモノクローナル抗体である. 番号付の矢印は遺伝子の変異部位を表す. 予測される変異遺伝子産物は, 変異型ペプチドとして示した.

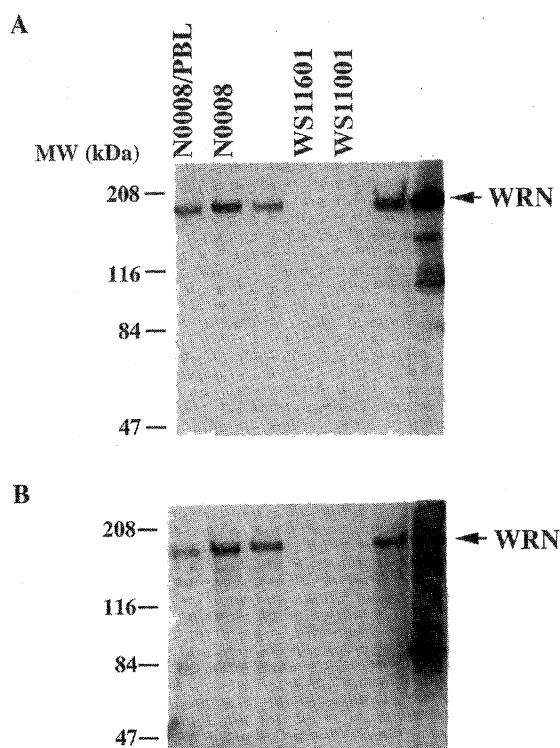


図4 ウェスタンブロット法: 健常人(N0008)およびWerner症候群様の症状を呈した患者(WS11601, WS11001)を各々4H12(A)と8H3(B)で染めた結果を示した. 患者ではいずれも正常なWernerヘリカーゼ蛋白の産生を認めなかった.

## 考 察

1904年, Werner は老人様顔貌, 低身長, 若年性白内障, 四肢の強皮症様変化, 早発閉経を主症状とする4例の同胞患者について, 「強皮症を伴った白内障」という主題で最初に報告した. 1934年に Oppenheimer と Kugel は骨粗鬆症, 組織へのカルシウム沈着, 糖尿病, 性器発育不全などの特徴を追加し, これらの特徴を有する疾患を Werner 症候群と呼ぶことを提唱した. 以後これまでに世界中で1200例ほど, 日本ではその70%に相当する850例ほどが確認されている. 遺伝形式は, 同胞発生例や家系図などの詳細な検討から, 常染色体劣性遺伝によることが確立され, 70%程の患者の両親は血族結婚である<sup>1)</sup>. ちなみに本症例は血族結婚ではなかった.

Werner 症候群はヒト老化の代表的なモデル疾患とされているように, 驚くべき多彩な生活習慣病が20歳前後から, 時間的に極めて規則正しく発症する(図5). その臨床症状の規則正しい出現

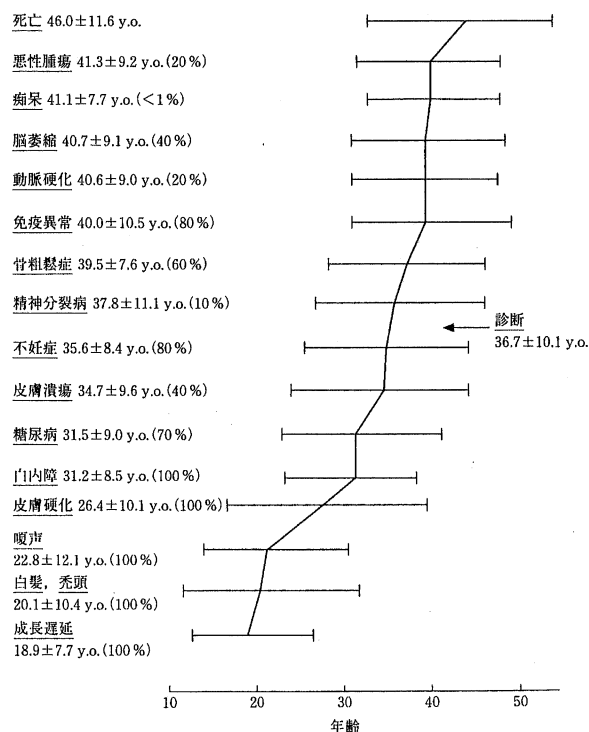


図5 Werner 症候群の加齢とともに出現する臨床症状

は、ちょうど胎児や子供の成長発育の過程が、遺伝子によって見事に時間的に統制されているように、思春期以降様々な老人様の徴候が通常のほぼ倍のスピードで、ある規則性をもって出現してくる<sup>2)</sup>。

患者は加齢と共に、特徴的な顔貌（白髪、禿頭、尖った鼻、顔に張り付いたような耳、薄い口唇により全体的には鳥様顔貌）と体型（低身長・低体重で、躯幹はやや太り気味で四肢が異常に細い Cushing 症候群類似の体型）を示し、35歳頃までに診断が容易となる。本症例は全体に細身で明らかな低身長を認めなかったが、特徴的な鳥様顔貌を呈したことが診断の契機となった。

80%の患者で高インスリン血症を伴う2型糖尿病、高トリグリセリド血症を伴うⅡbかⅣ型の高脂血症、高尿酸血症、不妊症などの内分泌代謝障害が出現する。骨粗鬆症は閉経の有無とは無関係に発症し、アキレス腱部の皮下の石灰沈着も特異的である。本症例では血中 IRI 及び CPR は高値であり、糖尿病の原因としてインスリン分泌不全よりもインスリン抵抗性が考えられた。また高脂血症のタイプは、リポ蛋白分画にて LDL と VLDL の高値を認め、Ⅱb型と考えられた。

免疫系の変化では、多彩な自己抗体（抗核抗体、抗 DNA 抗体など）や NK 活性の低下が高頻度に見られるが、本症例では認めなかった。動脈硬化に由来する心筋梗塞、脳梗塞、腎硬化症は悪性腫瘍と共に Werner 症候群の2大死因である。悪性腫瘍は間葉系由来の肉腫が圧倒的に多いが、特に日本人では甲状腺癌と悪性黒色腫が目立つ。平均死亡年齢は47歳である。本症例でも予後に直結する虚血性心疾患と悪性腫瘍の検索を行ったが、前者に関しては心エコー及び負荷 T1 心筋シンチにて異常所見を認めず、後者に関しては甲状腺・皮膚・胸腹部・消化管に悪性を疑わせる所見はなかった。ただし CA19-9 の軽度高値を認めており、今後のフォローアップが必要である。

Werner 症候群の原因遺伝子は、第8染色体短腕（8P12）に位置する ReqQ 型 DNA ヘリカーゼであることが最近判明した<sup>3) 4)</sup>。Werner 症候群遺伝子の変異はこれまでに19種類見つかっており、

その内代表的なものは図3のような分布を示す。ヘリカーゼは細胞分裂のあらゆる場面で活躍し、ATP の水解エネルギーを使い、二本鎖 RNA/DNA ポリヌクレオチドを一方向性に巻き戻し、一本鎖にする共通の作用を持っている。巻き戻す対象が DNA であるものを DNA ヘリカーゼと呼ぶ。Werner 症候群遺伝子がクローニングされた現在では疾患の定義は明確で、Werner 症候群遺伝子の2つの対立遺伝子に変異のある状態といえる。片側のみに変異のある heterozygote は、現在のところ全く無症状と考えられている。本症例ではウエスタンブロット法により、正常な Werner ヘリカーゼ蛋白の産生が認められず、Werner 症候群と確定診断した<sup>5)</sup>。

## 謝 辞

本症例において、血清遺伝子学的検索を施行して頂いた、都立大塚病院リウマチ膠原病科の後藤眞先生に深謝致します。

## 参考文献

- 1) Makoto G, Kiyooki T, Yoshihiko H, et al. Family analysis of Werner syndrome: a survey of 42 Japanese families with a review of the literature. Clin Genet 1981; 19: 8-15.
- 2) 後藤 眞. 遺伝性ヒト老化モデル: Werner 症候群. 医学のあゆみ 1999; 188: 81-84.
- 3) Makoto G, Mark R, James W, et al. Genetic linkage of Werner's syndrome to five markers on chromosome 8. Nature 1992; 355: 735-737.
- 4) Chang EY, Junko O, Ying HF, et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. Science 1996; 272: 258-262.
- 5) Makoto G, Yukako Y, Miwa S, et al. Immunological diagnosis of Werner syndrome by down-regulated and truncated gene products. Hum Genet 1999; 105: 301-307.