

## Review

【特集：第20回教育セミナー〈I部：心血管系の遺伝性疾患と症候群〉】

## Noonan・RAS/MAPK 症候群の小児循環器学 Basic

山岸 敬幸

東京都立小児総合医療センター

## Noonan and RAS/MAPK Syndromes in Pediatric Cardiology: A Review

Hiroyuki Yamagishi

Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

Noonan syndrome (NS), first described by Dr. Jacqueline Noonan in 1963, is an autosomal dominant congenital anomaly syndrome. It is characterized by unique facial features, heart disease, and short stature. Patients with NS require comprehensive medical treatment for a variety of systemic symptoms. Genetic analyses have recently revealed that Costello syndrome and cardiofaciocutaneous syndrome, which share many clinical similarities with NS, are caused by abnormalities in the RAS/MAPK intracellular signaling pathway. Collectively, these syndromes and other NS-associated disorders are now referred to as RAS/MAPK syndromes or RASopathies. This review provides basic knowledge on 25 NS-associated disorders and RAS/MAPK syndromes with which pediatric cardiologists should be familiar.

Keywords: Costello syndrome, cardiofaciocutaneous syndrome, PTPN11, RAF1, heart disease

Noonan 症候群 (Noonan syndrome: NS) は、特徴的顔貌、心疾患、低身長を特徴とする常染色体顕性 (優性) 遺伝形式の先天性異常症候群で、1963 年に Jacqueline Noonan 博士によって報告された。多彩な全身症状に対して、包括的な診療が必要となる。近年、NS と臨床的に類似点が多い Costello 症候群 (Costello syndrome: CS)、心臓・顔・皮膚 (cardio-facio-cutaneous: CFC) 症候群などが、遺伝子解析により NS と共通の RAS/MAPK 細胞内シグナル伝達系の分子の異常により発症することが解明され、これらの症候群を含む NS の類縁疾患が RAS/MAPK 症候群または "RASopathies" と総称されるようになった。本稿では、小児循環器専門医が知っておくべき Noonan・RAS/MAPK 症候群の基本知識を紹介する。

## はじめに

Noonan 症候群 (Noonan syndrome: NS) は、特徴的顔貌、心疾患、低身長を特徴とする常染色体顕性 (優性) 遺伝形式の先天性異常症候群で、1963 年に Jacqueline Noonan 博士によって報告された<sup>1)</sup>。Fig. 1 に示すような多彩な全身症状に対して、包括的な診療が必要となる<sup>2)</sup>。近年、NS と臨床的に類似点が多い Costello 症候群 (Costello syndrome: CS)、心臓・顔・

皮膚 (cardio-facio-cutaneous: CFC) 症候群などが、遺伝子解析により NS と共通の RAS/MAPK 細胞内シグナル伝達系の分子の異常により発症することが解明され、これらの症候群を含む NS の類縁疾患が RAS/MAPK 症候群または "RASopathies" と総称されるようになった<sup>3,4)</sup>。本稿では、小児循環器専門医が知っておくべき Noonan・RAS/MAPK 症候群の基本知識を紹介する。

著者連絡先：山岸敬幸 (E-mail: hyamag@keio.jp)

〒183-8561 東京都府中市武蔵台 2-8-29 東京都立小児総合医療センター

doi: 10.9794/jspccs.40.234

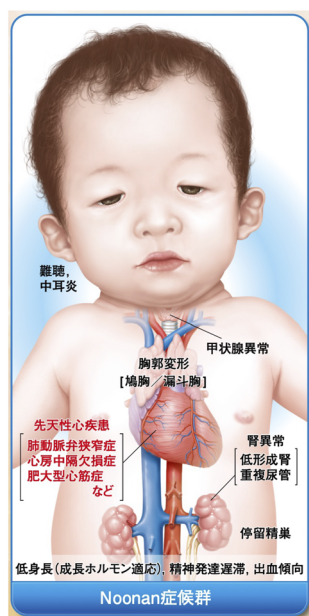


Fig. 1 Noonan 症候群の臨床徴候

Noonan 症候群では、図に示すような臨床徴候に対して、包括的診療を必要とする。文献 2) より引用。

## Noonan 症候群 (NS) の診断

NS の約 80% に心疾患が合併し、先天性心疾患の 1.4% を占めると言われている。また、心疾患を高率に合併する症候群として 21trisomy に次いで 2 番目に多い<sup>5)</sup>。

NS の診断は基本的に臨床診断であり、心疾患と特徴的顔貌により経験ある小児循環器専門医に初めて診断されることが多い。臨床診断には Table 1 に示す診断基準の主要徴候に注目し、副徴候を参考とする<sup>6,7)</sup>。診断基準 (Table 1) は、2023 年 10 月に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) により、アップデートされた。臨床診断によることを原則としたうえで、可能であれば遺伝子診断を実施することが望ましい。遺伝子異常が同定されるのは 60~80% で、全例ではないことに留意する。遺伝子検索の結果、*PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *NRAS*, *SOS2*, *RIT1*, *KRAS*, *LZTR1* のいずれかに NS の病因と考えられる遺伝子異常が検出された場合、確定診断としてよい<sup>7,8)</sup>。検査は保険収載され、かずさ DNA 研究所で検査できる。

心疾患、特に小児で肺動脈弁狭窄症 (pulmonic stenosis: PS), 肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy: HCM) を診断した場合、Table 1 に示された NS

の身体的特徴の有無を念頭に鑑別診断することも重要である。Table 1 の留意点として、(A-2) 心臓の表現型として以前より閉塞性肥大型心筋症 (hypertrophic obstructive cardiomyopathy: HOCM) と記載されているが、実際の NS の HCM は必ずしも閉塞性ではない (Table 1 (A-2) の HOCM の表記については、2024 年現在ガイドライン委員会で検討中である)。NS は常染色体顕性 (優性) 遺伝形式をとるため、NS と診断された児の親も NS であることが疑われる場合もある。親の心疾患についての精査も勧められるが、それまで健常と考えられてきた親の診断においては、本人の心情や家族関係に十分配慮した遺伝カウンセリングが必要である。

## Noonan・RAS/MAPK 症候群の分子機序・遺伝子変異

RAS/MAPK 症候群には、神経線維腫症 I 型 (neurofibromatosis I: NF1), NS, LEOPARD 症候群と呼ばれていた Noonan syndrome with multiple lentiginos (NSML), capillary malformation–arteriovenous malformation Syndrome (CM-AVM), CS, CFC 症候群, Legius 症候群が含まれる。これらの疾患・症候群は、生命維持に重要な役割を果たす RAS/MAPK 細胞内シグナル伝達系の分子をコードする遺伝子の異常を病因とする。Fig. 2 および Table 2 に示すように、共通の分子経路の中の異なる分子 (遺伝子) の異常により、それぞれの疾患・症候群が発症する<sup>3,4)</sup>。

日本小児循環器学会・遺伝子疫学委員会の調査 (平成 23–25 年度研究課題) では、遺伝子検査が実施された Noonan 類縁疾患 82 例のうち、遺伝子異常が判明したのは 48 例 (59%) であった<sup>9)</sup>。内訳は、*PTPN11* 変異が 30 例 (63%) で最も多かった。*PTPN11* 変異例には PS が多かったが、遺伝子変異と治療の必要性には関連性はなかった。心房中隔欠損症 (atrial septal defect: ASD) も *PTPN11* 変異例で多く、約 6 割で手術が行われていた。HCM は *RAF1* 変異 6 例全例 (100%) に認められ、全例で内服治療が行われていた一方、*PTPN11* 変異例では 7 例 (23%) で、うち 3 例 (43%) だけが内服治療を受けていた。また、NSML の 3 例中 2 例で *PTPN11* 変異があり、HCM と PS を合併していた。*MEK2* 変異の 1 例では、僧帽弁逸脱・逆流が認められた。CFC 症候群の 3 例中、*KRAS* 変異が 1 例、*BRAF* 変異が 1 例に検出され、PS 1 例、HCM 1 例、HCM と PS の合併 1 例だった。CS 3 例中 2 例に *HRAS* 変異が認められ、HCM と PS

Table 1 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<sup>\*3</sup>。PTPN11, SOS1, SOS2, RAF1, RITI, 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。<sup>\*4,5,6</sup>

## (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。

(文献7) より Table 1 を引用)

が 1 例ずつだった。CS のもう 1 例には *SHOC2* 変異があり、僧帽弁閉鎖不全術後に不整脈で突然死していた。

## NS の心電図所見

NS の診断基準・主要徴候の 1 項目に、「特徴的な心電図所見」がある (Table 1)。この「特徴的な心電図所見」は NS 症例の約 60% に認められると報告されており、Fig. 3 に示すような aVF 誘導の QRS 電気軸陰性を伴う左軸偏位、左側前胸部誘導の R/S 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して見られる、いわゆる “clockwise rotation” の所見である<sup>10)</sup>。この所見は、心疾患の有無と関連なく認められ、心電図所見に精通した小児循環器医が NS を診断する際に非常に役立つ。

## NS の心血管病変の特徴

PS が 20~50% と最も多く、PS の 7% を NS が占めるといわれる。さらに二次孔型 ASD の合併も高率

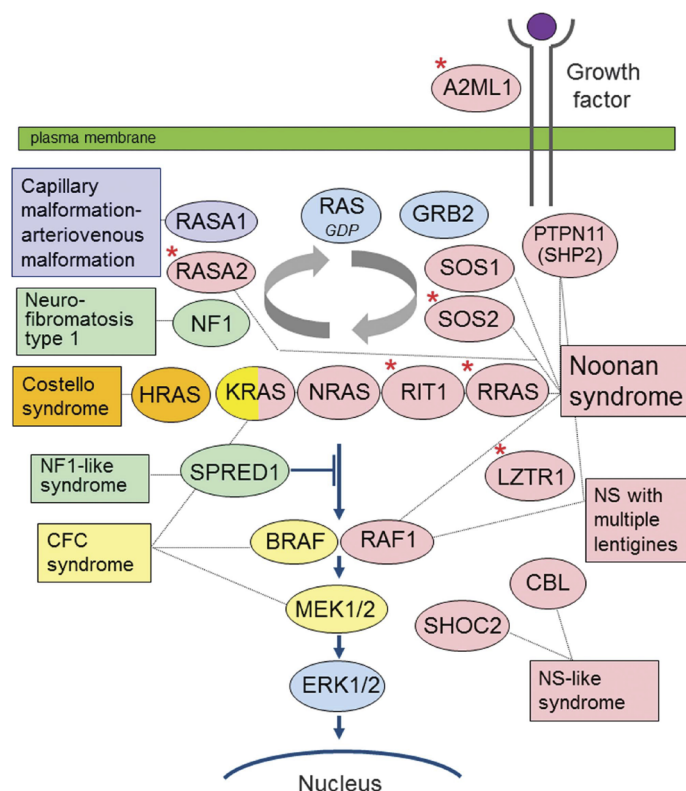


Fig. 2 RAS-MAPK シグナル伝達経路と Noonan・RAS/MAPK 症候群の病因遺伝子

Noonan・RAS/MAPK 症候群は、生命維持に重要な役割を果たす RAS/MAPK 細胞内シグナル伝達系の様々な分子をコードする遺伝子の異常を病因とする。文献<sup>3)</sup>より引用。

Table 2 Noonan・RAS/MAPK 症候群の遺伝子変異と心疾患の関連

遺伝子変異 (頻度)	特徴的な心疾患
PTPN11 (~50%)	肺動脈弁狭窄症, 心房中隔欠損症 肥大型心筋症は少ない
SOS1 (11%)	肺動脈狭窄
RAF1 (5%)	肥大型心筋症
SHOC2 (~2%)	僧帽弁逸脱と中隔欠損
KRAS (~1.5%)	肺動脈狭窄
RIT1 (5%)	肥大型心筋症
MEK1 (?%)	肺動脈狭窄

( )内の数字は Noonan 症候群における頻度を示す。特に特徴的な心疾患が報告されていない遺伝子変異 NRAS (0.2%), CBL, RRAS, RASA2, A2ML1, SOS2, LZTR1, BRAF

(10~20%)<sup>11)</sup>で、不完全型房室中隔欠損症(一次孔型 ASD)もスペクトラムに含まれる<sup>12)</sup>。NSでは右心系の異常が多く認められるのが特徴であり、左心系閉塞性心疾患(大動脈弁狭窄症, 大動脈縮窄症など)を特徴とする Turner 症候群と対比される。また, HCMが20~30%に合併し, 心室拡張機能障害(拘束型心筋症様)を呈するのも特徴である<sup>13)</sup>。その他, Fallot 四徴症, 大動脈縮窄症, 僧帽弁異常を認める例

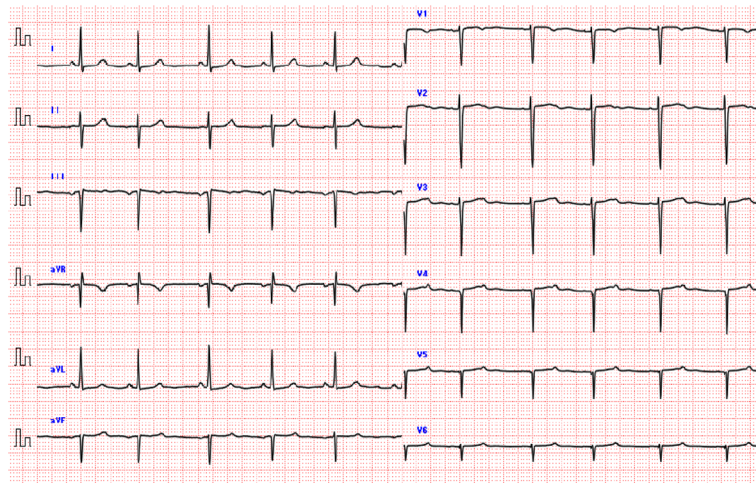
もあるが, 不整脈や突然死の発生は少ないと言われている。

NS以外のRAS/MAPK症候群の心血管疾患の特徴をTable 3にまとめる<sup>3,4)</sup>。小児における多源性心房頻拍(multifocal atrial tachycardia: MAT)は通常特発性だが, 肺疾患や先天性心疾患の術後, またCSに合併することが報告されている。この機序は不明だが, 重度なPSやHCMと関連なく, 独立した不整脈として存在する。

## NSとPS

NSでは, 肺動脈弁異形成によるPSが特徴的である。25~35%の症例で肺動脈弁が異形成で, しばしばASDを合併する<sup>14-16)</sup>。異形成弁は3弁が多く, 著明に厚い弁尖は粘液腫様の組織で構成され, 癒合が見られる。弁輪は通常低形成である。重度の肺動脈弁異形成は, 症候群でないPSではあまり見られないため, NSを疑う心臓所見である。

自然歴として, 軽度のPSは平均13.6年の経過観察では進行しなかった, とする報告がある。また, NS



ヌーナン症候群のマネジメント, 第1版, メディカルレビュー社, 2017

Fig. 3 Noonan 症候群の特徴的な心電図所見

詳細は本文を参照.

Table 3 Noonan 症候群以外の RAS/MAPK 症候群に見られる心疾患

疾患	心疾患
NS with multiple lentiginos (LEOPARD 症候群)	肥大型心筋症 (80%に心構造異常), 心電図異常 (73%), 弁異常 (50%), 肺動脈狭窄 (23%), 冠動脈異常 (15%)
NS-like disorder with loose anagen haer	肺動脈弁狭窄 (39%), 僧帽弁異形成 (31%), 肥大型心筋症 (27%), 中隔欠損症 (42%)
NS-like disorder	心筋症, 不整脈, 大動脈弁や僧房弁異常
Costello 症候群	肥大型心筋症 (60%), 先天性心疾患 (44%), 肺動脈弁狭窄 (22%), 心房頻脈 (48%)
CFC (Cardiofaciocutaneous) 症候群	肺動脈弁狭窄 (45%), 肥大型心筋症 (40%), 中隔欠損症, 弁異常, 不整脈, 大動脈拡張
Nerofibromatosis type1 (NF1)	NF1 vasculopathy (瘤, 狭窄, 動静脈異常), 高血圧, 肺動脈弁狭窄, 先天性心疾患, 心内神経線維腫症
NF1 like syndrome (Legius syndrome)	肺動脈弁狭窄, 僧帽弁逸脱

の PS の 58%は無治療経過観察で, 約 1/3 は開胸手術もしくは複数回の治療を必要とした, とする報告もある<sup>8)</sup>. PS に対する治療の第一選択であるバルーン拡張術は禁忌ではないが, 異形成弁に対して狭窄の解除効果に乏しく, 肺動脈損傷による出血の危険があるので注意を要する.

### PS の発生機序に関する考察

心臓の弁は, 房室管と流出路に形成される心内膜床 (cardiac cushions) の部分に発生する. 心臓の原基である (原始) 心筒は, 内側の内皮 (心内膜) 細胞層と外側の心筋層と, それらを分ける細胞間基質によって構成されている. 心筒の屈曲 (ルーピング) と同時に, 心室および心房形成部分では心筋層が発達するが, 房室管と流出路の部分では心筋層は発達しない. 房室管では, 内皮細胞が形質転換して細胞間基質の層に流入し, 間葉系細胞に分化・増殖して心内膜床を形成していく. 流出路では, 神経管背側から移動して細胞間基質の層に流入する心臓神経堤細胞から分化した

間葉系細胞の関与が大きい. したがって, 僧帽弁と三尖弁がもともと局所の内皮細胞に由来する心内膜床の組織だけで形成されるのに対し, 大動脈弁と肺動脈弁の発生には心臓神経堤細胞も関与すると考えられている<sup>8, 14-16)</sup>.

正常の弁は, 心筒内腔に膨隆した心内膜床として形成された組織がリモデリングすることにより, 一層の内皮細胞と中心基質にコラーゲン・エラスチン・グリコサミノグリカンを有する薄い葉状構造物として形成される. したがって NS で見られる異形成弁は, このリモデリングの過程が起こらず, 分厚く可動性の悪い構造になった結果と推測される. NS のモデル動物 PTPN11 変異マウスでは, 間葉系細胞の異常増殖による半月弁の異常が認められ, RAS/MAPK シグナル経路の恒常的な亢進によって, 心内膜床形成からリモデリングへの変換が障害される機序が示唆される<sup>16)</sup>. ただし, このマウスでは肺動脈弁だけでなく, 大動脈弁にも同様の異常が認められることが, ヒト NS と異なる. 心内膜床の間葉系細胞に発現する G タンパク結合受容体 CXCR7 を欠失するマウス胎仔では,

BMP シグナルが増加し、間葉系の弁の細胞が過剰に増殖することにより大動脈弁と肺動脈弁の狭窄を起こす。モデル動物を用いた研究により、半月弁の発生とその異常について解明が進んでいるが、それぞれの半月弁の形成を特異的に制御する分子機構は不明で、なぜ NS では肺動脈弁が特に障害されるのかはわかっていない。

## NS と HCM

HCM は NS の約 20% で見られる。遺伝子型では、*RAF1* 変異で頻度が高く、重症例も多い。NS の *PTPN11* 変異では HCM の頻度が少ない一方、NSML の *PTPN11* 変異では HCM の合併が多いことは興味深い(後述)。*KRAS* 変異では重症 HCM が多く、*SHOC2* 変異では僧帽弁逸脱と中隔欠損の合併が見られるが、NS 全体での重症度と自然歴は様々である<sup>14)</sup>。特発性 HCM と比較すると、NS では乳児期の発症が 57% で、より早期に発症する。乳児期に HCM と診断された児の死亡率は 15% と高く、先天性心疾患を合併する頻度も 70% と高い。乳児期以降の発症例については、成人期まで安定している症例、改善する症例がある一方、進行する症例もあり、様々な経過が報告されている。年次死亡率は非症候群性の HCM とほぼ同じで、突然死や不整脈の報告も多くない<sup>13-15, 17-19)</sup>。

## HCM の発症機序に関する考察

HCM はしばしばサルコメア病とされ、心筋収縮の分子的な力を生み出しているサルコメアタンパクをコードする遺伝子のほぼすべてで病因変異が同定されている。主な遺伝子は、*MYBPC3* と *MYH7* で、検出される変異の約 70% を占める<sup>20)</sup>。NS の病因遺伝子である *PTPN11* にコードされる SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase (SHP2) は、サルコメアタンパク以外で HCM に関連するシグナルタンパクであり、RASopathy に関連する心筋症はサルコメア病と異なる「二次性心筋症」に分類される。*PTPN11* 変異は NS で約 50%、NSML ではほとんどの症例で検出され、NSML で主として HCM に関連する一方、NS ではむしろ PS、ASD との関連が多く、HCM は少ない。これまで基礎研究で NS の *PTPN11* 変異は機能獲得変異 (gain of function) であり、SHP2 の phosphatase 活性を増強する一方、NSML の *PTPN11* 変異は機能喪失変異 (loss of function) であり、PTP の触媒作用に重要な保存残基に影響し phosphatase 活

性を減弱することが報告されている。*PI3K/AKT* 経路の調節不全が NSML における心臓の病態生理に関与し、*SHP2Y279C* と *SHP2T468M* 変異が *GAB1* (Grb2-associated binding protein1) の脱リン酸化を阻害し、*PI3K/AKT* 活性を増加させることにより心筋細胞の肥大を促進する結果が報告されている<sup>21)</sup>。また、NS で HCM を高率に認める遺伝子変異として、*RAF1* および *RIT1* 変異が報告されている<sup>22)</sup>。*RAF1* 変異の HCM においては *MEK1/2-ERK1/2* mitogen-activated protein kinases の活性化や ERK effector type 3 p90 ribosomal S6 kinase (RSK3)、calcineurin-NFAT 系の関与が報告されている<sup>22-24)</sup>。*RIT1* 変異における HCM の機序についての報告はまだないが、遺伝子変異を導入したゼブラフィッシュにおいて *ERK1/2* が活性化されることが報告されている<sup>25)</sup>。

## Noonan・RAS/MAPK 症候群の分子遺伝学： 最近のトピックス

NS は常染色体顕性(優性)遺伝の疾患だが、常染色体潜性(劣性)遺伝の NS 家系において *leucine zipper like transcription regulator 1 (LZTR1)* 遺伝子の異常が病因になることが、日本の研究室から明らかにされた<sup>26, 27)</sup>。*LZTR1* は染色体 22q11.21 に座位し、BTB-Kelch スーパーファミリーに属するがん抑制遺伝子で、細胞内では Golgi への局在が示唆されている。RAS/MAPK シグナルとの関連として、RAS タンパクのユビキチン化による degradation を促進することが示唆されているが、RAS/MAPK シグナル伝達分子そのものではない、Noonan・RAS/MAPK 症候群の病因としてはユニークな分子である。

近年の分子標的治療薬の進歩により、Noonan・RAS/MAPK 症候群に対しても Fig. 4 に示すようなシグナル伝達経路阻害薬の治療応用が理論的に考えられる<sup>28)</sup>。症例報告レベルだが、これまでに乳児 NSML の HCM に対して mTOR 阻害薬 everolimus<sup>29)</sup>、*RIT1* 変異陽性 NS<sup>30, 31)</sup> および *RAF1* 変異陽性 NS<sup>32)</sup> の HCM に対して MEK 阻害薬 trametinib、*SOS1* 変異陽性 NS のリンパ管異形成<sup>33)</sup> および *RIT1* 変異陽性 NS の乳び胸<sup>34)</sup> に対して MEK 阻害薬 trametinib などの治療経験が報告されており、今後さらにトライアルが進展することが期待される。

## NS に対するヒト成長ホルモン (GH) 療法

NS の低身長に対して<sup>35)</sup>、日本では GH 治療が 2017

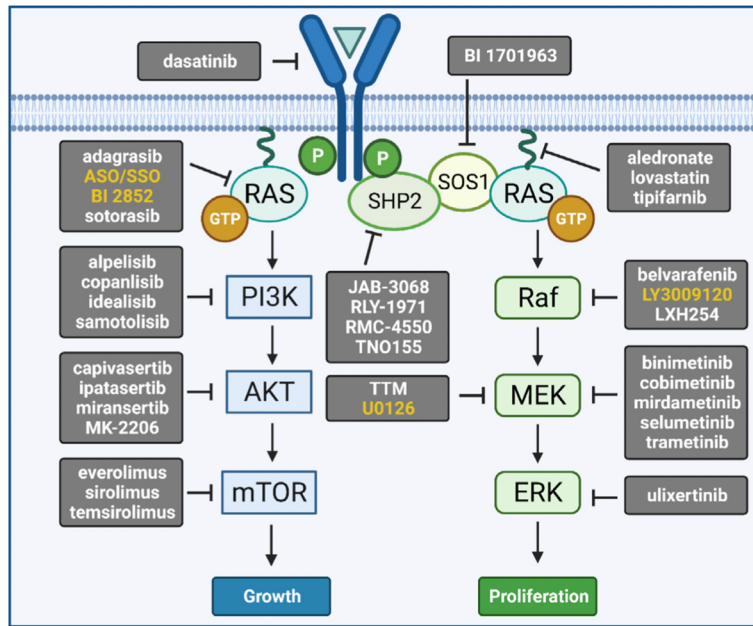


Fig. 4 Noonan・RAS/MAPK 症候群に対する分子標的治療の可能性

RAS/MAPK シグナル伝達系の各分子を標的とした抑制薬を示す。詳細は本文を参照。文献 28) より図を改訂。

年に承認された。実施については小児内分泌専門医と連携することが望ましく、注意点は以下のとおり：

- ① 身長が同性同年齢の基準値の $-2SD$ 以下の場合に適応。
- ② 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 $0.23\text{ mg/kg/week}$ で開始（「参考事項①、②」）。
- 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）。

### 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。Noonan 症候群に JMML の合併が報告されてい

るが、多くが良性・一過性である。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おり、しばしばより強力な機能獲得変異を有する。強力な機能獲得変異では、Noonan 症候群と診断されずに新生児期に致死経過をたどる症例もあると推測されている<sup>36,37)</sup>。

- 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。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

現在までに GH 投与が心筋症の発症・増悪に関連するというデータは存在しないが、その可能性が懸念されている。GH 治療中、心臓超音波検査などにより経過観察を行う（GH 治療時同様、半年に 1 回程度の検査が望ましい）。

我が国における臨床試験開始から 8 年間 70 例（臨床試験 4 年間から継続例 35 例、市販後調査新規例 35 例）の報告がまとめられ、NS に対する GH 治療の有効性と安全性が確認された。ただし、RAF1 変異を有する NS の男児 1 例の死亡（死亡時年齢 12 歳）が報告されている<sup>38)</sup>。死因は閉塞性 HCM に起因する致死性不整脈で、臨床試験当初から HCM と不整脈に対する治療中で、GH 投与中約 7 年間で HCM の悪化がなかったことから、報告医師からは GH 治療との

関連は“unlikely”とされ、製薬会社からは“impossible to assess”とされている。GH治療によるHCM悪化のエビデンスはないが、心臓超音波検査などにより注意深く経過観察することが必要と考えられる。

GH治療を念頭においた「NSと小児循環器医の役割」の動画（約5分）が、日本小児循環器学会ホームページ（【会員専用】ページ）で公開されている。ご興味のある方には、ぜひご視聴いただきたい。

〈ホームページ〉 <https://jspccs.jp/>

HOME > 各種活動・報告 > 研究委員会 > 課題研究委員会活動報告【会員専用】

## おわりに

NSに対しては、移行医療を含めて生涯にわたり心臓の経過観察が必要である<sup>39)</sup>。特にHCMの症例では、思春期以降に発症する例もあり、左室流出路閉塞性病変が成人期に進行するおそれがある。PSに対して治療した症例では、遠隔期の肺動脈弁の機能不全、右室機能不全に留意する必要がある。成人期の長期フォローアップの報告は限られているが、不整脈は少ないとされている<sup>8)</sup>。

## 利益相反

本稿について、開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

- 1) Noonan JA, Ehmke DA: Associated non cardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1963; **63**: 468-470
- 2) 山岸敬幸: 顔貌でわかる先天性心疾患. [https://publish.m-review.co.jp/files/tachiyomi\\_J0055\\_1101\\_0005-0006.pdf](https://publish.m-review.co.jp/files/tachiyomi_J0055_1101_0005-0006.pdf)
- 3) Aoki Y, Niihori T, Inoue S, et al: Recent advances in RASopathies. *J Hum Genet* 2016; **61**: 33-39
- 4) Jhang WK, Choi JH, Lee BH, et al: Cardiac manifestations and associations with gene mutations in patients diagnosed with RASopathies. *Pediatr Cardiol* 2016; **37**: 1539-1547
- 5) Marino B, Digilio MC, Toscano A, et al: Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr* 1999; **135**: 703-706
- 6) van der Burgt I, Berends E, Lommen E, et al: Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1994; **53**: 187-191
- 7) 青木洋子, ほか: ノーナン症候群の診断基準. <http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20231003.pdf>
- 8) Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, et al: The natural history of Noonan syndrome: A long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007; **92**: 128-132
- 9) 日本小児循環器学会・心血管疾患の遺伝子疫学委員会, 平成23-25年度研究課題（短期目標）報告書: Noonan症候群 update. <https://jspccs.jp/member/report/studycommittee/index.php?download=noonan2019.pdf>
- 10) Raaijmakers R, Noordam C, Noonan JA, et al: Are ECG abnormalities in Noonan syndrome characteristic for the syndrome? *Eur J Pediatr* 2008; **167**: 1363-1367
- 11) Sharland M, Burch M, McKenna WM, et al: A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992; **67**: 178-183
- 12) Marino B, Digilio MC, Toscano A, et al: Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr* 1999; **135**: 703-706
- 13) Burch M, Sharland M, Shinebourne E, et al: Cardiologic abnormalities in Noonan syndrome: Phenotypic diagnosis and echocardiographic assessment of 118 patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 1189-1192
- 14) Jhang WK, Choi JH, Lee BH, et al: Cardiac manifestations and associations with gene mutations in patients diagnosed with RASopathies. *Pediatr Cardiol* 2016; **37**: 1539-1547
- 15) Katherine A: The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2013; **14**: 355-369
- 16) Chen B, Bronson RT, Klamon LD, et al: Mice mutant for *Egfr* and *Shp2* have defective cardiac semilunar valvulogenesis. *Nat Genet* 2000; **24**: 296-299
- 17) Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, et al: Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 2014; **99**: 629-634
- 18) Colquitt JL, Noonan JA: Cardiac findings in Noonan syndrome on long-term follow-up. *Congenit Heart Dis* 2014; **9**: 144-150
- 19) Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al: Noonan syndrome: Clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2010; **126**: 746-759
- 20) Buikema JW, Wu SM: Untangling the biology of genetic cardiomyopathies with pluripotent stem cell disease models. *Curr Cardiol Rep* 2017; **19**: 30
- 21) Lauriol J, Cabrera JR, Roy A, et al: Developmental SHP2 dysfunction underlies cardiac hypertrophy in Noonan syndrome with multiple lentiginos. *J Clin Invest* 2016; **126**: 2989-3005
- 22) Aoki Y, Niihori T, Inoue S, et al: Recent advances in RASopathies. *J Hum Genet* 2016; **61**: 33-39
- 23) Passariello CL, Martinez EC, Thakur H, et al: RSK3 is required for concentric myocyte hypertrophy in an activated Raf1 model for Noonan syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 2016; **93**: 98-105
- 24) Dhandapany PS, Fabris F, Tonk R, et al: Cyclosporine attenuates cardiomyocyte hypertrophy induced by RAF1 mutants in Noonan and LEOPARD syndromes. *J Mol Cell Cardiol* 2011; **51**: 4-15
- 25) Koenighofer M, Hung CY, McCauley JL, et al: Mutations in RIT1 cause Noonan syndrome: Additional functional evidence and expanding the clinical phenotype. *Clin Genet* 2016; **89**: 359-366
- 26) Abe T, Umeki I, Kanno S, et al: LZTR1 facilitates polyubiquitination and degradation of RAS-GTPases. *Cell Death Differ* 2020; **27**: 1023-1035
- 27) Nakagama Y, Takeda N, Ogawa S, et al: Noonan syndrome-associated biallelic LZTR1 mutations cause car-



- diac hypertrophy and vascular malformations in zebrafish. *Mol Genet Genomic Med* 2020; **8**: e1107
- 28) Gelb BD, Yohe ME, Wolf C, et al: New perspectives on treatment opportunities in RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2022; **190**: 541–560
  - 29) Hahn A, Lauriol J, Thul J, et al: 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**: 744–751
  - 30) Andelfinger G, Marquis C, Raboisson M-J, et al: Hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome treated by MEK-inhibition. *J Am Coll Cardiol* 2019; **73**: 2237–2239
  - 31) Leegaard A, Gregersen PA, Nielsen TØ, et al: Successful MEK-inhibition of severe hypertrophic cardiomyopathy in RIT1-related Noonan Syndrome. *Eur J Med Genet* 2022; **65**: 104630
  - 32) Mussa A, Carli D, Giorgio E, et al: MEK inhibition in a newborn with RAF1-associated Noonan syndrome ameliorates hypertrophic cardiomyopathy but is insufficient to revert pulmonary vascular disease. *Genes (Basel)* 2022; **13**: 6
  - 33) Dori Y, Smith C, Pinto E, et al: Severe lymphatic disorder resolved with MEK inhibition in a patient with Noonan syndrome and SOS1 mutation. *Pediatrics* 2020; **146**: e20200167
  - 34) Nakano TA, Rankin AW, Annam A, et al: Trametinib for refractory chylous effusions and systemic complications in children with Noonan syndrome. *J Pediatr* 2022; **248**: 81–88
  - 35) Chacko EM, Rapaport R: Short stature and its treatment in Turner and Noonan syndromes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; **19**: 40–46
  - 36) Strullu M, Caye A, Lachenaud J, et al: Juvenile myelomonocytic leukaemia and Noonan syndrome. *J Med Genet* 2014; **51**: 689–697
  - 37) 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
  - 38) Muroya K, Kawai M, Yamagishi H: Growth hormone effectively improved height outcomes with no new safety signals in Japanese children with Noonan syndrome. *In submission*
  - 39) 日本循環器学会/日本心臓病学会/日本小児循環器学会 合同ガイドライン：2024年改訂版 心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン. [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2024/03/JCS2024\\_Imai.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2024/03/JCS2024_Imai.pdf)