

＜ヌーナン症候群の診断基準＞

(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、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(文献1)。

(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%に病的バリエントが同定される。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(文献2)。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(文献3, 4)。

*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

参考文献 :

- 1) van der Burgt Orphanet Journal of Rare Diseases 2:4, 2007,
- 2) Grant AR et al. Human Mutat 39:1485-1493, 2018
- 3) Sarkozy A, et al. Human Mutat 30(4):695-702, 2009
- 4) GeneReviews cardiofaciocutaneous syndrome <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1186/>

作成 :

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」

研究開発代表者	青木 洋子 (東北大学)
研究開発分担者	緒方 勤 (浜松医科大学)
	大橋 博文 (埼玉県立小児医療センター)
	岡本 伸彦 (大阪母子医療センター)
	黒澤 健司 (神奈川県立こども医療センター)
	新堀 哲也 (東北大学)
	松原 洋一 (国立成育医療研究センター)
	水野 誠司 (愛知県医療療育総合センター)

協力 : 厚生労働省政策研究班「性分化・性成熟異常を伴う内分泌症候群 (ブ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」(代表 緒方勤)