

ヌーナン症候群コンセンサスガイドライン

(2025 年度版)

【作成】

ヌーナン症候群のコンセンサスガイドライン作成委員会

厚生労働省難治性疾患政策研究事業(成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群
の診療水準向上を目指す調査研究)

日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業(ヌーナン症候群とその類縁疾患の実
態調査と機能的なエビデンスに基づいた診断基準・診療指針作成)

【協力】

一般社団法人 日本小児内分泌学会

日本小児遺伝学会

特定非営利活動法人 日本小児循環器学会

【対象疾患】

ヌーナン症候群: Noonan syndrome

【コンセンサスガイドラインの目的】

本診療ガイドラインは、ヌーナン症候群の診療に携わる医療従事者に最新のエビデンスに基づく標準的医療を提示し、診断・治療を支援するとともに、医療の均てん化に貢献し、ヌーナン症候群患者の QOL や予後のさらなる向上を目指すことを目的として作成された。本コンセンサス診療ガイドラインは医療従事者の診療方針を絶対的あるいは一律に拘束するものではない。実際の診療方針は、個々の患者の状態に応じて、適切に判断することが求められる。

【コンセンサスガイドラインの利用者】

1. ヌーナン症候群を診療する医療従事者
2. ヌーナン症候群患者およびその家族

【コンセンサスガイドライン作成の経緯】

1. Clinical question (CQ) および Question (Q) の決定

ガイドライン作成委員による討議により、NS の診断、合併症、治療、成人期に関して以下の 10 個の CQ および Q を決定した。CQ は、推奨の強さを付することが可能な臨床的疑問とし、それ以外の臨床的疑問は Q として扱った。

診断

CQ1: 診断のためには、どこまでの遺伝子を解析対象に含めるのが有用か？

Q2: 成人期の診断において評価すべき臨床症状は何か？

合併症

CQ3: どのような内分泌合併症の評価が小児期に推奨されるか？

CQ4: どのような循環器合併症の評価が小児期に推奨されるか？

CQ5: どのような合併症の評価が小児期に推奨されるか(内分泌・循環器合併症を除く)？

治療

CQ6: 低身長に対する GH 治療は有効か？

CQ7: GH 治療は腫瘍発生リスクを増加させるか？

CQ8: GH 治療は肥大型心筋症を悪化させうるか？

CQ9: パスウェイ阻害剤(MEK 阻害剤、mTOR 阻害剤)は効果があるか？

成人期・自然歴

Q10: 成人移行支援において、注意すべき成人期合併症は何か
(内分泌・循環器合併症を除く)？

2. システマティックレビュー

PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>)などの公共データベースを用いて関連論文を収集した(2024年3月末まで)。各CQ、Qを担当するガイドライン作成委員が論文要旨の一次スクリーニングを実施し、必要に応じてフルテキストで適格性を評価し、関連論文を収集した。各CQ毎のエビデンスは限定せず、ランダム化比較試験からケースシリーズまですべての研究を対象とした。エビデンスの質を評価した上で、ガイドライン作成委員会の全体会議で推敲し承認した。

3. 推奨文、推奨の強さ、エビデンスレベルの設定

各担当委員がCQ、Qに対する推奨文の草案を作成し、エビデンスレベルを設定した。その後、ガイドライン作成委員会の全体会議で内容を精査し、承認した。推奨の強さの決定に際しては、エビデンス総体の評価、利益と不利益のバランスなどを慎重に検討した。最終的にガイドライン作成委員の全員による投票により推奨の強さを決定した。エビデンスレベルと推奨の強さは、日本医療機能評価機構のMinds診療ガイドライン作成マニュアル2020およびGRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation)システムに準拠して設定した。ヌーナン症候群は希少疾患であり、十分なエビデンスを得ることが困難なCQが存在した。その場合は、ヌーナン症候群診療に精通した専門家集団における協議に基づくコンセンサスに基づき推奨を決定した。各推奨文の草案担当者は個別には記載せず、委員会全体で責任を持って作成した。利益相反(COI)については全委員が事前に開示し、委員の影響を最小化した。

本ガイドラインでは、推奨の強さ・エビデンスレベルを以下のように定義した。

<推奨の強さ>

強:“実施する”もしくは“実施しない”ことを推奨する

弱:“実施する”もしくは“実施しない”ことを提案する

<エビデンスレベル>

A(強):効果の推定値に強く確信がある

B(中):効果の推定値に中程度の確信がある

C(弱):効果の推定値に対する確信は限定的である

D(とても弱い):効果の推定値がほとんど確信できない

目次

| | |
|---|----|
| 【用語・略語一覧】..... | 5 |
| 【疾患概要】..... | 7 |
| 診断 | |
| CQ-1: 診断のためには、どこまでの遺伝子を解析対象に含めるのが有用か？ | 13 |
| Q-2: 成人期の診断において評価すべき臨床症状は何か？ | 16 |
| 合併症 | |
| CQ-3: どのような内分泌合併症の評価が小児期に推奨されるか？ | 18 |
| CQ-4: どのような循環器合併症の評価が小児期に推奨されるか？ | 21 |
| CQ-5: どのような合併症の評価が小児期に推奨されるか(内分泌合併症、循環器合併症を 除く)？ | 27 |
| 治療 | |
| CQ-6: 低身長に対し GH 治療は有効か？ | 31 |
| CQ-7: GH 治療は腫瘍発生リスクを増加させるか？ | 33 |
| CQ-8: GH 治療は肥大型心筋症を悪化させうるか？ | 36 |
| CQ-9: パスウェイ阻害剤(MEK 阻害剤、mTOR 阻害剤)は効果があるか？ | 38 |
| 成人期・自然歴 | |
| Q-10: 成人移行支援において、注意すべき成人期合併症は何か(内分泌・循環器合併症 を除く)？ | 41 |
| 【作成委員】【協力医師】..... | 43 |
| 【作成委員の利益相反】..... | 44 |
| 【作成のための資金源】..... | 45 |
| 【外部評価】..... | 45 |
| 【改訂の時期】..... | 46 |

【用語・略号】

GH: 成長ホルモン (growth hormone)

MRI: 磁気共鳴画像診断 (magnetic resonance imaging)

SD: 標準偏差 (standard deviation)

CFC 症候群: cardio-facio-cutaneous syndrome

IQ: 知能指数 (intelligence quotient)

ADHD: 注意欠如・多動症 (attention-deficit/hyperactivity disorder)

PT: プロトロンビン時間 (prothrombin time)

APTT: 活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time)

BMI: body mass index

【用語解説】

| 用語 | 解説 |
|----------------------|---|
| RAS/MAPK シグナル経路 | RAS/MAPK シグナル経路は、細胞の増殖・分化・生存などを制御する重要な細胞内伝達経路である。RAS タンパク質が活性化されると、MAP キナーゼ (MAPK) を含む一連の分子が順に活性化し、最終的に核内の遺伝子発現を調節する。この経路の異常はヌーナン症候群を含む RASopathy の原因となる。 |
| RASopathy | RAS/MAPK シグナル経路を構成する遺伝子の機能変化により引き起こされる先天性疾患の総称。ヌーナン症候群は代表的な RASopathy である。 |
| バリエント | バリエントとは、DNA 塩基配列の個体間差異を指し、一塩基置換や挿入・欠失などの変化を含む。遺伝子の配列に現れる違いのこと |
| ClinGen Expert Panel | 米国の臨床ゲノムリソース (ClinGen) において、特定の遺伝子やそのバリエント (遺伝子の変化や違いのこと) の臨床的意義を評価・分類する専門家チームのこと。信頼性の高いガイドラインに基づいてバリエントの解釈を行う。 |
| Homolog: ホモログ | 共通の祖先遺伝子に由来する遺伝子のこと |
| SD (標準偏差) スコア | データの値が平均からどれだけ離れているかを示す指標。通常、0 を基準にして、プラスやマイナスの値で偏差の大きさを表す。例えば、低身長は身長 SD スコアが -2.0 以下と定義される。 |

| | |
|-----------|---|
| 95%信頼区間 | 統計的に求められた範囲で、母集団の真の値が95%の確率で含まれると予測される区間のこと |
| 標準化罹患比 | 特定の集団における罹患率が、期待される罹患率と比べてどれだけ高いかを示す指標 |
| ランダム化比較試験 | 参加者をランダム(無作為)に2つ以上のグループに分け、異なる治療法や介入方法を比較する研究方法 |
| 適応外使用 | 医薬品が国に承認された効能・効果や用法・用量とは異なる目的で使われること |

【疾患概要】

1. 歴史

ヌーナン症候群 (Noonan syndrome OMIM#163950) は、1968年にJacqueline Noonanらによって、特徴的顔貌、先天性心疾患、低身長等を呈する疾患として報告された(1)。その後、遺伝学的解析により、RAS/MAPK シグナル経路の構成分子をコードする遺伝子の病的バリエーションに起因することが明らかとなった。RAS/MAPK シグナル経路の異常に起因する疾患群は RASopathy と呼ばれ、ヌーナン症候群もその1つである(2,3)。

2. 疫学

平成22年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断基準作成と新規病因遺伝子の探索」において、本邦における頻度は、1～2万出生に1例と報告されている。

3. 病因

RAS/MAPKシグナル経路を構成する分子の病的バリエーションに起因する。2001年に*PTPN11* (4)がヌーナン症候群の50%の原因遺伝子であることが明らかとなって以降、*SOS1* (5,6)、*RAF1* (7,8)、*KRAS* (9)、*NRAS* (10)、*RIT1* (11)等の原因遺伝子が明らかとなっている。ヌーナン症候群は通常、常染色体顕性遺伝形式を呈するが、*LZTR1*の病的バリエーションに伴うヌーナン症候群では常染色体潜性遺伝形式をとりうる(12)。

4. 診断

Van der Burgt らによって提唱された診断基準に準じる(13)が、ヌーナン症候群の原因遺伝子が明らかとなって以降、遺伝学的診断の有用性が指摘されている。しかし、ヌーナン症候群と臨床診断された患者の約 20%では原因遺伝子のバリエーションを認めない。日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「ヌーナン症候群類縁疾患の診断・診療ガイドライン作成に向けたエビデンス創出研究」および厚生労働省難治性疾患政策研究事業「性分化・性成熟異常を伴う内分泌症候群(プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上を目指す調査研究班が共同で作成した診断基準を表1に示す。

5. 症状

ヌーナン症候群は、特徴的な顔貌、低身長、先天性心疾患、様々な程度の発達遅滞、胸郭異常、停留精巣、難聴等の多彩な症状を呈する (14)。特徴的顔貌は、年齢に応じて変化し、かつ個人差も大きい。特徴的顔貌とは、広く高い前額部、眼間開離、眼瞼下垂、内眼角贅皮と外側に向けて斜めに下がった眼瞼裂、厚い耳輪を持ち後方に傾いた低位耳介、高口蓋、小顎症、翼状頸を伴う短頸、後頭部毛髪線低位を指す。

ヌーナン症候群の出生時の体重・身長は通常は正常範囲内に収まる。ヌーナン症候群

では乳児期に摂食不良をしばしば認めるが、生後18か月までに自然軽快する。乳児期には、成長障害を呈し、2歳から思春期までは低身長で推移する。ヌーナン症候群では思春期が遅れる傾向にある。成人身長は男性が $157.3 \pm 7.4\text{cm}$ ($-2.3 \pm 1.3\text{SD}$ スコア)、女性が $146.8 \pm 6.9\text{cm}$ ($-2.1 \pm 1.3\text{SD}$ スコア)と報告されている(15)。

ヌーナン症候群の約50-80%に先天性心疾患を認める(14)。肺動脈弁狭窄、肥大型心筋症、心房中隔欠損などの頻度が高い。ヌーナン症候群では発達は遅れる傾向にある。海外からの報告では、座位の獲得は10か月、独歩が21か月である(14)。学童期では、25%において学習障害を認めるという報告がある(14)。知的レベルは多くの場合正常範囲内であるが、6-23%でIQが70未満であるという報告がある。ヌーナン症候群では、上述の症状以外にも、出血性素因、眼科的異常、難聴などを高頻度で認める。

6. 治療

本症は、現時点では、根本的治療法はない。症状が多岐に及ぶため多分野の専門家(小児科医、内分泌科医、遺伝専門医、循環器科医、児童精神科医、精神科医、臨床心理士、眼科医、耳鼻咽喉科など)の協力による医療が重要性である。循環器合併症等の合併症に対しての治療が必要である。出血傾向を呈する患者では凝固因子欠乏症・血小板凝集異常のいずれも起こることがあり、原因に応じた治療が必要である。低身長に対しては、成長ホルモン治療が保険収載されている。

7. 予後

循環器合併症の重篤度が予後に影響する(16)。

表 1

＜ヌーナン症候群の診断基準＞

version 3.0 2025 年 4 月作成

(1) 臨床診断

| 身体的特徴 | A 主要徴候 | B 副徴候 |
|--------|---|---|
| 1. 顔貌 | (A-1) 典型的な顔貌 ^{*1} | (B-1) 本症候群を示唆する顔貌 |
| 2. 心臓 | (A-2) 肺動脈弁狭窄、肥大型心筋症 および／またはヌーナン症候群に 特徴的な心電図所見 ^{*2} | (B-2) 左記以外の心疾患 |
| 3. 身長 | (A-3) 3 パーセンタイル(-1.88SD) 以下 | (B-3) 10 パーセンタイル(-1.33SD) 以下 |
| 4. 胸壁 | (A-4) 鳩胸／漏斗胸 | (B-4) 広い胸郭 |
| 5. 家族歴 | (A-5) 第一度近親者に明らかなヌーナン症候群の患者あり | (B-5) 第一度近親者にヌーナン症候群が疑われる患者あり |
| 6. その他 | (A-6) 男性: 発達遅滞, 停留精巣, リンパ管異形成のすべて 女性: 発達遅滞, リンパ管異形成のすべて | (B-6) 男性: 発達遅滞, 停留精巣, リンパ管異形成のいずれか 女性: 発達遅滞, リンパ管異形成のいずれか |

上記の身体的特徴について、以下の(a), (b)いずれかの条件を満たす場合には、臨床診断としてヌーナン症候群と診断する (17)。

(a)(A-1)と、(A-2)～(A-6)のうち 1 項目または(B-2)～(B-6)のうち 2 項目が該当

(b)(B-1)と、(A-2)～(A-6)のうち 2 項目または(B-2)～(B-6)のうち 3 項目が該当

*1 典型的な顔貌とは、広く高い前額部、眼間開離、眼瞼下垂、内眼角贅皮と外側に向けて斜めに下がった眼瞼裂、厚い耳輪を持ち後方に傾いた低位耳介、高口蓋、小顎症、翼状頸を伴う短頸、後頭部毛髪線低位を指す。顔貌の各所見については、dysmorphology (形態異常診断学) に習熟した専門医による判定が必要で、類似した顔貌を示す他の疾患を鑑別診断することが重要である。

*2 特徴的な心電図所見とは、左前胸部誘導における R/S 比の異常、幅広い QRS 波、左軸偏位、巨大Q波を指す。

(2) 遺伝子診断

ヌーナン症候群の約 80%に病的バリエーションが同定される。臨床診断からヌーナン症候群が疑われた場合、可能であれば遺伝学的検査を実施することが望ましい^{*3}。
PTPN11, SOS1, SOS2, RAF1, RIT1, NRAS, KRAS, LZTR1 遺伝子が代表的なヌーナン症候群の原因遺伝子である。^{*4,5,6}

(3) 総合的判断

臨床症状と施行していれば遺伝学的検査の結果を総合的に判断したうえで診断する。ヌーナン症候群の臨床症状を持ち、ヌーナン症候群の原因遺伝子の病的バリエントが同定されれば確定診断されたヌーナン症候群となる。

*3 ヌーナン症候群の遺伝学的検査は 2020 年 4 月より保険収載された。

*4 生殖細胞系(germ cell line)のバリエントを指す。モザイクの場合もある。

*5 ヌーナン症候群の新規原因遺伝子として *RRAS*,*RRAS2*,*MRAS* などが同定されている。これらのバリエントもヌーナン症候群の原因として報告されているが、まだ頻度が低く報告も少ないため、同定されたバリエントの病的意義については慎重な判断が望まれる (18)。*BRAF* は cardio-facio-cutaneous 症候群の原因遺伝子である。少数の *BRAF* 病的バリエント陽性者がヌーナン症候群の表現型をとる (14,19)。

*6 *LZTR1* は常染色体顕性遺伝(優性遺伝)、あるいは常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式をとる。

付記

○代表的な類縁疾患

いずれも疾患に特徴的な身体所見・臨床症状と、(施行していれば)遺伝子変異を総合して診断を確定する。

(1) 多発黒子を伴う Noonan 症候群 (Noonan syndrome with multiple lentigines (NSML)^{*5}; 旧レオパード症候群 (LEOPARD syndrome))

PTPN11,*RAF1*,*BRAF*

(2) ヌーナン様症候群: Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair

SHOC2,*PPP1CB*

(3) ヌーナン様症候群: Noonan syndrome-like disorder with or without juvenile myelomonocytic leukemia

CBL

(4) CFC 症候群 (cardio-facio-cutaneous syndrome)

BRAF,*MAP2K1*,*MAP2K2*,*KRAS*

(5) コステロ症候群 (Costello syndrome)

HRAS

【引用文献】

1. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child*. 1968;116(4):373-380.
2. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013;381(9863):333-342.
3. Aoki Y, Niihori T, Inoue S, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *J Hum Genet*. 2016;61(1):33-39.
4. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, van der Burgt I, Crosby AH, Ion A, Jeffery S, Kalidas K, Patton MA, Kucherlapati RS, Gelb BD.

- Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2001;29(4):465-468.
5. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA, Li L, Yassin Y, Tamburino AM, Neel BG, Kucherlapati RS. Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007;39(1):70-74.
 6. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, Fodale V, Sarkozy A, Pandit B, Oishi K, Martinelli S, Schackwitz W, Ustaszewska A, Martin J, Bristow J, Carta C, Lepri F, Neri C, Vasta I, Gibson K, Curry CJ, Siguero JP, Digilio MC, Zampino G, Dallapiccola B, Bar-Sagi D, Gelb BD. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007;39(1):75-79.
 7. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, Pogna EA, Schackwitz W, Ustaszewska A, Landstrom A, Bos JM, Ommen SR, Esposito G, Lepri F, Faul C, Mundel P, Lopez Siguero JP, Tenconi R, Selicorni A, Rossi C, Mazzanti L, Torrente I, Marino B, Digilio MC, Zampino G, Ackerman MJ, Dallapiccola B, Tartaglia M, Gelb BD. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet.* 2007;39(8):1007-1012.
 8. Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, Yagi H, Furutani M, Amo R, Kamisago M, Momma K, Katayama H, Nakagawa M, Fujiwara Y, Matsushima M, Mizuno K, Tokuyama M, Hirota H, Muneuchi J, Higashinakagawa T, Matsuoka R. Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007;39(8):1013-1017.
 9. Schubert S, Zenker M, Rowe SL, Boll S, Klein C, Bollag G, van der Burgt I, Musante L, Kalscheuer V, Wehner LE, Nguyen H, West B, Zhang KY, Sistermans E, Rauch A, Niemeyer CM, Shannon K, Kratz CP. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2006;38(3):331-336.
 10. Cirstea IC, Kutsche K, Dvorsky R, Gremer L, Carta C, Horn D, Roberts AE, Lepri F, Merbitz-Zahradnik T, Konig R, Kratz CP, Pantaleoni F, Dentici ML, Joshi VA, Kucherlapati RS, Mazzanti L, Mundlos S, Patton MA, Silengo MC, Rossi C, Zampino G, Digilio C, Stuppia L, Seemanova E, Pennacchio LA, Gelb BD, Dallapiccola B, Wittinghofer A, Ahmadian MR, Tartaglia M, Zenker M. A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2010;42(1):27-29.
 11. Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet.* 2013;93(1):173-180.
 12. Yamamoto GL, Agueni M, Gos M, Hung C, Pilch J, Fahiminiya S, Abramowicz A, Cristian I, Buscarilli M, Naslavsky MS, Malaquias AC, Zatz M, Bodamer O, Majewski J, Jorge AA, Pereira AC, Kim CA, Passos-Bueno MR, Bertola DR. Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome. *J Med Genet.* 2015;52(6):413-421.
 13. van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet.* 1994;53(2):187-191.
 14. Roberts AE. Noonan Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, eds. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
 15. Isojima T, Sakazume S, Hasegawa T, Ogata T, Nakanishi T, Nagai T, Yokoya S. Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome. *Pediatr Res.* 2016;79(4):543-548.
 16. Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati RS, Roberts AE, Lacro RV. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child.* 2014;99(7):629-634.

17. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:4.
18. Grant AR, Cushman BJ, Cave H, Dillon MW, Gelb BD, Gripp KW, Lee JA, Mason-Suares H, Rauen KA, Tartaglia M, Vincent LM, Zenker M. Assessing the gene-disease association of 19 genes with the RASopathies using the ClinGen gene curation framework. *Hum Mutat*. 2018;39(11):1485-1493.
19. Sarkozy A, Carta C, Moretti S, Zampino G, Digilio MC, Pantaleoni F, Scioletti AP, Esposito G, Cordeddu V, Lepri F, Petrangeli V, Dentici ML, Mancini GM, Selicorni A, Rossi C, Mazzanti L, Marino B, Ferrero GB, Silengo MC, Memo L, Stanzial F, Faravelli F, Stuppia L, Puxeddu E, Gelb BD, Dallapiccola B, Tartaglia M. Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat*. 2009;30(4):695-702.

CQ1: 診断のためには、どこまでの遺伝子を解析対象に含めるのが有用か？

推奨: ヌーナン症候群の診断基準には、*PTPN11*、*SOS1*、*RAF1*、*RIT1*、*KRAS*、*CBL* 以外に *LZTR1*、*SOS2*、*MRAS*、*RRAS*、*RRAS2* を入れることを推奨する。ヌーナン様症候群 (Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair) の原因として *SHOC2* に加えて *PPP1CB* を新たに加える。今後、*YWHAZ*、*MAPK1*、*SPRED2*、*ERF* の追加について検討が必要と考えられる。

【推奨の強さ: 強】

【エビデンスレベル: B】

【解説】

日本では 2020 年にヌーナン症候群の遺伝学的検査が保険収載され、ヌーナン症候群の遺伝学的検査の項目として、*PTPN11*、*SOS1*、*RAF1*、*RIT1*、*KRAS*、*NRAS*、*SHOC2*、*CBL*、*BRAF* が解析遺伝子として組み込まれた (*SHOC2*、*CBL* はヌーナン様症候群の原因遺伝子)。2014 年以降、ヌーナン症候群の新規原因遺伝子として *LZTR1*、*PPP1CB*、*SOS2*、*RRAS*、*RASA2*、*A2ML1*、*RASAI* が同定された。これらの遺伝子の診断意義について ClinGen Expert Panel にて検討を行い、ヌーナン症候群としては、*LZTR1* は strong (強い)、*SOS2* は moderate (中等度)、*PPP1CB* はヌーナン症候群様症候群とランク分けがされた(1)。*LZTR1* は特に常染色体顕性遺伝形式バリエントでその病的意義が不明なものも多いものの、ヌーナン症候群の中で *LZTR1* の遺伝子の病的バリエントの陽性者が比較的多いため strong と判定できる。*SOS2* は *SOS1* の homolog であり、*SOS1* と同等のたんぱく質ドメインにバリエントに変異が認められることが多い。*PPP1CB* は *SHOC2* バリエントと同様の症状を持つヌーナン症候群様症候群で同定される。

2017 年以降には *MRAS*、*RRAS*、*RRAS2* はヌーナン症候群の原因遺伝子として同定されたが(2-4)、これまでの報告数が少ないために、その意義は limited (限定的)とされている(1)。それ以降にもヌーナン症候群の表現型をもつ症例の新規原因遺伝子として *YWHAZ*、*MAPK1*、*SPRED2*、*ERF* などが同定されてきたが(5-11)、まだその報告された症例数は少ない。*A2ML1* は 2015 年にヌーナン症候群関連遺伝子として報告されたが(8)、その後の症例報告においてその意義が再現されず、2021 年にヌーナン症候群における臨床的意義について取り下げる論文が出された(12)。同様に、*RASAI* は Capillary malformation-arteriovenous malformation 1 (MIM608354) の原因遺伝子であるので、ClinGen Expert Panel で検討し disputed (議論がある)と判断された(1)。当研究班でもこの 2 つの遺伝子の診断意義は無いと考える。

BRAF は 2006 年に新堀らあるいは Rauen らのグループから、CFC 症候群に同定されたが、その後、ヌーナン症候群においても頻度が少ないながらも *BRAF* 変異を持つ患者がいることが報告された。現在は、上記の ClinGen Expert Panel にても *BRAF* は CFC 症候群において definitive (確定的)であるが、ヌーナン症候群では moderate という判定となっている。その一

方で、GeneReviews の CFC 症候群の項目においては(13)、*BRAF* はヌーナン症候群でも同定されているが、*BRAF* の病的バリエントは CFC 症候群に分類されると記載されている。診断基準 ver3 (P9 の表 1)においてはヌーナン症候群の代表的な原因遺伝子から削除し、「*BRAF* は CFC 症候群の原因遺伝子である。少数の *BRAF* 病的バリエント陽性者がヌーナン症候群の表現型をとる」という参考記載とするのが妥当であると考えた。

【引用文献】

1. Grant AR, Cushman BJ, Cave H, Dillon MW, Gelb BD, Gripp KW, Lee JA, Mason-Suares H, Rauert KA, Tartaglia M, Vincent LM, Zenker M. Assessing the gene-disease association of 19 genes with the RASopathies using the ClinGen gene curation framework. *Hum Mutat.* 2018;39(11):1485-1493.
2. Flex E, Jaiswal M, Pantaleoni F, Martinelli S, Strullu M, Fansa EK, Caye A, De Luca A, Lepri F, Dvorsky R, Pannone L, Paolacci S, Zhang SC, Fodale V, Bocchinfuso G, Rossi C, Burkitt-Wright EM, Farrotti A, Stellacci E, Cecchetti S, Ferese R, Bottero L, Castro S, Fenneteau O, Brethon B, Sanchez M, Roberts AE, Yntema HG, Van Der Burgt I, Cianci P, Bondeson ML, Cristina Digilio M, Zampino G, Kerr B, Aoki Y, Loh ML, Palleschi A, Di Schiavi E, Care A, Selicorni A, Dallapiccola B, Cirstea IC, Stella L, Zenker M, Gelb BD, Cave H, Ahmadian MR, Tartaglia M. Activating mutations in *RRAS* underlie a phenotype within the RASopathy spectrum and contribute to leukaemogenesis. *Hum Mol Genet.* 2014;23(16):4315-4327.
3. Niihori T, Nagai K, Fujita A, Ohashi H, Okamoto N, Okada S, Harada A, Kihara H, Arbogast T, Funayama R, Shirota M, Nakayama K, Abe T, Inoue SI, Tsai IC, Matsumoto N, Davis EE, Katsanis N, Aoki Y. Germline-Activating *RRAS2* Mutations Cause Noonan Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2019;104(6):1233-1240.
4. Capri Y, Flex E, Krumbach OHF, Carpentieri G, Cecchetti S, Lissewski C, Rezaei Adariani S, Schanze D, Brinkmann J, Piard J, Pantaleoni F, Lepri FR, Goh ES, Chong K, Stieglitz E, Meyer J, Kuechler A, Bramswig NC, Sacharow S, Strullu M, Vial Y, Vignal C, Kensah G, Cuturilo G, Kazemineh Jasemi NS, Dvorsky R, Monaghan KG, Vincent LM, Cave H, Verloes A, Ahmadian MR, Tartaglia M, Zenker M. Activating Mutations of *RRAS2* Are a Rare Cause of Noonan Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2019;104(6):1223-1232.
5. Popov IK, Hiatt SM, Whalen S, Keren B, Ruivenkamp C, van Haeringen A, Chen MJ, Cooper GM, Korf BR, Chang C. A *YWHAZ* Variant Associated With Cardiofaciocutaneous Syndrome Activates the RAF-ERK Pathway. *Front Physiol.* 2019;10:388.
6. Motta M, Pannone L, Pantaleoni F, Bocchinfuso G, Radio FC, Cecchetti S, Ciolfi A, Di Rocco M, Elting MW, Brilstra EH, Boni S, Mazzanti L, Tamburrino F, Walsh L, Payne K, Fernandez-Jaen A, Ganapathi M, Chung WK, Grange DK, Dave-Wala A, Reshmi SC, Bartholomew DW, Mouhles D, Carpentieri G, Bruselles A, Pizzi S, Bellacchio E, Piceci-Sparascio F, Lissewski C, Brinkmann J, Waclaw RR, Waisfisz Q, van Gassen K, Wentzensen IM, Morrow MM, Alvarez S, Martinez-Garcia M, De Luca A, Memo L, Zampino G, Rossi C, Seri M, Gelb BD, Zenker M, Dallapiccola B, Stella L, Prada CE, Martinelli S, Flex E, Tartaglia M. Enhanced MAPK1 Function Causes a Neurodevelopmental Disorder within the RASopathy Clinical Spectrum. *Am J Hum Genet.* 2020;107(3):499-513.
7. Motta M, Fasano G, Gredy S, Brinkmann J, Bonnard AA, Simsek-Kiper PO, Gulec EY, Essaddam L, Utine GE, Guarnetti Prandi I, Venditti M, Pantaleoni F, Radio FC, Ciolfi A, Petrini S, Consoli F, Vignal C, Hepbasli D, Ullrich M, de Boer E, Vissers L, Gritli S, Rossi C, De Luca A, Ben Becher S, Gelb BD, Dallapiccola B, Lauri A, Chillemi G,

- Schuh K, Cave H, Zenker M, Tartaglia M. SPRED2 loss-of-function causes a recessive Noonan syndrome-like phenotype. *Am J Hum Genet.* 2021;108(11):2112-2129.
8. Yamada M, Funato M, Kondo G, Suzuki H, Uehara T, Takenouchi T, Sakamoto Y, Kosaki K. Noonan syndrome-like phenotype in a patient with heterozygous ERF truncating variant. *Congenit Anom (Kyoto).* 2021;61(6):226-230.
 9. Dentici ML, Niceta M, Lepri FR, Mancini C, Priolo M, Bonnard AA, Cappelletti C, Leoni C, Ciolfi A, Pizzi S, Cordeddu V, Rossi C, Ferilli M, Mucciolo M, Colona VL, Fauth C, Bellini M, Biasucci G, Sinibaldi L, Briuglia S, Gazzin A, Carli D, Memo L, Trevisson E, Schiavariello C, Luca M, Novelli A, Michot C, Sweertvaegher A, Germanaud D, Scarano E, De Luca A, Zampino G, Zenker M, Mussa A, Dallapiccola B, Cave H, Digilio MC, Tartaglia M. Loss-of-function variants in ERF are associated with a Noonan syndrome-like phenotype with or without craniosynostosis. *Eur J Hum Genet.* 2024;32(8):954-963.
 10. Hirano Y, Kuroda Y, Enomoto Y, Naruto T, Muroya K, Kurosawa K. Noonan syndrome-like phenotype associated with an ERF frameshift variant. *Am J Med Genet A.* 2024;194(9):e63652.
 11. Goto Y, Niihori T, Mizuno S, Okamoto N, Ogata T, Kurosawa K, Ohashi H, Matsubara Y, Abe T, Kikuchi A, Aoki Y. Missense and truncated variants in ERF in individuals with a Noonan-like phenotype without craniosynostosis. *Sci Rep.* 2025;15(1):15179.
 12. Brinkmann J, Lisowski C, Pinna V, Vial Y, Pantaleoni F, Lepri F, Daniele P, Burnyte B, Cuturilo G, Fauth C, Gezdirici A, Kotzot D, Gulec EY, Iotova V, Schanze D, Ramond F, Havlovicova M, Utine GE, Simsek-Kiper PO, Stoyanova M, Verloes A, De Luca A, Tartaglia M, Cave H, Zenker M. The clinical significance of A2ML1 variants in Noonan syndrome has to be reconsidered. *Eur J Hum Genet.* 2021;29(3):524-527.
 13. Rauen KA. Cardiofaciocutaneous Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.

Q2: 成人期の診断において評価すべき臨床症状は何か？

推奨：診断基準の一つである顔貌特徴は、成人期では乳児期ほど目立たなくはなるものの、低く後方に偏移した厚みのある耳介、眼瞼裂斜下、内眼角贅皮、眼瞼下垂などの特徴は残る。GH 治療介入がない場合には、多くは低身長となる。肺動脈弁狭窄など小児期に特徴とされる心合併症は成人期でも同様であるが、さらに大動脈瘤や冠動脈拡張などが成人期にみられることがある。また、成人期の社会的及び感情的な認識と表現の障害、さらに失感情症 (alexithymia) などは精神病理学的特徴として挙げられる。

【エビデンスレベル：B】

【解説】

ヌーナン症候群では、循環器疾患を除けば、生命予後に影響する合併症は比較的少ない。しかし、小児期に続く成人期の医療管理は依然として重要である。それにもかかわらず、成人期のヌーナン症候群に関する文献は限られている。その理由は、主要な症状は年齢とともに軽減し、成人例のほとんどは特別な医療を必要としないと考えられているからかもしれない(1)。また、小児期にヌーナン症候群の診断を受けていない成人例の診断は、小児期の身体特徴が目立たなくなることから(2)、比較的難しいことも理由にあるかもしれない。成人ヌーナン症候群では、妊孕性は女性では通常保持され、男性では停留精巣の影響などで低下するが保持されていることもある(1)。したがって、小児例を診断した際にはその親の罹患状況も念頭に置く必要がある。罹患児の医療管理に加え、親の健康管理を促すことも視野に入れる。親子間でも合併症の種類や重症度は必ずしも一致しない。

若年成人では、顔貌は小児期の特徴が強調されるが、目立たなくなる部分もあり、眼瞼下垂もみられる。鼻根部は細く、鼻梁が高く、さらに年齢があがると鼻唇溝が目立つようになる。診断基準にも挙げられている特徴的な胸郭変形は、成人期でも持続する(2)。

低身長は、ヌーナン症候群の約 7 割にみられる。出生体重と身長は一般的に正常範囲内であるが、1 年以内に成長の伸びの低下が見られ、小児期には身長 SD スコアが -2.0 を下回ることが多い。思春期は遅れる傾向がある(3)。GH 未治療の成人ヌーナン症候群では、身長 SD スコアの平均は $-2.0SD$ を下回ると報告されている(4)。日本人成人例の身長としては、男性が $157.3 \pm 7.4\text{cm}$ ($-2.3 \pm 1.3SD$ スコア)、女性が $146.8 \pm 6.9\text{cm}$ ($-2.1 \pm 1.3SD$ スコア)とされており(5)、海外の研究とほぼ一致している。

ヌーナン症候群の特徴的な先天性心疾患としては、肺動脈弁狭窄、肥大型心筋症、心房中隔欠損症などが挙がる。多くは、小児期に診断を受け、適切な治療と医療管理を受けるが、成人期においても注意すべき点がある。明確なエビデンスがまだ不足しているものの、Pierpont と Digilio の研究では、このような患者に対する綿密なフォローアップが強く推奨されている(6)。肺動脈弁狭窄を有するヌーナン症候群症例では、外科手術やカテーテル後の逆

流に注意が必要となる。これらの患者の管理は非症候群性の患者と同様であるべきである。また、冠動脈瘤や冠動脈拡張も認められることがある(7)。比較的まれで頻度も明確にされていないが、長期的予後を検討する際に重要な合併症の一つである。Cornwallらは、基部の大動脈瘤[zスコア(SDスコア)≥2と定義]がヌーナン症候群患者にみられ、時間の経過とともに進行することを報告した(8)。これらの所見は、ヌーナン症候群患者の一部は成人期に結合組織障害のような血管変化を示す可能性があり、ヌーナン症候群成人例の心臓のフォローアップの重要性を示している(9)。

また、成人期の精神病理学的特徴としては、社会的及び感情的な認識と表現の障害、さらには失感情症(alexithymia)などが挙げられている(10-12)。

【引用文献】

1. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:4.
2. Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, Preus M, Witt RD. Noonan syndrome: the changing phenotype. *Am J Med Genet*. 1985;21(3):507-514.
3. Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, Yokoya S, Ogawa Y, Nishijima K, Endo T, Ozono K. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin((R)) (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J*. 2020;67(8):803-818.
4. Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr*. 1988;148(3):220-227.
5. Isojima T, Kato N, Ito Y, Kanzaki S, Murata M. Growth standard charts for Japanese children with mean and standard deviation (SD) values based on the year 2000 national survey. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2016;25(2):71-76.
6. Pierpont ME, Digilio MC. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(5):601-608.
7. Ly R, Soulat G, Iserin L, Ladouceur M. Coronary artery disease in adults with Noonan syndrome: Case series and literature review. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021;114(8-9):598-605.
8. Cornwall JW, Green RS, Nielsen JC, Gelb BD. Frequency of aortic dilation in Noonan syndrome. *Am J Cardiol*. 2014;113(2):368-371.
9. Delogu AB, Limongelli G, Versacci P, Adorisio R, Kaski JP, Blandino R, Maiolo S, Monda E, Putotto C, De Rosa G, Chatfield KC, Gelb BD, Calcagni G. The heart in RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022;190(4):440-451.
10. Lee DA, Portnoy S, Hill P, Gillberg C, Patton MA. Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(1):35-38.
11. Perrino F, Licchelli S, Serra G, Piccini G, Caciolo C, Pasqualetti P, Cirillo F, Leoni C, Digilio MC, Zampino G, Tartaglia M, Alfieri P, Vicari S. Psychopathological features in Noonan syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(1):170-177.
12. Wingbermhle E, Roelofs RL, van der Burgt I, Souren PM, Verhoeven WM, Kessels RP, Egger JJ. Cognitive functioning of adults with Noonan syndrome: a case-control study. *Genes Brain Behav*. 2012;11(7):785-793.

CQ3: どのような内分泌合併症の評価が小児期に推奨されるか？

推奨:

1. 低身長、思春期遅発症の頻度が高く、その評価を行うことを推奨する。

【推奨の強さ: 強】

【エビデンスレベル: B】

2. 甲状腺疾患を合併する可能性があり、その評価を行うことを提案する。

【推奨の強さ: 弱】

【エビデンスレベル: C】

【解説】

ヌーナン症候群では低身長を合併する割合が高い(1)。日本人 116 名のヌーナン症候群患者の身長 SD スコアを評価した論文では、*RIT1* に病的バリエントを有するヌーナン症候群患者では低身長が軽度であることが報告されている(2,3)。*SOS1* に病的バリエントを有するヌーナン症候群患者でも、低身長が *PTPN11* に病的バリエントを有する患者より軽度である(2,3)。海外からの報告でも、同様の結果である(4)。低身長に対して GH 治療が有効であり、成人身長を改善する(CQ6 参照)。そのため、ヌーナン症候群患者では低身長の評価を行うことを推奨する。

2022 年のシステマティックレビューには、ヌーナン症候群では、思春期発来年齢が対照集団より遅いことが報告されている(5)。遺伝学的に診断された 133 名のヌーナン症候群における思春期発来を検討した 2022 年のブラジルからの報告でも、男女とも思春期開始年齢は遅く、女兒の 49.1%が、男児の 27.9%が思春期遅発の基準を満たしたことが報告されている(6)。そのため、ヌーナン症候群では思春期時期には性腺機能の評価を行うことを推奨する。また、ヌーナン症候群男性では、停留精巣による影響、遺伝的な影響により精巣機能低下のリスクがある。37 名(16 名が思春期)の男性ヌーナン症候群(*PTPN11*:22 名, *SOS1*:16 名)を解析した論文では、①テストステロン値は正常でありライディッヒ細胞機能に異常を認めなかったこと、②セルトリ細胞のマーカーである抗ミュラー管ホルモン値やインヒビン B 値が低下しておりセルトリ細胞機能が低下していることが報告されている。*PTPN11* 患者では 4 名に重度の無精子症を認めている(7)。ヌーナン症候群の移行期医療として、男性では妊孕性の説明を行う必要がある。

ヌーナン症候群では、乳児期に頻回の嘔吐、摂食不良を認めることが多い。18 か月までに回復することが多いが、経胃経管栄養を必要とする場合がある。ヌーナン症候群では、BMI が軽度低下している報告がある。Shoji らは、116 名の日本人ヌーナン症候群の BMI を評価し、BMI-SD スコアの中央値が-0.24 であったことを報告している(3)。海外からも同様の報告がある(8)。ヌーナン症候群における糖代謝異常・脂質代謝異常のリスクに関するエビデ

ンスは極めて限られている。93 名のヌーナン症候群を対象とした解析では、総コレステロール値が低値であることが報告されている(9)。

151 名のヌーナン症候群における検討では、6 名で甲状腺機能低下症、さらに 23 名中 7 名で抗マイクロゾーム抗体が陽性であったことが報告されている(10)。しかし、ヌーナン症候群における甲状腺自己抗体陽性率はコントロール集団と変わらないという報告もある(11)。ヌーナン症候群では甲状腺機能異常を合併する可能性を否定できないため、定期的に甲状腺機能を検査することを提案する。

ヌーナン症候群では骨密度の低下をきたす可能性がある。Delagrangé らは、35 名のヌーナン症候群小児の骨密度を解析し、長管骨の骨密度が低下していることを報告している(12)。Baldassarre G らも同様に、35 名のヌーナン症候群(1-17.8 歳)の骨密度をエコー検査で評価し、25%で低下していることを報告している(13)。しかし、ヌーナン症候群では思春期遅発を認める割合が多く、その影響を考慮する必要がある。ヌーナン症候群で骨折リスクが増加しているという報告はない。

【引用文献】

1. Isojima T, Sakazume S, Hasegawa T, Ogata T, Nakanishi T, Nagai T, Yokoya S. Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome. *Pediatr Res*. 2016;79(4):543-548.
2. Yaoita M, Niihori T, Mizuno S, Okamoto N, Hayashi S, Watanabe A, Yokozawa M, Suzumura H, Nakahara A, Nakano Y, Hokosaki T, Ohmori A, Sawada H, Migita O, Mima A, Lapunzina P, Santos-Simarro F, Garcia-Minaur S, Ogata T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Inoue S, Matsubara Y, Kure S, Aoki Y. Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Noonan syndrome patients with RIT1 mutations. *Hum Genet*. 2016;135(2):209-222.
3. Shoji Y, Hata A, Maeyama T, Wada T, Hasegawa Y, Nishi E, Ida S, Etani Y, Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kawai M. Genetic backgrounds and genotype-phenotype relationships in anthropometric parameters of 116 Japanese individuals with Noonan syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2024;33(2):50-58.
4. Zenker M, Buheitel G, Rauch R, Koenig R, Bosse K, Kress W, Tietze HU, Doerr HG, Hofbeck M, Singer H, Reis A, Rauch A. Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome. *J Pediatr*. 2004;144(3):368-374.
5. Patti G, Scaglione M, Maiorano NG, Rosti G, Divizia MT, Camia T, De Rose EL, Zucconi A, Casalini E, Napoli F, Di Iorgi N, Maghnie M. Abnormalities of pubertal development and gonadal function in Noonan syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1213098.
6. Rezende RC, Noronha RM, Keselman A, Quedas EPS, Dantas NCB, Andrade NLM, Bertola DR, Malaquias AC, Jorge AAL. Delayed Puberty Phenotype Observed in Noonan Syndrome Is More Pronounced in Girls than Boys. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(1):51-61.
7. Moniez S, Pienkowski C, Lepage B, Hamdi S, Daudin M, Oliver I, Jouret B, Cartault A, Diene G, Verloes A, Cave H, Salles JP, Tauber M, Yart A, Edouard T. Noonan syndrome males display Sertoli cell-specific primary testicular insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(6):409-418.
8. da Silva FM, Jorge AA, Malaquias A, da Costa Pereira A, Yamamoto GL, Kim CA, Bertola D. Nutritional aspects of Noonan syndrome and Noonan-related disorders. *Am J*

- Med Genet A*. 2016;170(6):1525-1531.
9. Tamburrino F, Mazzanti L, Scarano E, Gibertoni D, Sirolli M, Zioutas M, Schiavariello C, Perri A, Mantovani A, Rossi C, Tartaglia M, Pession A. Lipid profile in Noonan syndrome and related disorders: trend by age, sex and genotype. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1209339.
 10. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child*. 1992;67(2):178-183.
 11. Svensson J, Carlsson A, Ericsson UB, Westphal O, Ivarsson SA. Noonan's syndrome and autoimmune diseases. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16(2):217-218.
 12. Delagrangé M, Rousseau V, Cessans C, Pienkowski C, Oliver I, Jouret B, Cartault A, Diene G, Tauber M, Salles JP, Yart A, Edouard T. Low bone mass in Noonan syndrome children correlates with decreased muscle mass and low IGF-1 levels. *Bone*. 2021;153:116170.
 13. Baldassarre G, Mussa A, Carli D, Molinatto C, Ferrero GB. Constitutional bone impairment in Noonan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017;173(3):692-698.

CQ4: どのような循環器合併症の評価が小児期に推奨されるか？

推奨：ヌーナン症候群の循環器合併症は約 8 割の症例に認められ、肺動脈弁狭窄症と心房中隔欠損症の頻度が高く、肥大型心筋症の合併も少なくない。そのほか、頻度は低いですが、様々な先天性心疾患の合併がある。胸部 X 線、12 誘導心電図、心臓超音波検査での評価が推奨される。

【推奨の強さ:強】

【エビデンスレベル:B】

【解説】

ヌーナン症候群で最も多い循環器合併症は肺動脈弁狭窄症で、これまでのコホート研究によると、合併率は 51%から 68%程度と報告されている。次に多いのは心房中隔欠損症で、頻度は 10%から 41%程度と報告されている。先天性心疾患としてはその他にも、心室中隔欠損症、ファロー四徴症、動脈管開存症、大動脈縮窄症、大動脈弁狭窄症など、様々な疾患の合併の報告がある(表 2)。肺動脈弁狭窄症と心房中隔欠損症はしばしば同時に認められ、両者の合併を認めた場合には、ヌーナン症候群を鑑別する必要がある。また、肥大型心筋症の合併も重要で、頻度は多くの報告で 16%から 27%程度とされる(1-8)。以上より、ヌーナン症候群では循環器疾患の合併について鑑別することが重要で、まず、胸部 X 線検査、12 誘導心電図検査、心臓超音波検査により評価することが推奨される。その結果に応じて、心臓カテーテル検査や心臓 MRI 検査など、さらに必要な検査を追加することを検討する。したがって、ヌーナン症候群の診療にあたっては、循環器疾患を専門とする医師と協力して継続的に循環器合併症の評価・管理を行っていく必要がある。

表 2. ヌーナン症候群で合併することのある循環器疾患の例

| 頻度 | 心合併症 |
|----------|---|
| しばしばみられる | 肺動脈弁狭窄 心房中隔欠損 不完全型房室中隔欠損 肥大型心筋症 |
| 時々 | 大動脈弁狭窄 大動脈二尖弁 肺動脈弁上狭窄 動脈管開存 末梢性肺動脈狭窄 僧帽弁異常 心室中隔欠損 |

| | |
|----|--|
| | ファロー四徴 大動脈縮窄 |
| まれ | 肺高血圧 大動脈基部拡張 大動脈解離 エプスタイン病 大動脈閉鎖 冠動脈異常 拡張型心筋症 拘束型心筋症 多型性心房頻拍 |

・ヌーナン症候群に特徴的な 12 誘導心電図所見について

ヌーナン症候群の 58%において、aVF 誘導の QRS 軸陰性を伴う左軸偏位、左側前胸部誘導の R 波/S 波比の異常、異常 Q 波で、通常右側前胸部誘導で見られる rS パターンが、左側前胸部誘導でも連続する(“clock-wise rotation”)、特徴的な心電図所見が認められる。この所見は心疾患の有無と関連なく認められ、ヌーナン症候群の診断にとって有用である(9)。

・ヌーナン症候群における不整脈

RASopathy である Costello 症候群で認められる多型性心房頻拍は、ヌーナン症候群ではまれとされているが、*PTPN11*, *RAF1*, *SOS1* の病原性バリエーションをもつ症例で認められたとする報告がある(10)。肥大型心筋症を有するヌーナン症候群では、心室頻拍が突然死のリスク因子となるため注意が必要である(11)。

・ヌーナン症候群に合併する代表的な循環器疾患の検査所見

1. 肺動脈弁狭窄症

・理学所見:

狭窄に伴う収縮期駆出性雑音を胸骨左縁上部(肺動脈弁領域)に聴取する。

・胸部 X 線:

左 2 弓の突出(狭窄後拡張所見)を認める。心拡大は認めないことが多い。

・12 誘導心電図:

狭窄の程度が強い場合、右室肥大所見を認める。

・心臓超音波検査:

典型的には肺動脈弁尖の肥厚を認める。狭窄の重症度を評価する方法として、連続波ドプラ法による肺動脈弁を通過する血流速度の測定が有用である。同時に、肺動脈弁逆流の有無を観察する。三尖弁逆流を認める場合、連続波ドプラで逆流速度を測定することにより右心

室の収縮期圧を推定することができ、重症度の判定に有用である。右室肥大や拡大を含めた右室機能の評価も重要である。

- ・心臓カテーテル検査

狭窄の程度が強い症例で、手術治療やカテーテル治療を検討する場合に実施される。治療適応は、主に肺動脈弁前後での圧較差および右室収縮期圧により決定される。麻酔・鎮静の程度により、覚醒時・活動時よりも圧較差が小さく評価される場合があることに注意する。

- ・心臓 MRI 検査

心臓超音波検査と同様、肺動脈弁位での血流速度を計測することができる。また、肺動脈弁逆流率を計測することが可能である。右室容積を定量して右室収縮能を測定することもでき、右室機能の評価に重要な検査である。

2. 心房中隔欠損

- ・理学所見：

心房間(左右)短絡による肺血流量の増加に伴い、II 音の固定性分裂と相対的肺動脈狭窄に起因する収縮期駆出性雑音を、胸骨左縁上部(肺動脈弁領域)に聴取する場合がある。小さな欠損では、心雑音は聴取しない。欠損が大きい場合、相対的な三尖弁狭窄も起こり、上記に加えて拡張期ランブルを胸骨左縁下部(三尖弁領域)に聴取する。

- ・胸部 X 線：

大きな欠損の場合、肺血流増加の程度により肺血管陰影の増強を認める。右心房拡大に伴い右 2 弓の拡大を認める。肺動脈の拡大に伴い左 2 弓の拡大を認める。

- ・12 誘導心電図：

右房拡大所見や右室負荷所見(多くは不完全右脚ブロック)を認める場合がある。孤立性陰性 T 波は診断的価値が高い。

- ・心臓超音波検査：

心窩部矢状断面像により心房中隔欠損の径を測定することができる。体格の大きな患者では経胸壁では正確な欠損の測定は難しい場合があり、経食道超音波検査が有用である。心房間短絡量の増大に伴って、右心系の拡大や肺動脈の拡大を認める。短絡量の推定に利用することも可能だが、誤差が大きいので注意を要する。

- ・心臓カテーテル検査：

閉鎖術が考慮される症例に行われる。肺体血流比で 1.5-2.0 以上は閉鎖術の適応とされる。肺高血圧の合併がないかを評価することも重要である。経カテーテル閉鎖術の適応については体格を考慮し、経食道超音波検査により欠損の大きさ・位置を正確に評価したうえで検討される。

- ・心臓 MRI 検査：

心臓 MRI 検査でも肺体血流比を計測することが可能である。左右心室の容積や駆出率の測定が可能である。

3. 肥大型心筋症

・理学所見：

左室流出路狭窄を伴う場合、収縮期駆出性雑音を胸骨左縁中部に聴取する。心室の拡張不全に伴い III 音や IV 音を聴取することがある。

・胸部 X 線：

心拡大は認めないことが多い。

・12 誘導心電図：

左室肥大所見、q 波や ST-T 波の異常を認めることがある。心室不整脈には注意する。

・心臓超音波検査

左室心筋壁肥厚を評価する。ヌーナン症候群では非対称性心室中隔肥厚のほかに全周性の心筋壁肥厚が認められることが多い。左室流出路狭窄の評価として、連続波ドプラによる血流速度の測定が有用である。左室容積や駆出率、心室拡張機能、心房拡大の有無などを評価する。

・心臓カテーテル検査：

心機能低下例や強い左室流出路狭窄が疑われる症例で行われる。閉塞性肥大型心筋症で左室心尖部圧を測定することは有用である。心拍出量、左室拡張末期圧、肺動脈血圧の測定も有益な情報となる。同時に心筋生検を実施することが可能で、電子顕微鏡検査を含めた病理学的な評価により、確定診断、重症度評価および他の二次性心筋症の鑑別に有用である。

・心臓 MRI 検査

左室容積や収縮率の評価が可能である。ガドリニウム遅延造影や T1-mapping 法により、心筋線維化の評価も実施できる。

・遺伝子型と循環器疾患表現型との関連

従来、*PTPN11* の病原性バリエントでは肺動脈弁狭窄症や心房中隔欠損症が多く、肥大型心筋症は少ないと報告されてきたが、2022 年の報告では、*PTPN11* と他の遺伝子バリエントの間で、先天性心疾患全体および肺動脈弁狭窄症の発症率に有意差は認められなかった。介入の必要な肺動脈弁狭窄症は *PTPN11* バリエント群に多い傾向であったが、症例数が少なく有意差は明らかではなかった(3)。一方、2024 年の報告においては、*RAF1* のバリエントでは *PTPN11* や他のバリエントよりも有意に肥大型心筋症が多く、*PTPN11* のバリエントでは *RAF1* バリエントよりも有意に肺動脈弁狭窄症の発症率が高かった。心房中隔欠損症に関してはバリエント間で有意差を認めなかった(2)。

・肥大型心筋症を合併するヌーナン症候群における突然死リスク

ヌーナン症候群に合併する肥大型心筋症の予後および突然死リスクについて、近年、いくつかの報告がある。2023 年に北米で 152 例のヌーナン症候群を含む 188 例の RASopathy 関連肥大型心筋症について検討されたコホート研究では、診断後 5 年および 10 年の突然死発生率は、それぞれ 0.8%と 5.6%であった。一方、対照としての特発性肥大型心筋症コホート (n=567) の診断後 5 年および 10 年の突然死発生率は 2.8%と 4.2%であり、両群間に有意差を認めなかったが、植込み型除細動器の植込み率に関しては、RASopathy 関連肥大型心筋症の方が有意に少なかった(12)。また、2023 年と 2024 年の英国におけるコホート研究では、RASopathy 関連肥大型心筋症の 169 例中 11 例(6.5%)が突然死あるいはニアミスを経験し、うち半数は小児肥大型心筋症のリスク評価スコアで低リスクに分類される群であったと報告され、突然死のリスク因子として、失神、非持続性心室頻拍、うっ血性心不全の既往、左室流出路狭窄の存在が挙げられている(11,13)。

最近、MEK 阻害薬であるトラメチニブが RASopathy に関連する肥大型心筋症において、主要イベント(死亡・移植・心筋切除術実施)回避率を有意に向上させたと報告された(14)。今後、肥大型心筋症に対する新たな治療薬の開発が期待される。

・ヌーナン症候群の生涯医療・移行期医療と循環器疾患

ヌーナン症候群患者では、生涯にわたる循環器病のフォローアップが必要である。特に肥大型心筋症を合併する症例では、左室流出路狭窄が思春期から成人期に増悪する場合があります、注意を要する。肺動脈弁狭窄症を合併する症例では、狭窄に対する術後遠隔期における肺動脈弁閉鎖不全を含めた弁機能のフォローアップが必要である。合併する循環器疾患の病態や重症度に合わせて、3 か月ないし半年から数年に一度は、成人期にもフォローアップすることが推奨される。

【引用文献】

1. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child*. 2007;92(2):128-132.
2. Chen Q, Hong D, Huang Y, Zhang Z, Wang S. Phenotypic and genotypic spectrum of noonan syndrome: A retrospective analysis of 46 consecutive pediatric patients presented at a regional cardiac center in China. *Heliyon*. 2024;10(5):e27038.
3. Shehade-Awwad N, Yeshayahu Y, Pinhas-Hamiel O, Katz U. Differences in severity of cardiovascular anomalies in children with Noonan syndrome based on the causative gene. *Front Pediatr*. 2022;10:946071.
4. Sun L, Xie YM, Wang SS, Zhang ZW. Cardiovascular Abnormalities and Gene Mutations in Children With Noonan Syndrome. *Front Genet*. 2022;13:915129.
5. Lee CL, Tan LTH, Lin HY, Hwu WL, Lee NC, Chien YH, Chuang CK, Wu MH, Wang JK, Chu SY, Lin JL, Lo FS, Su PH, Hsu CC, Ko YY, Chen MR, Chiu HC, Lin SP. Cardiac manifestations and gene mutations of patients with RASopathies in Taiwan. *Am J Med Genet A*. 2020;182(2):357-364.
6. Calcagni G, Limongelli G, D'Ambrosio A, Gesualdo F, Digilio MC, Baban A, Albanese SB, Versacci P, De Luca E, Ferrero GB, Baldassarre G, Agnoletti G, Banaudi E, Marek J, Kaski JP, Tuo G, Russo MG, Pacileo G, Milanese O, Messina D, Marasini M, Cairello

- F, Formigari R, Brighenti M, Dallapiccola B, Tartaglia M, Marino B. Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results. *Int J Cardiol.* 2017;245:92-98.
7. Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati RS, Roberts AE, Lacro RV. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child.* 2014;99(7):629-634.
 8. Colquitt JL, Noonan JA. Cardiac findings in Noonan syndrome on long-term follow-up. *Congenit Heart Dis.* 2014;9(2):144-150.
 9. Raaijmakers R, Noordam C, Noonan JA, Croonen EA, van der Burgt CJ, Draaisma JM. Are ECG abnormalities in Noonan syndrome characteristic for the syndrome? *Eur J Pediatr.* 2008;167(12):1363-1367.
 10. Levin MD, Saitta SC, Gripp KW, Wenger TL, Ganesh J, Kalish JM, Epstein MR, Smith R, Czosek RJ, Ware SM, Goldenberg P, Myers A, Chatfield KC, Gillespie MJ, Zackai EH, Lin AE. Nonreentrant atrial tachycardia occurs independently of hypertrophic cardiomyopathy in RASopathy patients. *Am J Med Genet A.* 2018;176(8):1711-1722.
 11. Boleti O, Norrish G, Field E, Dady K, Summers K, Nepali G, Bhole V, Uzun O, Wong A, Daubeney PEF, Stuart G, Fernandes P, McLeod K, Ilina M, Ali MNL, Bharucha T, Donne GD, Brown E, Linter K, Jones CB, Searle J, Regan W, Mathur S, Boyd N, Reinhardt Z, Duignan S, Prendiville T, Adwani S, Kaski JP. Natural history and outcomes in paediatric RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 2024;11(2):923-936.
 12. Lynch A, Tatangelo M, Ahuja S, Steve Fan CP, Min S, Lafreniere-Roula M, Papaz T, Zhou V, Armstrong K, Aziz PF, Benson LN, Butts R, Dragulescu A, Gardin L, Godown J, Jeewa A, Kantor PF, Kaufman BD, Lal AK, Parent JJ, Richmond M, Russell MW, Balaji S, Stephenson EA, Villa C, Jefferies JL, Whitehill R, Conway J, Howard TS, Nakano SJ, Rossano J, Weintraub RG, Mital S. Risk of Sudden Death in Patients With RASopathy Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(11):1035-1045.
 13. Boleti OD, Roussos S, Norrish G, Field E, Oates S, Tollit J, Nepali G, Bhole V, Uzun O, Daubeney PEF, Stuart GA, Fernandes P, McLeod K, Ilina M, Liaqath MNA, Bharucha T, Delle Donne G, Brown E, Linter K, Khodaghalian B, Jones C, Searle J, Mathur S, Boyd N, Reindhardt Z, Duignan S, Prendiville T, Adwani S, Zenker M, Wolf CM, Kaski JP. Sudden cardiac death in childhood RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy: Validation of the HCM risk-kids model and predictors of events. *Int J Cardiol.* 2023;393:131405.
 14. Wolf CM, Zenker M, Boleti O, Norrish G, Russell M, Meisner JK, Peng DM, Prendiville T, Kleinmahon J, Kantor PF, Gottlieb Sen D, Human DG, Ewert P, Krueger M, Reber D, Donner B, Hart C, Odri Komazec I, Rupp S, Hahn A, Hanser A, Hofbeck M, Draaisma JMT, Udink Ten Cate FEA, Mussa A, Ferrero GB, Vaujois L, Raboisson MJ, Delrue MA, Marquis C, Theoret Y, Bogarapu S, Dancea A, Handrup MM, Kemna M, Ojala T, Dham N, Dicke F, Friede T, Kaski JP, Gelb BD, Andelfinger G. Impact of MEK Inhibition on Childhood RASopathy-Associated Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci.* 2025;10(2):152-166.

CQ5: どのような合併症の評価が小児期に推奨されるか(内分泌・循環器合併症を除く)?

推奨: 腫瘍発生、凝固異常、難聴、眼科的異常、発達特性などの合併症の頻度が高く、総合的な合併症評価を行うことを推奨する。

【推奨の強さ: 強】

【エビデンスレベル: B】

【解説】

ヌーナン症候群では、弱視・近視・乱視などの屈折異常、視野異常、眼位・眼球運動性異常の頻度が高い。van Trier らは、105 名のヌーナン症候群患者(平均 12 歳、0-60 歳)における眼科合併症を解析し、遠視(37%)、乱視(33%)、近視(24%)、弱視(27%)、斜視(38%)、眼振(15%)を認めたことを報告している(1)。ヌーナン症候群では眼科的合併症が多いため、診断時を含め、定期的な評価を行う。

ヌーナン症候群では難聴の頻度が高い。Madej らは、67 名の RASopathy 患者(そのうち、60 名がヌーナン症候群)における耳鼻科合併症を解析し、15%に難聴を認め、9%が感音難聴であった。10%で反復性の中耳炎を認めた(2)。同様に、van Trier らの報告では、44 名中 9 名に感音難聴を認め、その中の 7 名が 10 歳未満で診断されていることを報告している(3)。そのため、ヌーナン症候群では聴力検査を行うことを推奨する。また、一過性の伝音声の難聴の割合も多く、中耳炎の合併に起因する可能性が指摘されている。中耳炎の適切な管理が難聴予防に重要である。

ヌーナン症候群では凝固系の異常を認める。2018 年のシステマティックレビュー(4)では、428 名のヌーナン症候群患者を解析し、出血症状を 43%に認めていた。ただ、31%では出血にかかわるデータの記載を認めていない。一方、90%で凝固検査異常(PT 延長、APTT 延長、血小板減少、血小板凝集異常)を認め、その中で 45%が確定診断を受けていた。195 名の確定診断患者の中で、154 名(78%)が1つの凝固因子の欠乏あるいは von Willebrand 病を、42 名(22%)が複数の凝固因子の欠乏を認めた。第 11 因子の欠乏が最も多く(81 名)、それ以外にも、第 12 因子(34 名)、第 8 因子(28 名)の割合が多かった。血小板減少や血小板凝集異常の血小板異常を 46 名で認めていた。また、Briggs らは、101 名のヌーナン症候群の解析している。70 名において 164 回の外科的処置を行い、9 名に出血に関する合併症を認めた。いずれも、凝固能検査や術前検査を受けておらず、出血リスクは 6.2%と計算される(5)。適切な検査により出血合併症のリスクは最小限にすることが可能であるため、ヌーナン症候群と診断されれば、凝固能検査(血小板数、PT、APTT)を行うことを推奨する。手術前には、凝固能検査を再検する。原則、アスピリンの使用を控える。

Kratz らは、ヌーナン症候群 632 名において、小児期における腫瘍(良性、悪性を含む)の標準化罹患比を解析し、8.1(95%信頼区間: 3.5-16.0)であることを報告している(6)。632 名中 8 名で腫瘍を認めており、内訳は若年性骨髄単球性白血病 3 名(1 歳未満発症)、急性リ

ンパ性白血病 2 名(4, 8 歳発症)、毛様細胞性星細胞腫 1 名(7 歳発症)、胚芽異形成性神経上皮腫瘍(良性腫瘍)1 名(6 歳発症)、神経芽腫 1 名(3 歳発症)であった。一方、Jongma ヌーナン症候群らは、297 名のヌーナン症候群患者(*PTPN11* 病的バリエントを有する)における腫瘍発生リスクを解析している(7)。55 歳までの腫瘍発生リスクは対象集団に比べて 3.5 倍(95%信頼区間: 2.0-5.9)であった。本研究では、既報も含め悪性腫瘍を発症した *PTPN11* の病的バリエントを有する 29 名のヌーナン症候群データを解析している。小児期発症は神経芽腫が 4 名(5 か月、6 か月、1 歳、4 歳発症)、若年性骨髄単球性白血病 1 名(1 歳発症)、急性リンパ性白血病 2 名(2 歳、8 歳発症)、急性骨髄性白血病 1 名(5 歳発症)、肝芽腫 1 名(1 か月発症)、胚芽異形成性神経上皮腫瘍(良性腫瘍)1 名(10 歳)、乏突起膠腫 1 名(17 歳)、glioneural tumor 1 名(6 歳)、毛様細胞性星細胞腫 1 名(8 歳発症)であった。このように、ヌーナン症候群では悪性腫瘍の発生リスクが上昇している。なお、*LZTR1* のバリエントでは、ヌーナン症候群の合併に関わらず、神経鞘腫症との関連が示唆されている(8)。

特定の病的バリエントと腫瘍発生の関連性も示されている。例えば、*PTPN11* の 61 番目のコドンのバリエントおよび p.T73I バリエント、*KRAS* の p.T58I バリエントでは、若年性骨髄単球性白血病に類似する骨髄増殖性疾患罹患のリスクが高いことが報告されており、5 歳まで 3-6 か月ごとに診察と末梢血の検査を行うことが推奨されている (9)。それ以外では、現時点では、特定の腫瘍サーベイランスを推奨するだけのエビデンスに乏しい。しかし、ヌーナン症候群では腫瘍発症のリスクが上昇している可能性を否定できないため、血液検査や診察(肝脾腫の評価など)を定期的に行うことが望ましい。

近年、ヌーナン症候群において頭蓋縫合早期癒合症の合併の報告がある(10)。2025 年に報告されたスペインからの研究報告では、121 名の RASopathy 患者の中で(そのうち 68 名が *PTPN11* の病的バリエントを有していた)、2 名(いずれも、*PTPN11* にバリエント)が頭蓋縫合早期癒合症を認めたことを報告している(11)。なお、近年、*ERF* バリエントとの関連性も指摘されている(12,13)。頭蓋縫合早期癒合は発達に影響する可能性があり、頭蓋の変形、小頭に注意して診療する。

ヌーナン症候群の 50-67%に不正咬合を認める(14)。定期的に歯科受診を行い、必要な症例では歯科矯正を行う。

Pierpont は、2016 年に公開したシステマティックレビューにおいて、ヌーナン症候群の IQ は平均(SD)が 84.0(21.4)から 92.9(14.6)であること、IQ が 70 未満の割合が 6-23%であることを報告している (15)。同様に、2018 年に Perrino らは 2、27 名のヌーナン症候群患者(6-18 歳)における IQ を評価し、平均 IQ は 94 であり、その範囲は 56-130 であったことを報告している(16)。また、ヌーナン症候群では発達特性を認め、ヌーナン症候群の 22%が ADHD と診断された(16)。このように、多くのヌーナン症候群の IQ は正常範囲内であるが個人差が大きく、またヌーナン症候群では発達特性を認めることが多い。そのため、ヌーナン症候群では発達評価を行い、個々の発達段階、発達特性に応じた心理・社会的サポートを行う。

【引用文献】

1. van Trier DC, van der Burgt I, Draaijer RW, Cruysberg JRM, Noordam C, Draaisma JM. Ocular findings in Noonan syndrome: a retrospective cohort study of 105 patients. *Eur J Pediatr*. 2018;177(8):1293-1298.
2. Madej O, Kiff R, Kubba H. How common are ear, nose and throat disorders in children with Noonan syndrome and other RASopathies? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2023;166:111480.
3. van Trier DC, van Nierop J, Draaisma JM, van der Burgt I, Kunst H, Croonen EA, Admiraal RJ. External ear anomalies and hearing impairment in Noonan Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(6):874-878.
4. Nugent DJ, Romano AA, Sabharwal S, Cooper DL. Evaluation of bleeding disorders in patients with Noonan syndrome: a systematic review. *J Blood Med*. 2018;9:185-192.
5. Briggs B, Savla D, Ramchandrar N, Dimmock D, Le D, Thornburg CD. The Evaluation of Hematologic Screening and Perioperative Management in Patients with Noonan Syndrome: A Retrospective Chart Review. *J Pediatr*. 2020;220:154-158 e156.
6. Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, Bier A, Eichhorn B, Blank C, Kraus C, Kohlhasse J, Pauli S, Wildhardt G, Kutsche K, Auber B, Christmann A, Bachmann N, Mitter D, Cremer FW, Mayer K, Daumer-Haas C, Nevinsky-Stickel-Hinzpeter C, Oeffner F, Schluter G, Gencik M, Uberlacker B, Lissewski C, Schanze I, Greene MH, Spix C, Zenker M. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer*. 2015;112(8):1392-1397.
7. Jongmans MC, van der Burgt I, Hoogerbrugge PM, Noordam K, Yntema HG, Nillesen WM, Kuiper RP, Ligtenberg MJ, van Kessel AG, van Krieken JH, Kiemeny LA, Hoogerbrugge N. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(8):870-874.
8. Piotrowski A, Xie J, Liu YF, Poplawski AB, Gomes AR, Madanecki P, Fu C, Crowley MR, Crossman DK, Armstrong L, Babovic-Vuksanovic D, Bergner A, Blakeley JO, Blumenthal AL, Daniels MS, Feit H, Gardner K, Hurst S, Kobelka C, Lee C, Nagy R, Rauen KA, Slopis JM, Suwannarat P, Westman JA, Zanko A, Korf BR, Messiaen LM. Germline loss-of-function mutations in LZTR1 predispose to an inherited disorder of multiple schwannomas. *Nat Genet*. 2014;46(2):182-187.
9. Villani A, Greer MC, Kalish JM, Nakagawara A, Nathanson KL, Pajtlar KW, Pfister SM, Walsh MF, Wasserman JD, Zellely K, Kratz CP. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clin Cancer Res*. 2017;23(12):e83-e90.
10. Ueda K, Yaoita M, Niihori T, Aoki Y, Okamoto N. Craniosynostosis in patients with RASopathies: Accumulating clinical evidence for expanding the phenotype. *Am J Med Genet A*. 2017;173(9):2346-2352.
11. Barbero AIS, Valenzuela I, Fernandez-Alvarez P, Vazquez E, Cueto-Gonzalez AM, Lasa-Aranzasti A, Trujillano L, Masotto B, Arumi EG, Tizzano EF. New Insights Into the Spectrum of RASopathies: Clinical and Genetic Data in a Cohort of 121 Spanish Patients. *Am J Med Genet A*. 2025;197(3):e63905.
12. Twigg SR, Vorgia E, McGowan SJ, Peraki I, Fenwick AL, Sharma VP, Allegra M, Zaragkoulias A, Sadighi Akha E, Knight SJ, Lord H, Lester T, Izatt L, Lampe AK, Mohammed SN, Stewart FJ, Verloes A, Wilson LC, Healy C, Sharpe PT, Hammond P, Hughes J, Taylor S, Johnson D, Wall SA, Mavrothalassitis G, Wilkie AO. Reduced dosage of ERF causes complex craniosynostosis in humans and mice and links ERK1/2 signaling to regulation of osteogenesis. *Nat Genet*. 2013;45(3):308-313.
13. Glass GE, O'Hara J, Canham N, Cilliers D, Dunaway D, Fenwick AL, Jeelani NO, Johnson D, Lester T, Lord H, Morton JEV, Nishikawa H, Noons P, Schwiebert K,

- Shipster C, Taylor-Beadling A, Twigg SRF, Vasudevan P, Wall SA, Wilkie AOM, Wilson LC. ERF-related craniosynostosis: The phenotypic and developmental profile of a new craniosynostosis syndrome. *Am J Med Genet A*. 2019;179(4):615-627.
14. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, Roberts AE, Robinson W, Takemoto CM, Noonan JA. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. 2010;126(4):746-759.
 15. Pierpont EI. A Neuropsychological Functioning in Individuals with Noonan Syndrome: a Systematic Literature Review with Educational and Treatment Recommendations. *J Pediatr Neuropsychol*. 2016;2:14–33.
 16. Perrino F, Licchelli S, Serra G, Piccini G, Caciolo C, Pasqualetti P, Cirillo F, Leoni C, Digilio MC, Zampino G, Tartaglia M, Alfieri P, Vicari S. Psychopathological features in Noonan syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(1):170-177.

CQ6:低身長に対する GH 治療は有効か？

推奨： 低身長に対する GH 治療は有効であり、成人身長を改善させる可能性が高い。

【推奨の強さ:強】

【エビデンスレベル:A】

【解説】

ヌーナン症候群の低身長に対する GH 治療は、Romano らが Noonan syndrome guideline でまとめたように、その有効性が示唆されている(1)。その後、28 の報告をまとめた大規模なレビューが Stagi らにより報告され(2)、さらに 43 の報告をまとめた大規模なレビューが Sodero らにより報告された(3)。そして、これらのレビューから短期間の GH 効果は確定的である。特に、本邦で行われた 0.033 mg/kg/day と 0.066 mg/kg/day を用いた 4 年間のランダム化二重盲検多施設比較研究で、日本人健常小児と比較した身長 SDS は 0.033 mg/kg/day で 0.85、0.066 mg/kg/day で 1.84 増加していた(4)。長期間の GH 効果を反映する成人身長のデータは乏しいが、Romano らは、平均 11.6 歳から 5.6 年間に およぶ 0.33mg/kg/week の GH 投与が、near adult height (暦年齢・骨年齢共に、女児では 14 歳以上、男児では 16 歳以上の時点における身長)を、現在の身長 SD スコアから予測される成人身長に比し、男児で 10.9±4.9 cm、女児で 9.2±4.0 cm 増加させたと報告している(5)。以上から、GH 治療量や治療期間、原因遺伝子などに統一性がなく、成人身長までフォローした厳格なランダム化比較試験は報告されていないが(現実的に不可能)、薬理的量で一定期間 GH を使用した時のヌーナン症候群の低身長に対する GH 治療の有効性は明らかと思われる。しかし、原因遺伝子別の詳細な GH 治療効果や *PTPN11* 遺伝子バリエーションの有無が GH 治療効果に関与するか否かは必ずしも明確ではなく(3)、これらは今後の課題である。なお、重篤な副作用の報告はほとんどなかった。なお、日本小児内分泌学会より公表されている「ヌーナン症候群における低身長に対する GH 治療の実施上の注意」(6)には、易腫瘍発症性のリスクを勘案する必要があるため、「血清 IGF-I 値が性・年齢適合基準範囲の上限(+2SD)を超えたときには次の採血で血清 IGF-I 値を再検し、連続して基準範囲の上限を超えた場合には GH 投与量を適切な量に減量する」と記載されている。

【引用文献】

1. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, Roberts AE, Robinson W, Takemoto CM, Noonan JA. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. 2010;126(4):746-759.
2. Stagi S, Ferrari V, Ferrari M, Priolo M, Tartaglia M. Inside the Noonan "universe": Literature review on growth, GH/IGF axis and rhGH treatment: Facts and concerns. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:951331.
3. Sodero G, Cipolla C, Pane LC, Sessa L, Malavolta E, Arzilli F, Leoni C, Zampino G, Rigante D. Efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *Growth Horm IGF Res*. 2023;69-70:101532.

4. Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, Yokoya S, Ogawa Y, Nishijima K, Endo T, Ozono K. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin((R)) (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J*. 2020;67(8):803-818.
5. Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, Lippe B. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2338-2344.
6. 一般社団法人 日本小児内分泌学会, ヌーナン症候群における低身長に対する GH 治療の実施上の注意, <https://jspe.umin.jp/medical/files/guide20200917.pdf>

CQ7: GH 治療は腫瘍発生リスクを増加させるか？

推奨： GH治療が、腫瘍合併リスクを高めることを明らかにした論文は報告されていない。しかし、ヌーナン症候群では悪性腫瘍の発生リスクが高い点に留意してGH治療を行うことを提案する。

【推奨の強さ:弱】

【エビデンスレベル:C】

【解説】

GH 治療が、腫瘍合併リスクを高めることを明確に示した論文は、これまでに報告されていない。しかし、疫学研究によれば、ヌーナン症候群患者は一般集団と比較してがんのリスクが3.5～8.1 倍高いと推定されている。最も一般的ながんは血液悪性腫瘍であり、次いで神経芽腫および原発性脳腫瘍の発症が報告されている(1,2)。特に、一部の *PTPN11* バリエントは、若年性骨髄単球性白血病(JMML)に特異的に関連するとされる(3)。

また、GH 治療を受けたヌーナン症候群患者のうち、遺伝学的にヌーナン症候群と確定診断された7例、臨床的に診断された7例でがんの発症が報告されている。しかし、これらの症例における GH の投与量、開始時期、およびフォローアップの詳細にはばらつきがあり、一様ではない(4-13)(表 3)。そのため、GH 治療と腫瘍リスクの関連については、さらなる検討が必要である。

以上の知見を踏まえ、GH 治療を開始する際には、遺伝学的検査により診断を確定し、その結果を既報の症例と比較検討することが望ましい。また、家族にはがん発症の可能性について十分に説明し、特に、JMML を含む骨髄増殖性疾患のリスクが高い点について理解を促すことが重要である。その上で、包括的な計画を立てたうえで長期的なフォローアップを行なっていくことを提案する。なお、日本小児内分泌学会より公表されている「ヌーナン症候群における低身長に対する GH 治療の実施上の注意」には、易腫瘍発症性のリスクを勘案したフォローアップの方法が記載されている(14)。

【引用文献】

1. Jongmans MC, van der Burgt I, Hoogerbrugge PM, Noordam K, Yntema HG, Nillesen WM, Kuiper RP, Ligtenberg MJ, van Kessel AG, van Krieken JH, Kiemeny LA, Hoogerbrugge N. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a *PTPN11* mutation. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(8):870-874.
2. Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, Bier A, Eichhorn B, Blank C, Kraus C, Kohlhaase J, Pauli S, Wildhardt G, Kutsche K, Auber B, Christmann A, Bachmann N, Mitter D, Cremer FW, Mayer K, Daumer-Haas C, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Oeffner F, Schluter G, Gencik M, Uberlacker B, Lissewski C, Schanze I, Greene MH, Spix C, Zenker M. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer.* 2015;112(8):1392-1397.
3. Lucas BJ, Connors JS, Wang H, Conneely S, Cuglievan B, Garcia MB, Rau RE.

- Observation and Management of Juvenile Myelomonocytic Leukemia and Noonan Syndrome-Associated Myeloproliferative Disorder: A Real-World Experience. *Cancers (Basel)*. 2024;16(15).
4. Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatr*. 2005;94(9):1232-1237.
 5. Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, Lippe B. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2338-2344.
 6. Moos D, Droitcourt C, Rancherevin D, Marec Berard P, Skowron F. Atypical granular cell tumor occurring in an individual with Noonan syndrome treated with growth hormone. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(5):665-666.
 7. Rohrer TR, Abuzzahab J, Backeljauw P, Birkegard AC, Blair J, Dahlgren J, Juliusson PB, Ostrow V, Pietropoli A, Polak M, Romano A, Ross J, Savendahl L, Miller BS. Long-Term Effectiveness and Safety of Childhood Growth Hormone Treatment in Noonan Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(6):380-395.
 8. Cianfarani S. Safety of Pediatric rhGH Therapy: An Overview and the Need for Long-Term Surveillance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:811846.
 9. Witkowski L, Dillon MW, Murphy E, M SL, Mason-Suares H. Expanding the Noonan spectrum/RASopathy NGS panel: Benefits of adding NF1 and SPRED1. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(4):e1180.
 10. Denayer E, Devriendt K, de Ravel T, Van Buggenhout G, Smeets E, Francois I, Sznajder Y, Craen M, Leventopoulos G, Mutesa L, Vandecasteele W, Massa G, Kayserili H, Sciort R, Fryns JP, Legius E. Tumor spectrum in children with Noonan syndrome and SOS1 or RAF1 mutations. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010;49(3):242-252.
 11. Bangalore Krishna K, Pagan P, Escobar O, Popovic J. Occurrence of Cranial Neoplasms in Pediatric Patients with Noonan Syndrome Receiving Growth Hormone: Is Screening with Brain MRI prior to Initiation of Growth Hormone Indicated? *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):423-426.
 12. Jacquinet A, Bonnard A, Capri Y, Martin D, Sadzot B, Bianchi E, Servais L, Sacre JP, Cave H, Verloes A. Oligo-astrocytoma in LZTR1-related Noonan syndrome. *Eur J Med Genet*. 2020;63(1):103617.
 13. Kaya Z, Keser E, Atalay E, Kayhan G, Karamercan S, Topuz B, Kirkiz S, Kocak U. Two distinct syndromic children with T-acute lymphoblastic leukemia: Noonan syndrome and Sotos syndrome. *Leuk Res*. 2022;123:106981.
 14. 一般社団法人 日本小児内分泌学会, ヌーナン症候群における低身長に対する GH 治療の実施上の注意, <https://jspe.umin.jp/medical/files/guide20200917.pdf>

表3. 成長ホルモン治療を受けた Noonan 症候群患者における腫瘍発生の報告例

| 腫瘍 | 年齢 | NSの診断 | 遺伝子/バリエーション | GH治療 | | 備考 | 参考文献 |
|------------------------|-------|-------|------------------|---------------|-------------------|----------------------------------|------|
| | | | | 投与期間 (腫瘍発症まで) | 投与量 | | |
| リンパ腫 | NP | 臨床診断 | ND | 3年 | 0.23~0.46 mg/kg/週 | スウェーデンの単一施設研究, 25例中の1例 | 4 |
| 左頭頂葉の腫瘍 (詳細不明) | NP | 臨床診断 | ND | NP | 平均0.33 mg/kg/週 | GH製剤の米国登録データ, 65例中の1例 成人身長に到達 | 5 |
| 非典型型顆粒細胞腫 (良性・悪性の判定不能) | 10歳 | 臨床診断 | ND | 3年 | 平均0.33 mg/kg/週 | 外科的切除後, 再発なし | 6 |
| グリオニューロナル腫瘍 | 9.5歳 | 臨床診断 | ND | 12年 | NP | GH製薬会社の国際登録データ | 7 |
| 脳腫瘍 (詳細不明) | 10歳 | 臨床診断 | ND | 2.5年 | NP | GH製薬会社の国際登録データ | 7 |
| 毛様細胞性星細胞腫, 脊髄転移 | 思春期年齢 | 臨床診断 | PTPN11/negative | 2.5年 | NP | GH製造会社の国際登録データ | 8 |
| 異形成神経上皮腫瘍 | 9歳 | 臨床診断 | PTPN11/negative | 14か月 | NP | GH製造会社の国際登録データ | 9 |
| 横紋筋肉腫 | 4歳 | 遺伝子診断 | SOS1/p.P102R | NP | NP | | 10 |
| セトリ細胞腫 | 4歳 | 遺伝子診断 | SOS1/p.M269T | NP | NP | | 10 |
| 発達異常形神経上皮腫瘍 | 8歳 | 遺伝子診断 | PTPN11/p.E139D | 4年 | NP | | 11 |
| 異形成神経上皮腫瘍 (低悪性度) | 8歳 | 遺伝子診断 | PTPN11/p.D61G | 15か月 | 0.3 mg/kg/週 | | 11 |
| 毛様細胞性星細胞腫 | 13.5歳 | 遺伝子診断 | PTPN11/p.N308D | 18か月 | 0.35 mg/kg/週 | | 11 |
| オリゴastrocytoma | 22歳 | 遺伝子診断 | LZTR1遺伝子/p.R284C | 15~17歳 | 0.23~0.25 mg/kg/週 | GH投与終了2年後の発症 | 12 |
| 毛細胞急性リンパ性白血病 (中リスク) | 9歳 | 遺伝子診断 | PTPN11/p.R501K | 3年 | NP | | 13 |

ND: not determined, NP: not presented

CQ8: GH 治療は肥大型心筋症を悪化させるか？

推奨： GH 治療によって左室壁厚に有意な増大を認めた研究はなく、肥大型心筋症を悪化させるというエビデンスは認められないが、定期的な心臓超音波検査によるフォローアップは推奨される。

【推奨の強さ：弱】

【エビデンスレベル：C】

【解説】

低身長を伴うヌーナン症候群に対して GH 治療が保険収載されている。GH が心筋細胞の肥大を促進するのではないかという懸念に対して、これまで多くの報告がなされている。心臓超音波検査による心筋肥大を検討した観察研究では、GH 治療開始 1 年後および 3 年後に、開始前に比して左室壁厚に有意な増大は認められなかった(1,2)。心筋肥大をアウトカムの 1 つとした症例対照研究では、症例数は少ないものの GH 治療群と無治療群において、1 年後の心室中隔壁厚および左室後壁厚に有意差は認められなかった。さらに、GH 治療群において開始 4 年後まで心室壁厚に有意な増大を認めなかった(3,4)。これらの報告では、GH 治療開始前から心筋壁肥厚を認める症例も含まれていたが、それらの症例でも GH 治療開始後に心筋壁肥厚の有意な増大は認められなかった。一方、身長を主要アウトカムとしたこれまでのランダム化比較試験や大規模コホート研究でも、GH 治療群において有意な心筋肥大の増悪や心血管イベントの増加は認められなかった(5-9)。しかし、基準値範囲内には留まるものの、GH 治療開始後に心室壁厚が増大した症例が一部に存在したという報告がある(2)。また、因果関係不明と判定されているが、閉塞性肥大型心筋症を合併した症例の 1 例が、GH 治療中に死亡したことが報告されている(10)。したがって、ヌーナン症候群に対する GH 治療中には、概ね半年に 1 回程度の定期的な心臓超音波検査によるフォローアップは推奨される(11)。

【引用文献】

1. Cotterill AM, McKenna WJ, Brady AF, Sharland M, Elsayi M, Yamada M, Camacho-Hubner C, Kelnar CJ, Dunger DB, Patton MA, Savage MO. The short-term effects of growth hormone therapy on height velocity and cardiac ventricular wall thickness in children with Noonan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(6):2291-2297.
2. MacFarlane CE, Brown DC, Johnston LB, Patton MA, Dunger DB, Savage MO, McKenna WJ, Kelnar CJ. Growth hormone therapy and growth in children with Noonan's syndrome: results of 3 years' follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1953-1956.
3. Noordam C, Draaisma JM, van den Nieuwenhof J, van der Burgt I, Otten BJ, Daniels O. Effects of growth hormone treatment on left ventricular dimensions in children with Noonan's syndrome. *Horm Res.* 2001;56(3-4):110-113.
4. Kizilcan Cetin S, Ramoglu MG, Siklar Z, Ozsu E, Aycan Z, Tutar HE, Berberoglu M. The Effect of Growth Hormone Therapy on Cardiac Outcomes in Noonan Syndrome: Long Term Follow-up Results. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2022;14(4):422-432.

5. Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, Yokoya S, Ogawa Y, Nishijima K, Endo T, Ozono K. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin((R)) (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J*. 2020;67(8):803-818.
6. Apperley LJ, Ramakrishnan R, Dharmaraj P, Das U, Didi M, Blair J, Senniappan S. Effect of Growth Hormone Therapy in Patients with Noonan Syndrome: A Retrospective Study. *Int J Endocrinol Metab*. 2020;18(4):e107292.
7. Rohrer TR, Abuzzahab J, Backeljauw P, Birkegard AC, Blair J, Dahlgren J, Juliusson PB, Ostrow V, Pietropoli A, Polak M, Romano A, Ross J, Savendahl L, Miller BS. Long-Term Effectiveness and Safety of Childhood Growth Hormone Treatment in Noonan Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(6):380-395.
8. Raaijmakers R, Noordam C, Karagiannis G, Gregory JW, Hertel NT, Sipila I, Otten BJ. Response to growth hormone treatment and final height in Noonan syndrome in a large cohort of patients in the KIGS database. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(3):267-273.
9. Romano AA, Blethen SL, Dana K, Noto RA. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: the National Cooperative Growth Study experience. *J Pediatr*. 1996;128(5 Pt 2):S18-21.
10. Muroya K, Kawai M, Yamagishi H, et al. Long-term effectiveness and safety of daily growth hormone therapy in Japanese children with Noonan syndrome: a post-marketing surveillance study. *Endocrine J*. 2025, *In press*.
11. 山岸敬幸. Noonan・RAS/MAPK 症候群の小児循環器学 Basic. *Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery*. 2024; 40(4): 1–9.

CQ9: パスウェイ阻害剤(MEK 阻害剤、mTOR 阻害剤)は効果があるか？

推奨: 2024 年の海外における多施設共同の後方視的研究の結果では、MEK 阻害剤投与群において心臓手術(流出路切除術)、心臓移植、死亡リスクの軽減を認めた。標準治療では治療困難な肥大型心筋症やリンパ管異形成に対して MEK 阻害剤投与が選択肢となる可能性がある。しかし、日本では報告がなく、適応外使用であり、注意深い検討が必要である。

【推奨の強さ:弱】

【エビデンスレベル:B】

推奨: mTOR 阻害剤については、ヌーナン症候群の合併症の 1 つである Central conducting lymphatic anomaly(中枢性リンパ管拡張症)の症状に対して日本で承認されているが、ヌーナン症候群患者への投与についての報告はほとんどなく効果は未定である。

【推奨の強さ:なし】

【エビデンスレベル:D】

【解説】

MEK 阻害剤

ヌーナン症候群を含む RASopathies の原因は RAS/MAPK シグナル経路の活性化であるために、その治療に MEK 阻害が有効であることが細胞培養、あるいはモデルマウスの実験にて明らかになってきた(1-4)。2019 年に Andelfinger らが *RIT1* 変異を有するヌーナン症候群 2 例の肥大型心筋症に対して MEK 阻害剤(trametinib)を投与し効果の改善を報告した。その後、標準治療に難渋する肥大型心筋症 (5-8)、特にリンパ管異形成 (9-13)、多源性心房頻拍を伴う病態 (14,15)に対して trametinib を投与して一定の効果が確認されたとする症例報告が報告された。Pascarella らや、Mussa らは肥大型心筋症に trametinib は一定の効果を認めたが、肺動脈狭窄は改善がなかったと報告している。副作用としては、湿疹(8,10,12)、腸炎(8,10,15)などが報告された。

2025 年にアメリカ、カナダ、欧州のグループによる retrospective study の結果が報告された(16)。*PTPN11* 変異陽性者を含まない RASopathy の肥大型心筋症の転帰を主要評価項目に据え、MEK 阻害剤投与群(n=30)、非投与群(n=31)について比較したところ、MEK 阻害剤 trametinib 投与群にて心臓手術(流出路切除術)、心臓移植、死亡リスクの軽減を認め、湿疹や腸炎以外の重篤な副作用は認めなかった。この多施設共同研究により、RASopathies に対する MEK 阻害剤治療についての経験的なエビデンスが得られたとされている。

MEK 阻害剤 Selmetinib は RASopathies の中の神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫に対して日本で承認されている薬剤である。ヌーナン症候群に対する投与は凝固異常を肺・消化管出血を呈した 1 例への投与報告がある(17)。

mTOR 阻害剤

日本では血管腫・血管奇形に対して mTOR 阻害剤が保険適用となっている。ヌーナン症候群の症状の一部としてリンパ管異形成を起こし、その表現型は中枢性リンパ管拡張症や成人

期のリンパ浮腫であるが、難治性リンパ管疾患のリンパ管拡張症として mTOR 阻害剤は適応と考えられる。しかしながら、これまでにヌーナン症候群に合併したリンパ管拡張症に対する Sirolimus 投与の報告をほとんど認めない。

一方、*PTPN11* 変異を持つ Noonan syndrome with multiple lentigines (NSML)は AKT-mTOR シグナル伝達経路を活性化することが知られており、進行性の肥大型心筋症をもつ NSML 患者 1 例に対して mTOR 阻害剤が投与された症例が報告されている(18)。

【引用文献】

1. Chen PC, Wakimoto H, Conner D, Araki T, Yuan T, Roberts A, Seidman C, Bronson R, Neel B, Seidman JG, Kucherlapati R. Activation of multiple signaling pathways causes developmental defects in mice with a Noonan syndrome-associated *Sos1* mutation. *J Clin Invest*. 2010;120(12):4353-4365.
2. Wu X, Simpson J, Hong JH, Kim KH, Thavarajah NK, Backx PH, Neel BG, Araki T. MEK-ERK pathway modulation ameliorates disease phenotypes in a mouse model of Noonan syndrome associated with the *Raf1*(L613V) mutation. *J Clin Invest*. 2011;121(3):1009-1025.
3. Cuevas-Navarro A, Wagner M, Van R, Swain M, Mo S, Columbus J, Allison MR, Cheng A, Messing S, Turbyville TJ, Simanshu DK, Sale MJ, McCormick F, Stephen AG, Castel P. RAS-dependent RAF-MAPK hyperactivation by pathogenic *RIT1* is a therapeutic target in Noonan syndrome-associated cardiac hypertrophy. *Sci Adv*. 2023;9(28):eadf4766.
4. Abe T, Morisaki K, Niihori T, Terao M, Takada S, Aoki Y. Dysregulation of RAS proteostasis by autosomal-dominant *LZTR1* mutation induces Noonan syndrome-like phenotypes in mice. *JCI Insight*. 2024;9(22).
5. Kiamanesh O, Greenway SC, Dicke F, Ballantyne B, Mitrovic S, McGrath K, White JA, Kent WDT, Andelfinger G. Treatment of *RAF1*-Related Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy by MEK Inhibition Using Trametinib. *JACC Case Rep*. 2024;29(13):102379.
6. Leegaard A, Gregersen PA, Nielsen TO, Bjerre JV, Handrup MM. Successful MEK-inhibition of severe hypertrophic cardiomyopathy in *RIT1*-related Noonan Syndrome. *Eur J Med Genet*. 2022;65(11):104630.
7. Mussa A, Carli D, Giorgio E, Villar AM, Cardaropoli S, Carbonara C, Campagnoli MF, Galletto P, Palumbo M, Olivieri S, Isella C, Andelfinger G, Tartaglia M, Botta G, Brusco A, Medico E, Ferrero GB. MEK Inhibition in a Newborn with *RAF1*-Associated Noonan Syndrome Ameliorates Hypertrophic Cardiomyopathy but Is Insufficient to Revert Pulmonary Vascular Disease. *Genes (Basel)*. 2021;13(1).
8. Pascarella A, Limongelli G, De Falco A, Minale EMP, Di Nardo G, Di Marco GM, Zito Marinosci G, Olimpico G, Siani P, De Brasi D. Refractory Chylothorax and Ventricular Hypertrophy Treated with Trametinib in a Patient with Noonan Syndrome: 18-Month Follow-Up. *Children (Basel)*. 2024;11(11).
9. Dori Y, Smith C, Pinto E, Snyder K, March ME, Hakonarson H, Belasco J. Severe Lymphatic Disorder Resolved With MEK Inhibition in a Patient With Noonan Syndrome and *SOS1* Mutation. *Pediatrics*. 2020;146(6).
10. Gordon K, Moore M, Van Zanten M, Pearce J, Itkin M, Madden B, Ratnam L, Mortimer PS, Nagaraja R, Mansour S. Case Report: Progressive central conducting lymphatic abnormalities in the RASopathies. Two case reports, including successful treatment by MEK inhibition. *Front Genet*. 2022;13:1001105.
11. Hribernik I, Brooks T, Dunlop-Jones A, Bentham JR. Successful treatment of refractory chylothorax with MEK inhibitor trametinib in a child with Noonan syndrome: case

- report. *Eur Heart J Case Rep.* 2023;7(4):ytad190.
12. Leenders E, Kleimeier LER, Weeke LC, Coppens CH, Klein WM, Draaisma JMT. Trametinib restores the central conducting lymphatic flow in a premature infant with Noonan syndrome. *Clin Case Rep.* 2024;12(7):e9164.
 13. Nakano TA, Rankin AW, Annam A, Kulungowski AM, McCallen LM, Hill LR, Chatfield KC. Trametinib for Refractory Chylous Effusions and Systemic Complications in Children with Noonan Syndrome. *J Pediatr.* 2022;248:81-88 e81.
 14. Lioncino M, Fusco A, Monda E, Colonna D, Sibilio M, Caiazza M, Magri D, Borrelli AC, D'Onofrio B, Mazzella ML, Colantuono R, Arienzo MR, Sarubbi B, Russo MG, Chello G, Limongelli G. Severe Lymphatic Disorder and Multifocal Atrial Tachycardia Treated with Trametinib in a Patient with Noonan Syndrome and SOS1 Mutation. *Genes (Basel).* 2022;13(9).
 15. Meisner JK, Bradley DJ, Russell MW. Molecular Management of Multifocal Atrial Tachycardia in Noonan's Syndrome With MEK1/2 Inhibitor Trametinib. *Circ Genom Precis Med.* 2021;14(5):e003327.
 16. Wolf CM, Zenker M, Boleti O, Norrish G, Russell M, Meisner JK, Peng DM, Prendiville T, Kleinmahon J, Kantor PF, Gottlieb Sen D, Human DG, Ewert P, Krueger M, Reber D, Donner B, Hart C, Odri Komazec I, Rupp S, Hahn A, Hanser A, Hofbeck M, Draaisma JMT, Udink Ten Cate FEA, Mussa A, Ferrero GB, Vaujois L, Raboisson MJ, Delrue MA, Marquis C, Theoret Y, Bogarapu S, Dancea A, Handrup MM, Kemna M, Ojala T, Dham N, Dicke F, Friede T, Kaski JP, Gelb BD, Andelfinger G. Impact of MEK Inhibition on Childhood RASopathy-Associated Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci.* 2025;10(2):152-166.
 17. Chakraborty A, Beasley G, Martinez H, Jesudas R, Anton-Martin P, Christakopoulos G, Kramer J. Selumetinib for Refractory Pulmonary and Gastrointestinal Bleeding in Noonan Syndrome. *Pediatrics.* 2022;150(4).
 18. Hahn A, Lauriol J, Thul J, Behnke-Hall K, Logeswaran T, Schanzer A, Bogurcu N, Garvalov BK, Zenker M, Gelb BD, von Gerlach S, Kandolf R, Kontaridis MI, Schranz D. Rapidly progressive hypertrophic cardiomyopathy in an infant with Noonan syndrome with multiple lentigines: palliative treatment with a rapamycin analog. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(4):744-751.

Q10: 成人移行支援において、注意すべき成人期合併症は何か(内分泌・心臓合併症を除く)?

推奨: 成人期合併症には、内分泌や循環器合併症のほか、リンパ管異常、眼科的異常、耳鼻科的異常、消化管疾患、精神疾患、側彎、凝固障害などがあり、一部ではてんかん、白血病、悪性腫瘍を合併する。死亡率は標準集団より高く、突然死の報告もある。

【エビデンスレベル:B】

【解説】

ヌーナン症候群の予後に関する研究では、死亡率が一般人口より高いことが示唆されている。多数例のコホートは2件あり、イギリスにおける成人112人を対象とした前向き研究では、死亡例が5例報告されたものの、突然死は認められなかった(1)。一方、ドイツの103人を対象とした研究では、突然死3例を含む10人の死亡が確認され、標準化死亡比3.00(95% CI: 1.44-5.52)と報告されている(2)。肥大型心筋症などの心臓疾患が予後と関連する(3-5)。また、以下にのべる様々な疾患の合併が報告されている。

リンパ管異常は、115人の検討で、生涯のリンパ管異常が37%にみられ、*SOS2* バリエーションと関連していた(6)。35人中リンパ浮腫が49%にみられたとの報告もある(7)。

腫瘍発生は、血液悪性腫瘍が最多とされ、*PTPN11* バリエーションのある297人(平均18歳)のコホートでは、12人に悪性腫瘍が発生し、55歳までの累積がん発症リスクは23%であり一般集団より3.5倍のリスクとされる(8)。

眼科的異常として *PTPN11* バリエーション50例を含むヌーナン症候群105人において、永続的な視覚障害7例および円錐角膜2例が報告されている(9)。

聴力障害は、成人112人中4人(1)、97人中34人(10)に報告され、高音域における進行性の感音難聴が20人中50%の耳に認められたと報告された(11)。

神経学的異常については、成人112人でのてんかんの有病率は10%であり(1) 他にも同様の報告がある(12)。

精神神経的な面については、成人35人のコホートではうつ49%、不安49%との報告や(7)、42人のうち自閉症10%、ADHD20%との報告がある(12)。IQは成人期では小児期より改善するとの報告や(13)、非言語IQ99との報告(12)、健常人と比較し情報処理力のみ低下(14)、健常人と比較し無感情や内向性の傾向(15)などの報告もある。

その他の疾患の合併率について、35例の報告では、側弯症54%、胃食道逆流症60%、便秘症51%、外傷や術後のケロイド形成34%とされている(7)。また、63-79%で易出血性や易打撲痕との報告がある(1,7)。

このように、ヌーナン症候群では様々な成人期合併症を認めるため、成人期医療に向けた成人移行支援は必要である。多領域にわたる診療が求められるため、中心となる診療科の選定などが今後の課題となる。

【引用文献】

1. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child*. 2007;92(2):128-132.
2. Binder G, Grathwol S, von Loeper K, Blumenstock G, Kaulitz R, Freiberg C, Webel M, Lissewski C, Zenker M, Paul T. Health and quality of life in adults with Noonan syndrome. *J Pediatr*. 2012;161(3):501-505 e501.
3. Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati RS, Roberts AE, Lacro RV. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child*. 2014;99(7):629-634.
4. Kraoua L, Jaouadi H, Allouche M, Achour A, Kaouthier H, Ahmed HB, Chaker L, Maazoul F, Ouarda F, Zaffran S, M'Rad R. Molecular autopsy and clinical family screening in a case of sudden cardiac death reveals ACTN2 mutation related to hypertrophic/dilated cardiomyopathy and a novel LZTR1 variant associated with Noonan syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10(7):e1954.
5. Zheng J, Peng L, Cheng R, Li Z, Xie J, Huang E, Cheng J, Zhao Q. RAF1 mutation leading to hypertrophic cardiomyopathy in a Chinese family with a history of sudden cardiac death: A diagnostic insight into Noonan syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2024;12(1):e2290.
6. Swarts JW, Kleimeier LER, Leenders E, Rinne T, Klein WM, Draaisma JMT. Lymphatic anomalies during lifetime in patients with Noonan syndrome: Retrospective cohort study. *Am J Med Genet A*. 2022;188(11):3242-3261.
7. Smpokou P, Tworog-Dube E, Kucherlapati RS, Roberts AE. Medical complications, clinical findings, and educational outcomes in adults with Noonan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(12):3106-3111.
8. Jongmans MC, van der Burgt I, Hoogerbrugge PM, Noordam K, Yntema HG, Nillesen WM, Kuiper RP, Ligtenberg MJ, van Kessel AG, van Krieken JH, Kiemeny LA, Hoogerbrugge N. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(8):870-874.
9. van Trier DC, van der Burgt I, Draaijer RW, Cruysberg JRM, Noordam C, Draaisma JM. Ocular findings in Noonan syndrome: a retrospective cohort study of 105 patients. *Eur J Pediatr*. 2018;177(8):1293-1298.
10. van Trier DC, van Nierop J, Draaisma JM, van der Burgt I, Kunst H, Croonen EA, Admiraal RJ. External ear anomalies and hearing impairment in Noonan Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(6):874-878.
11. Qiu WW, Yin SS, Stucker FJ. Audiologic manifestations of Noonan syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118(3 Pt 1):319-323.
12. Davico C, D'Alessandro R, Borgogno M, Campagna F, Torta F, Ricci F, Amianto F, Vittorini R, Carli D, Mussa A, Vitiello B, Ferrero GB. Epilepsy in a cohort of children with Noonan syndrome and related disorders. *Eur J Pediatr*. 2022;181(8):2919-2926.
13. Roelofs RL, Janssen N, Wingbermuhle E, Kessels RP, Egger JI. Intellectual development in Noonan syndrome: a longitudinal study. *Brain Behav*. 2016;6(7):e00479.
14. Wingbermuhle E, Roelofs RL, van der Burgt I, Souren PM, Verhoeven WM, Kessels RP, Egger JI. Cognitive functioning of adults with Noonan syndrome: a case-control study. *Genes Brain Behav*. 2012;11(7):785-793.
15. Roelofs RL, Wingbermuhle E, van der Heijden PT, Jonkers R, de Haan M, Kessels RP, Egger JIM. Personality and Psychopathology in Adults with Noonan Syndrome. *J Clin Psychol Med Settings*. 2020;27(2):256-267.

【作成委員】

| 名前 | 所属 | 専門領域 |
|------------------|--|--|
| 川井 正信 (作成委員長) | 大阪母子医療センター研究所 分子遺伝・内分泌代謝研究部門 | 小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医・指導医 |
| 緒方 勤 | 浜松医科大学医学部 | 小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医・指導医 臨床遺伝専門医・指導医 |
| 山岸 敬幸 | 東京都立小児総合医療センター | 小児科専門医・指導医 小児循環器専門医 臨床遺伝専門医・指導医 成人先天性心疾患専門医 |
| 黒澤 健司 | 国立成育医療研究センター 遺伝 診療センター/神奈川県立こども医 療センター 遺伝科 | 小児科専門医・指導医 臨床遺伝専門医・指導医 |
| 青木 洋子 | 東北大学大学院医学系研究科 医学部 遺伝医療学分野 | 小児科専門医・指導医 臨床遺伝専門医・指導医 |
| 室谷 浩二 | 神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科 | 小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医・指導医 臨床遺伝専門医・指導医 |
| 石田 秀和 | 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 | 小児科専門医・指導医 小児循環器専門医 移植認定医 成人先天性心疾患専門医 |
| 橘 真紀子 | 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 | 小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医・指導医 |

【協力医師】

| 名前 | 所属 | 専門領域 |
|--------|---------------------------|--|
| 高橋 裕 | 奈良県立医科大学 糖尿病・内分 泌内科学講座 | 総合内科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医・指導医 糖尿病専門医・指導医 |
| 石井 智弘 | 東京都立小児医療センター 内分泌・代謝科 | 小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医・指導医 臨床遺伝専門医・指導医 |
| 鹿島田 健一 | 国立成育医療研究センター・内分 泌・代謝科 | 小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医・指導医 |

| | | |
|-------|-----------------------|---------------------------|
| | | 糖尿病専門医・指導医 臨床遺伝専門医・指導医 |
| 大戸 佑二 | 獨協医科大学埼玉医療センター 小児科 | 小児科専門医・指導医 内分泌代謝科専門医 |

【作成委員の利益相反】

一般社団法人日本小児内分泌学会利益相反(COI)に関する規則に則り、各作成委員の過去3年間の利益相反について申告をうけた。申告された企業名は下記の通りである(対象期間は2020年4月1日から2024年12月31日)。企業名は2024年12月現在の名称とした。

| | 開示項目A | | | | | | | | | 開示項目B | | |
|-------|-------|---|---|------------------------------|------|-----------|--------------------------|---|---|-------|---|---|
| 氏名 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 1 | 2 | 3 |
| 川井 正信 | 無 | 無 | 無 | ノボノルディスクファーマ、ファイザー、JCRファーマ | 無 | 無 | ノボノルディスクファーマ | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 |
| 緒方 勤 | 無 | 無 | 無 | ノボノルディスクファーマ、JCRファーマ | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 |
| 山岸 敬幸 | 無 | 無 | 無 | アストラゼネカ、サノフィ、ヤンセンファーマ、診断と治療社 | サノフィ | ヤンセンファーマ | ヤンセンファーマ、アクテリオンファーマ、田辺三菱 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 |
| 黒澤 健司 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 |
| 青木 洋子 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | かずさDNA研究所 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 |
| 室谷 浩二 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 |
| 石田 秀和 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 |
| 橘 真紀子 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 |

＜利益相反開示項目＞

A. 自己申告者自身の申告事項

1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額(1つの企業・団体124からの報酬額が年間100万円以上のものを記載)
2. 株の保有と、その株式から得られる利益(最近1年間の本株式による利益)(1つの企業の1年間の利益総額が100万円以上のもの、あるいは当該株式の5%以上保有のものを記載)
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬(1つの特許権使用料が年間100万円以上のものを記載)
4. 企業や営利を目的とした団体より、会議の出席(発表、助言など)に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬(1つの企業・団体からの年間講演料が合計50 万円以上のものを記載)
5. 企業や営利を目的とした団体が作成するパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料(1つの企業・団体からの年間原稿料が合計50万円以上のものを記載)
6. 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費[1つの企業・団体から医学系研究(共同

研究, 受託研究, 治験など)に対して, 申告者が実質的に用途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた総額が年間100万円以上のものを記載]

7. 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学(奨励)寄附金(1つの企業・団体から, 申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して, 申告者が実質的に用途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた総額が年間100万円以上のものを記載)

8. 企業などが提供する寄附講座(申告者が実質的に用途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた総額が年間100万円以上のものを記載)

9. その他の報酬(研究とは直接に関係しない旅行, 贈答品など)(1つの企業・団体からの報酬額が年間5万円以上のものを記載)

B. 申告者の配偶者, 一親等内の親族, または収入・財産的利益を共有する者の申告事項

1. 企業や営利を目的とした団体の役員, 顧問職の有無と報酬額(1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上のものを記載)

2. 株の保有と, その株式から得られる利益(最近1年間の本株式による利益)(1つの企業の1年間の利益総額が100万円以上のもの, あるいは当該株式の5%以上保有のものを記載)

3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬(1つの特許権使用料が年間100万円以上のものを記載)

【作成のための資金源】

(1) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業): 成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群(プラダーウィリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上を目指す調査研究」研究班(研究代表者 川井正信)

(2) 日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業: ヌーナン症候群とその類縁疾患の実態調査と機能的なエビデンスに基づいた診断基準・診療指針作成(研究代表者 青木洋子)

【外部評価】

1. 診療ガイドライン原案に対するパブリックコメントの募集

評価を依頼した組織: 一般社団法人日本小児内分泌学会(2025年7月25日～8月15日)、日本小児遺伝学会(2025年7月28日～8月18日)、特定非営利活動法人日本小児循環器学会(2025年8月1日～8月19日)、おでこちゃんクラブ(ヌーナン症候群患者会2025年8月3日～8月18日)

2. 一般社団法人日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言(2025年9月2日)

3. 日本小児遺伝学会理事会で承認(2025年9月24日)

4. 一般社団法人日本小児内分泌学会理事会で承認(2025年10月7日)

5. 特定非営利活動法人日本小児循環器学会理事会で承認(2025年10月20日)

【改訂の時期】

本コンセンサスガイドラインは公開5年以内を目安に改訂を行う予定である。改訂に係る作成委員会は一般社団法人日本小児内分泌学会理事会の指示により組織する。なお、本コンセンサスガイドラインの内容に重大な影響を与えと考えられるあらたな状況が発生し、一般社団法人日本小児内分泌学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある。