

2017年11月30日

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

一般社団法人 日本小児内分泌学会

ヌーナン (Noonan) 症候群における低身長に対して、ヒト成長ホルモン (GH) 治療が2017年11月30日に承認されました。GH治療の実施に際しては、添付文書に記載された承認事項に従いながら適切に行う必要がありますが、一般社団法人 日本小児内分泌学会では、それを補う目的で「実施上の注意」を作成しました。

1. ヌーナン症候群の診断について

(1) 臨床診断

ヌーナン症候群の診断は、van der Burgtらの論文¹⁾をもとに、厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 研究班「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドラインの作成と新規病因遺伝子探索」が作成した臨床診断の基準²⁾に基づいて行う。診断基準を表1に示した。

ここで最も重要な所見が「典型的な顔貌」 (A-1) あるいは「本症候群を示唆する顔貌」 (B-1) となっていることに留意すべきである。これは主観的評価であり、overdiagnosis が生じる余地が残されている。診断に迷うときには、積極的に経験の深い医師に相談すべきである。

なお、ヌーナン症候群と臨床診断されてもGH治療の適応になるとは限らないので、「2. GH治療開始時における注意」を合わせて参照すること。

表1 ヌーナン症候群の臨床診断²⁾

症状	A 主症状	B 副次的症状
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、閉塞性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 胸郭	(A-4) 鳩胸/漏斗胸	(B-4) 広い胸郭
5 家族歴	(A-5) 第1度親近者に明らかなヌーナン症候群の患者あり	(B-5) 第1度親近者にヌーナン症候群が疑われる患者あり
6 その他	(A-6) 発達遅滞、停留精巣、リンパ管異形成のすべて	(B-6) 発達遅滞、停留精巣、リンパ管異形成のうちのいずれかひとつ

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。

(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。顔貌は、ときに特徴的でない場合があり、また年齢とともに変化する。各所見については、dysmorphology(臨床奇形診断学)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、左軸変位、巨大Q波を指す。

(2) 遺伝子診断

ヌーナン症候群の約60～80%に遺伝子異常が同定されるので、可能であれば遺伝子診断を実施することが望ましい。ただし、2017年9月28日現在、この遺伝子診断は保険収載されていない。ヌーナン症候群の診断は前述の臨床診断によることが原則であるが、遺伝子検索の結果、*PTPN11*、*SOS1*、*RAF1*、*NRAS*のいずれかにヌーナン症候群の病因と考えられる遺伝子異常が見つかった場合は臨床診断における判定基準にかかわらず、ヌーナン症候群と診断してよい²⁾。

2. GH治療開始時における注意

- (1) 上記に基づいてヌーナン症候群と診断された患者であって、身長が同性同年齢の基準値の-2SD以下であることを要する。
- (2) 「参考事項(1), (2)」に記載の通り、とくに乳幼児期における易腫瘍発症性のリスクがあることを勘案し、3歳以上の年齢においてGH用量 0.23 mg/kg/weekで開始する。
- (3) GH治療を開始する前に、以下の項目を含む評価を行う。
 - ① 末梢血血液像を含む血液学的検査。必要な場合には造血機能を評価するためにその他の検査を追加する(参考事項(1)参照)。
 - ② およそ6歳未満では、腹部超音波検査(参考事項(2)参照)。
 - ③ 心臓超音波検査による心機能等の評価(参考事項(3)参照)。

3. GH用量増量の基準について

添付文書には、「通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23 mgを6～7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に

体重kg当たり0.47 mgまで増量し、6～7回に分けて皮下に注射する。」と記載されている。どのような場合に「効果不十分」と判定して増量するかについては、以下にその判断のために参考とすべき事項について述べるが、増量しなくても良好な成長を示す症例も稀でないことを認識した上で、総合的に判断すべきである。

(1) 身長SDS (HSDS) の1年ごとの改善 (Δ HSDS) の程度

小児期のGH治療では、どの対象疾患であっても成長の改善度にはかなり大きな個人差があることが知られている。ヌーナン症候群の国内治験においても、そうした個人差が示されており、0.033mg/kg/day (用量の記載では0.23mg/kg/weekに相当する) 群の身長SDSの改善度 (Δ HSDS) は、最初の1年間に0.61 (95%信頼区間: 0.49, 0.73) であった³⁾。 Δ HSDSは投与開始時からのGH用量に依存することが同治験においても示されているが

(0.066mg/kg/day (0.47mg/kg/weekに相当) 群の最初の1年間の Δ HSDSは、1.00 (95%信頼区間: 0.88, 1.12))、他疾患に対するGH治療の経験から治療の途中においても増量によって Δ HSDS が改善することが強く推測される。そのため、成長の改善度が不十分な場合に「効果不十分」と判定してGH用量を増量することは合理的な選択肢である。

GH用量 0.23mg/kg/week によるヌーナン症候群の成長の改善度がSGA性低身長症におけるそれとほぼ同等であることから、SGA性低身長症の治療における増量基準⁴⁾を準用することが妥当であると判断される。すなわち、0.23mg/kg/week によるGH治療においては、治療中の1年ごとについて、 Δ HSDSが、

- 1年目 0.5SD未満
- 2年目 0.25SD未満
- 3年目 0.15SD未満
- 4年目以降 0.1SD未満

であれば、成長反応は平均を下回ると推定し、効果不十分として増量を考慮する上で参考にする。なお、思春期になって成長スパートが開始すると、GH治療による効果判定は困難になるので、この判定基準は原則的に思春期前の症例に適用することとする。

(2) 増量を検討する際に考慮すべきその他の事項

以下のような場合に、増量を考慮することができる。

- ・低身長の程度が著しい場合
- ・予測された成人身長が著しく低い場合
- ・骨年齢や性成熟からみて成長できる期間がかなり短い場合
- ・低身長に伴う心理的ストレスが大きい、または自己肯定感が損なわれている場合

4. GH用量減量の基準について

「参考事項(1), (2)」に記載の通り、易腫瘍発症性のリスクを勘案する必要がある。血清IGF-1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-1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。なお、この基準は、易腫瘍発症性のリスクを回避するために、特発性低身長症の診断と治療に関するガイドライン⁵⁾に示されたよりも厳しく設定した。

5. 参考事項

(1) 若年性骨髄単球性白血病 (JMML) との関連について

PTPN11 遺伝子変異を代表とする RAS-MAPK 経路の機能獲得型遺伝子変異は、悪性血液疾患、とくに若年性骨髄単球性白血病 (juvenile myelomonocytic leukemia, JMML) を引き起こす原因と考えられている。実際、ヌーナン症候群にJMMLが合併することが報告されているが、多くが良性であり一過性であるとされている。一方、JMMLの単発例は侵襲的であり悪性度が高いことが知られているが、こうした例ではしばしばより強力な機能獲得変異を有することが示されている。強力な機能獲得変異ではヌーナン症候群と診断されずに新生児期に致死的経過をたどっている症例も存在することが推測されている⁶⁷⁾。

以上より、ヌーナン症候群では潜在的に骨髄増殖を促進する可能性があると考えて、GH治療にあたっては治療中においても末梢血検査などにより血液学的異常に注意を払う。

(2) 固形腫瘍の発症リスクについて

胎児性腫瘍の発症リスクも通常より高いと考えられている。したがって、GH治療中においても潜在的な発症リスクを考慮し、年齢等を勘案の上腹部超音波検査などにより経過観察を行う。

(3) GH投与による心筋症の発症・増悪の可能性について

これを示すデータは存在しないが、その可能性は懸念されている。したがって、治療中においても心臓超音波検査などにより経過観察を行う。

引用文献

- 1) van der Burgt I et al.: Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 53: 187-191, 1994
- 2) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）研究班「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドラインの作成と新規病因遺伝子探索」（研究代

表者 松原洋一) 平成 23~24 年度総合研究報告書 p10-12

<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201231093B#selectHokoku> (2017 年 9 月 28 日確認)

- 3) Ozono K, Ogata T, Horikawa R et al. Efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J*. 2018; 65. in press,
https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/advpub/0/advpub_EJ17-0313/pdf
(2017 年 11 月 7 日確認)
- 4) 日本小児内分泌学会、日本未熟児新生児学会. SGA 性低身長症における GH 治療の実施上の注意 (2010.10.4 改訂)
http://jspe.umin.jp/medical/files/SGA.GH2010.10.04_final.pdf (2017 年 9 月 28 日確認)
- 5) Cohen P, Rogol AD, Deal CL et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: A summary of the Growth Hormone Research Society, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology Workshop. *J Endocrinol Metab* 2008; 93: 4210-4217.
- 6) Strullu M, Caye A, Lachenaud J et al. Juvenile myelomonocytic leukaemia and Noonan syndrome. *J Med Genet* 2014; 51: 689-697.
- 7) Mason-Suares H, Toledo D, Gekas et al. Juvenile myelomonocytic leukemia-associated variants are associated with neo-natal lethal Noonan syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2017; 25: 509-511.