

2017 年 11 月 30 日
2020 年 5 月 25 日 改訂
2026 年 8 月 17 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

ヌーナン症候群に伴う低身長に対するヒト成長ホルモン(GH)治療(ソマトロピン:1 日 1 回製剤)が、2017 年 11 月 30 日に承認されました。これを受け、添付文書の内容を補完し、GH 製剤を安全かつ適正に使用することを目的として、一般社団法人日本小児内分泌学会は「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」を作成し、適正使用の推進に努めてまいりました。

この度、2026 年 6 月 19 日に持続型 GH 製剤であるソマプシタンがヌーナン症候群に伴う低身長に対する治療として承認されたことを受け、一般社団法人日本小児内分泌学会では「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」を改訂いたしました。GH 治療の実施にあたっては、添付文書に記載された承認事項に従い適切に行う必要がありますが、本「実施上の注意」も併せてご参照の上、適正使用にご留意くださいますようお願いいたします。

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、日本小児内分泌学会のホームページで公開されている「ヌーナン症候群の診断基準」に基づいて行う(表 1)。

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。

(2) 遺伝子診断

ヌーナン症候群の約 80%に遺伝子異常が同定されるので、遺伝子診断を実施することを強く推奨する。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, SOS2, RAF1, RIT1, NRAS, KRAS, LZTR1 のいずれかにヌーナン症候群の病因となりうる病的バリエントが見つかった場合は、臨床症状と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。特に、遺伝子診断で陰性のときには、未知の責任遺伝子におけるバリエントの存在などは否定できないものの、ヌーナン症候群以外の疾患を十分に考慮して鑑別疾患を進めるべきである。また、保険収載されている遺伝子群は、ヌーナン症候群の原因遺伝子を網羅しているわけではない。そのため、必要に応じて、未知のヌーナン症候群責任遺伝子の同定や鑑別疾患の原因解明のために、研究としての全エクソーム解析なども考慮する。

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 治療を行う。

- ・ 1 日 1 回製剤(ソマトロピン)を使用する場合

GH 用量 0.23 mg/kg/week で開始する。

- ・ 持続型 GH 製剤(ソマプシタン)を使用する場合

添付文書には、「通常、1 週間に体重 kg 当たり、ソマプシタン(遺伝子組換え)として 0.24 mg を皮下に注射する。」と記載されている。ソマプシタン 0.24 mg/kg/week は、1 日 1 回製剤であるソマトロピン 0.35 mg/kg/week に対して優位性が示された用量である (2)。そのため、ソマプシタン投与中においては、診察、IGF-1 値や糖代謝マーカーを含めた血液検査、心臓エコー検査などを定期的に行い、必要な症例では速やかに減量または中止を検討する。一方で、ソマプシタンでは、1 日 1 回製剤であるソマトロピンと異なり、低用量から開始し、効果不十分な場合に増量するという方針が添付文書上明記されていない。安全性が懸念される症例では、ソマプシタンにおいても低用量から開始し、安全性と効果を判定しながら漸増する方針も選択肢となりうる。

(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 心臓超音波検査による心機能等の評価(5. 参考事項(3)参照)。
- ③ およそ 6 歳未満では、腹部超音波検査を考慮する(5. 参考事項(4)参照)。

3. GH 用量増量の基準について

- ・ 1 日 1 回投与のソマトロピン製剤

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 (HT-SDS) の 1 年ごとの改善 (Δ HT-SDS) 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 HT-SDS) 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 HT-SDS 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 HT-SDS 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 HT-SDS 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(4)。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(5)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 HT-SDS 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。

・持続型 GH 製剤(ソマブシタン)

添付文書では、ソマブシタンの通常用量は「1 週間に体重 kg 当たり 0.24 mg を皮下投与する」とされており、通常用量を超える増量は想定されていない。一方、安全性を考慮して低用量から投与を開始した場合には、ソマトロピン 1 日 1 回製剤の項に示された Δ HT-SDS の基準に基づき効果判定を行い、通常用量を超えない範囲で増量の要否を判断する。

(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(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(6)に示されたよりも厳しく設定した。

持続型 GH 製剤(ソマブシタン)では、投与後に IGF-1 値の週内変動を認める。ヌーナン症候群を対象としたソマブシタンの臨床試験では、IGF-1 値は投与 2~3 日後にピークを迎え、投与 4 日目に週平均値を示した(2)。易腫瘍性リスクを考慮した IGF-1 値の上限(+2SD)を、どの時点で評価すべきかについては、現時点で十分なエビデンスがない。そのため、現時点では週平均 IGF-1 値に基づいて投与量を判定することを提案する。ただし、IGF-1 高値をどの程度まで許容できるかについては、今後さらに検討が必要であるが、安全性の観点から週平均 IGF-1 値が上限(+2SD)を超えないようにすることは妥当と考えられる。

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り、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。

- 顔貌を含めた身体所見等(列举)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。
- 顔貌を含めた身体所見等(列举)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。
- 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にのみ委託すること」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(7,8)。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) 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ことがヌーナン症候群のコンセンサスガイドラインに記載されている (9)。

(4) 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(10)。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(11)。

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 (12)。

(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(13)。*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(14,15)。

*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. 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.
2. Jorge AAL, Albanese A, Hojby M, Soltysik K, Edouard T, Grandone A, Tansey M, Mori J. Once-weekly somapacitan in children with Noonan syndrome: randomized controlled phase 3 trial. *Eur J Endocrinol.* 2026;194(3):393-403.
3. Ozono K, Ogata T, Horikawa R, Matsubara Y, Ogawa Y, Nishijima K, Yokoya S. Efficacy and safety of two doses of Norditropin((R)) (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.
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. 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
6. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausk SD, Savage MO, Wit JM, participants ISSCW. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4210-4217.
7. Strullu M, Caye A, Lachenaud J, Cassinat B, Gazal S, Fenneteau O, Pouvreau N, Pereira S, Baumann C, Contet A, Sirvent N, Mechinaud F, Guellec I, Adjaoud D, Paillard C, Alberti C, Zenker M, Chomienne C, Bertrand Y, Baruchel A, Verloes A, Cave H. Juvenile myelomonocytic leukaemia and Noonan syndrome. *J Med Genet.* 2014;51(10):689-697.
8. Mason-Suares H, Toledo D, Gekas J, Lafferty KA, Meeks N, Pacheco MC, Sharpe D, Mullen TE, Lebo MS. Juvenile myelomonocytic leukemia-associated variants are associated with neo-natal lethal Noonan syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2017;25(4):509-511.
9. ヌーナン症候群コンセンサスガイドライン 2025 年度版 , <https://jspe.umin.jp/medical/files/guide251027.pdf>
10. McWilliams GD, SantaCruz K, Hart B, Clericuzio C. Occurrence of DNET and other brain tumors in Noonan syndrome warrants caution with growth hormone therapy. *Am J Med Genet A.* 2016;170A(1):195-201.
11. 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.
12. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:4.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Rauen KA. Cardiofaciocutaneous Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.