

2017年11月30日  
2020年5月25日 改訂

## 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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>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<sup>2)</sup>

症状	A 主症状	B 副次的症状
1 顔貌	(A-1)典型的な顔貌 <sup>※1</sup>	(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 <sup>※2</sup>	(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、左軸偏位、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。2020年4月1日以降、保険診療による遺伝子診断が「遺伝学的検査」の一つとして可能になった(遺伝学的検査を実施する場合の注意点については、「5. 参考事項(1)」参照)。ヌーナン症候群の診断は前述の臨床症状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<sup>2)</sup>。

\*「当該患者の症状が臨床診断判定基準を満足しない場合でも」という意味であり、一般的なヌーナン症候群の症状が見られることを前提と考える。(国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 令和2年度 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・治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)、および、令和2年度 厚生労働科学研究費 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」(研究開発代表者 緒方 勤))

## 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(2), (3)」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（5. 参考事項(2)参照）。

- ② およそ6歳未満では、腹部超音波検査（5. 参考事項(3)参照）。
- ③ 心臓超音波検査による心機能等の評価（5. 参考事項(4)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（ $\Delta$ 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（ $\Delta$ HSDS）は、最初の1年間に0.61（95%信頼区間：0.49、0.73）であった<sup>3)</sup>。 $\Delta$ 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 $\Delta$ 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 $\Delta$ 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。なお、2用量でそれぞれの用量を継続した場合の4年間の効果の差についてもすでに報告されている<sup>4)</sup>。

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<sup>5)</sup>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、 $\Delta$ 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(2), (3)」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- 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。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<sup>6)</sup>に示されたよりも厳しく設定した。

5. 参考事項

(1) 「遺伝学的検査」を実施する場合の注意点について

ヌーナン症候群の遺伝子検査は、2020年4月1日からD006-4 遺伝学的検査の対象疾患となり、保険診療による実施が可能になった。

- ① 遺伝学的検査に共通の注意としては、当該の「遺伝子疾患が疑われる場合」に行うものとし、原則として患者1人につき1回に限り算定できる。ただし、2回以上実施する場合は、その医療上の必要性について診療報酬明細書の摘要欄に記載するとされている。1. (1) で述べたように「典型的な顔貌」を有するなどの臨床所見に基づいて本疾患が強く疑われた場合に限って、実施すべきである。
- ② 本疾患は算定要件(1)で区分「オ」に掲載されていることから、実施する場合には「臨床症状や他の検査等では当該疾患の診断がつかないこと及びその医学的な必要性について診療報酬明細書の摘要欄に記載する」ことが必須である。具体的には、次のような状況であればその旨を簡記すればよいと考えられる。
  - a. 顔貌を含めた身体所見等(列挙)は診断基準を満たし当該疾患を強く疑うが、臨床症状として重なる別疾患も存在することから、診断を確定的とするために、遺伝学的検査が必要であった。
  - b. 顔貌を含めた身体所見等(列挙)は診断基準を満たし当該疾患を強く

疑うが、これらの所見は客観性、定量性に乏しいために、医療介入を前提とした診断では、客観性を有する遺伝学的検査が必要であった。

c. 心筋症を合併しており、原因遺伝子により予後が大きく異なるので、適切な診療のために遺伝子診断が必要であった。

③ また、算定が可能な医療機関は、「別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生（支）局長に届け出た保険医療機関」とされている。

④ なお、他の保険医療機関又は衛生検査所に検査を委託する場合は、「当該施設基準の届出を行っている他の保険医療機関又は関係学会の作成する遺伝学的検査の実施に関する指針を遵守し検査を実施していることが公表されている衛生検査所のみ委託すること」という施設基準を満たしていなければならない。

## (2) 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<sup>78)</sup>。

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。

## (3) 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。

ヌーナン症候群が、*dysembryoblastic neuroepithelial tumor*（DNET）などの中枢神経腫瘍と関連する可能性を指摘する報告もある<sup>9)</sup>。また、現時点ではヌーナン症候群の責任遺伝子の可能性がある*LZTR1*変異陽性患者において脳腫瘍の発症が数例報告されている。ヌーナン症候群のGH治療に際しては、治療前から治療後までを含めて、とくに*LZTR1*変異陽性患者では脳腫瘍の発症も念頭に置くべきと思われる<sup>10)</sup>。

## (4) 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* 1994;53: 187-191
- 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（2013 年 3 月）p7-10  
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201231093B>（ファイルリスト 201231093B0001.pdf）（2020 年 5 月 12 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(2):159-174. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0313.  
[https://www.ijstage.jst.go.jp/article/endocrj/65/2/65\\_EJ17-0313/\\_pdf/-char/en](https://www.ijstage.jst.go.jp/article/endocrj/65/2/65_EJ17-0313/_pdf/-char/en)（2020 年 5 月 12 日確認）
- 4) Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y et al. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J*. 2020; doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0371  
[https://www.ijstage.jst.go.jp/article/endocrj/advpub/0/advpub\\_EJ19-0371/\\_article/-char/ja](https://www.ijstage.jst.go.jp/article/endocrj/advpub/0/advpub_EJ19-0371/_article/-char/ja)（2020 年 5 月 12 日確認）
- 5) 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](http://jspe.umin.jp/medical/files/SGA.GH2010.10.04_final.pdf)（2020 年 5 月 12 日確認）
- 6) 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 Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4210-4217
- 7) Strullu M, Caye A, Lachenaud J et al. Juvenile myelomonocytic leukaemia and Noonan syndrome. *J Med Genet* 2014; 51: 689-697
- 8) Mason-Suares H, Toledo D, Gekas J et al. Juvenile myelomonocytic leukemia-associated variants are associated with neo-natal lethal Noonan

syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2017; 25: 509-511

- 9) McWilliams GD, SantaCruz K, Hart B, Clericuzio C, et al. Occurrence of DNET and other brain tumors in Noonan syndrome warrants caution with growth hormone therapy. *Am J Med Genet A.* 2016; 170A:195-201
- 10) Jacquinet A, Bonnard A, Capri Y, et al. Oligo-astrocytoma in *LZTR1*-related Noonan syndrome. *Eur J Med Genet.* 2020; 63:103617