



ヌーナン症候群 疾患概要と健康管理

※集団外来開催時の資料を基本にしています。

※改訂を加えていますが情報が古い場合があります

※情報保護のため、個人利用以外の二次利用は禁止しています。

集団外来開催日：2013年10月29日(第4回ヌーナン症候群)
最終レビュー日：2025年12月1日

Noonan症候群類縁疾患 (Noonan症候群・LEOPARD 症候群・CFC症候群)

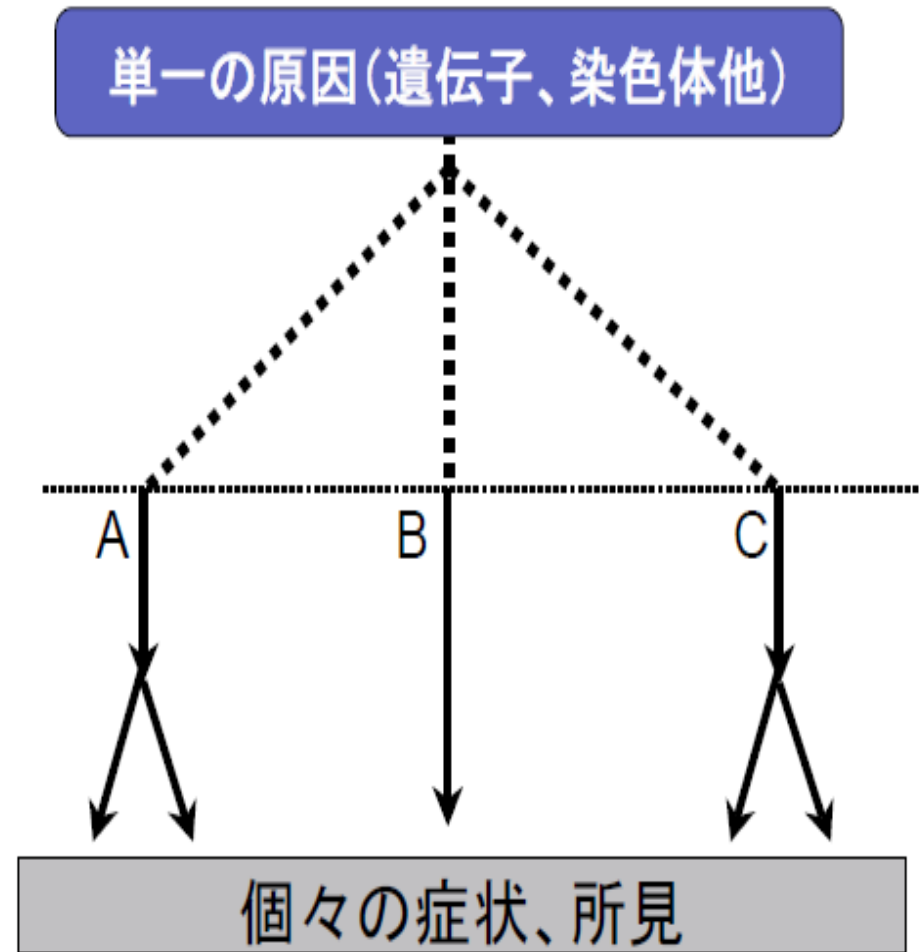
原因の理解と情報提供

2013.10.29 集団外来

清水 健司

症候群ってどういう意味？

- 出生前におこる単一の原因(染色体や遺伝子の変化など)
- 上記原因が発生途中の複数の場所(A,B,C)に影響することで共通の症状や所見を持ち合わせること
- 英語ではシンドローム(syndrome)とよび、一緒に集まる(ギリシャ語由来: run together)という語源



遺伝科で開催した主な症候群の集団外来

(平成12年～25年10月現在)

症候群	開催数	症候群	開催数
プラダー・ウィリー症候群	22	ルビンシュタイン・テイビ症候群	3
ウィリアムズ症候群	10	コフィン・サイリス症候群	3
22q11.2欠失症候群	10	18q-/リング18症候群	2
カブキ症候群	8	5pモノソミー症候群	2
ソトス症候群	8	ヤコブセン症候群	2
ベックウィズ症候群	5	9pトリソミー症候群	1
コステロ症候群	4	7qモノソミー症候群	1
ヌーナン症候群	3	12pトリソミー症候群	1
4pモノソミー症候群	3	スミス・マゲニス症候群	1
コルネリア・デ・ランゲ症候群	3	アラジール症候群	1
CHARGE症候群	3	その他(約20の疾患)	各1

* ダウン症候群は毎月定期開催

歴史(1) Noonan症候群

- 1962年：小児循環器科医であるJ.Noonanが小柄な身長や特定の心疾患など類似症状の9人を初めて報告、1969年に“Noonan症候群”命名
- 1980年代-90年代：多くのNoonan症候群の方の報告により“自然歴”の判明や診断の基準の作成
- 2001年：Tartagliaらによる原因遺伝子[*PTPN11*]の発見。心臓の発生や細胞の情報を伝える幅広い役割(細胞内シグナル伝達)が判明
- その後、その他の仲間の遺伝子が次々と判明してきた

頻度と概要

- Noonan症候群（頻度1/2,000～1/10,000）
 - もっとも情報が多いが症状の幅も大きい
 - 主症状は特定の心疾患・低身長
 - 顔貌の特徴や骨格（胸郭）の特徴をもつ
 - 原因遺伝子毎の情報もあり

各症候群における情報(1)

	Noonan症候群	
原因	<i>PTPN11</i> : 50% <i>LZTR1</i> : 8% <i>RAF1</i> : 5% <i>SOS2</i> : 4%	<i>SOS1</i> : 10-13% <i>KRAS</i> : 5% <i>RIT1</i> : 5% <i>SHOC2/NRAS</i> : 2-3%
成長発育 (身長・体格)	・ 3パーセントイル以下の割合 - 成人女性の50%、男性の40% ・ 時に成長関連ホルモンに原因	・ 低身長が多く、頭囲は大きめ ・ 時に乳児期の哺乳や摂食困難
発達面 (運動/知的面)	・ 運動発達は遅い傾向 - 筋緊張低下、関節弛緩	・ 知的発達 (IQ/DQ) - 6-7割は正常範囲 - 3-4割に遅れを認める (教育支援)
心臓 合併症	・ 80%程度に合併 - 肺動脈弁狭窄が最も多い - 心房中隔欠損 - 肥大型心筋症～20%	

各症候群における情報(2)

	Noonan症候群	
腎臓疾患 泌尿器疾患	・ 腎臓合併症：約10%程度 -水腎症や尿路感染	・ 男児の60-80%は停留精巣
眼科疾患 耳鼻科疾患	・ 95%に眼合併症あり -斜視、近視、遠視、乱視	・ 約1/3に伝音性難聴 -多くは中耳炎に合併する -感音性難聴は少ない
筋・骨格症状 歯・口腔症状	・ 約10-15%に背骨の弯曲 ・ 約15%に内反足 ・ 咬合異常、構音の問題	
皮膚所見	・ 時に皮膚乾燥や角化症	
その他相違点	・ 時に易出血性（通常軽度） -凝固（血を止める）機能異常	・ 時にリンパ管異常（浮腫） ・ まれに白血病の報告

複数の症候群の類似性

“類縁疾患”

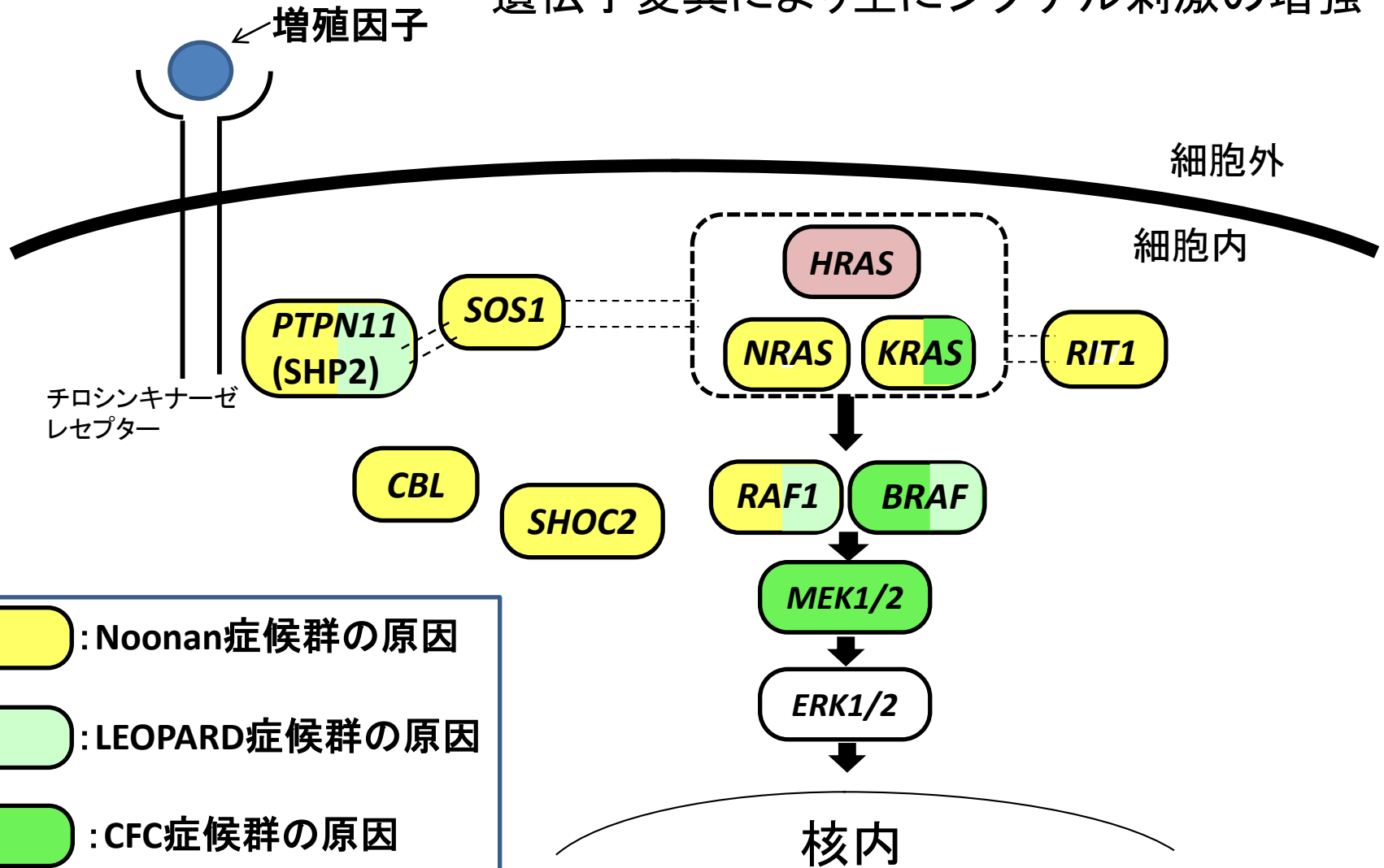
- Noonan症候群（LEOPARD症候群）
- CFC症候群
- （コステロ症候群） etc.....

もともと症状や所見の違いから診断名が分かれていたが、類似している点も多いことがわかっていった。

細胞の外からの情報（主に成長に係る情報）を細胞の中に伝える細胞内シグナル伝達の役割をもつ“**同じ仲間の遺伝子**”が原因であることが判明

細胞内シグナル伝達 [RAS-MAPK]

遺伝子変異により主にシグナル刺激の増強



- : Noonan症候群の原因
- : LEOPARD症候群の原因
- : CFC症候群の原因
- : Costello症候群の原因

Noonan症候群の中での原因別症状

遺伝子	主な心臓合併症	成長面 (身長)	発達面	皮膚、毛髪
<i>PTPN11</i>	肺動脈狭窄: 多い 肥大型心筋症: 少い (*特定変異では必発)	低身長の割合 多い傾向		
<i>SOS1</i>		低身長の割合 少ない傾向	発達遅滞の割合 少ない傾向	湿疹、角化症 皮膚症状多い
<i>RAF1</i>	80-90%: 肥大型心筋症	低身長の割合 多い傾向		
<i>KRAS</i>			発達遅滞の割合 多い傾向	湿疹、角化症 皮膚症状多い
<i>SHOC2</i>	僧房弁の異常 心室/心房中隔欠損	成長ホルモン 分泌不全注意		アトピー様皮膚 抜けやすい頭髪
<i>LZTR1</i>	肥大型心筋症			

**PTPN11*: 510番目のアミノ酸変異では全例が肥大型心筋症を合併

健康管理の要点(1)

- 心臓疾患(循環器科)
 - 合併症に応じて、内服/外科治療/経過観察
 - 心疾患の指摘無くても5年毎くらいにチェック望ましい
- 成長経過(必要に応じ内分泌科)
 - 成長曲線上の経過をフォロー
 - 必要に応じ成長ホルモンや甲状腺ホルモンの評価
 - 必要に応じ専門科において成長ホルモン治療
- 発達経過(必要に応じ発達専門外来・リハビリ)
 - 定期的発達評価(乳児期～就学前)
 - 必要に応じ運動支援や言語支援(PT/OT/ST)
 - 就学時以降は必要に応じた教育支援
 - 時に心理面や精神面のフォロー

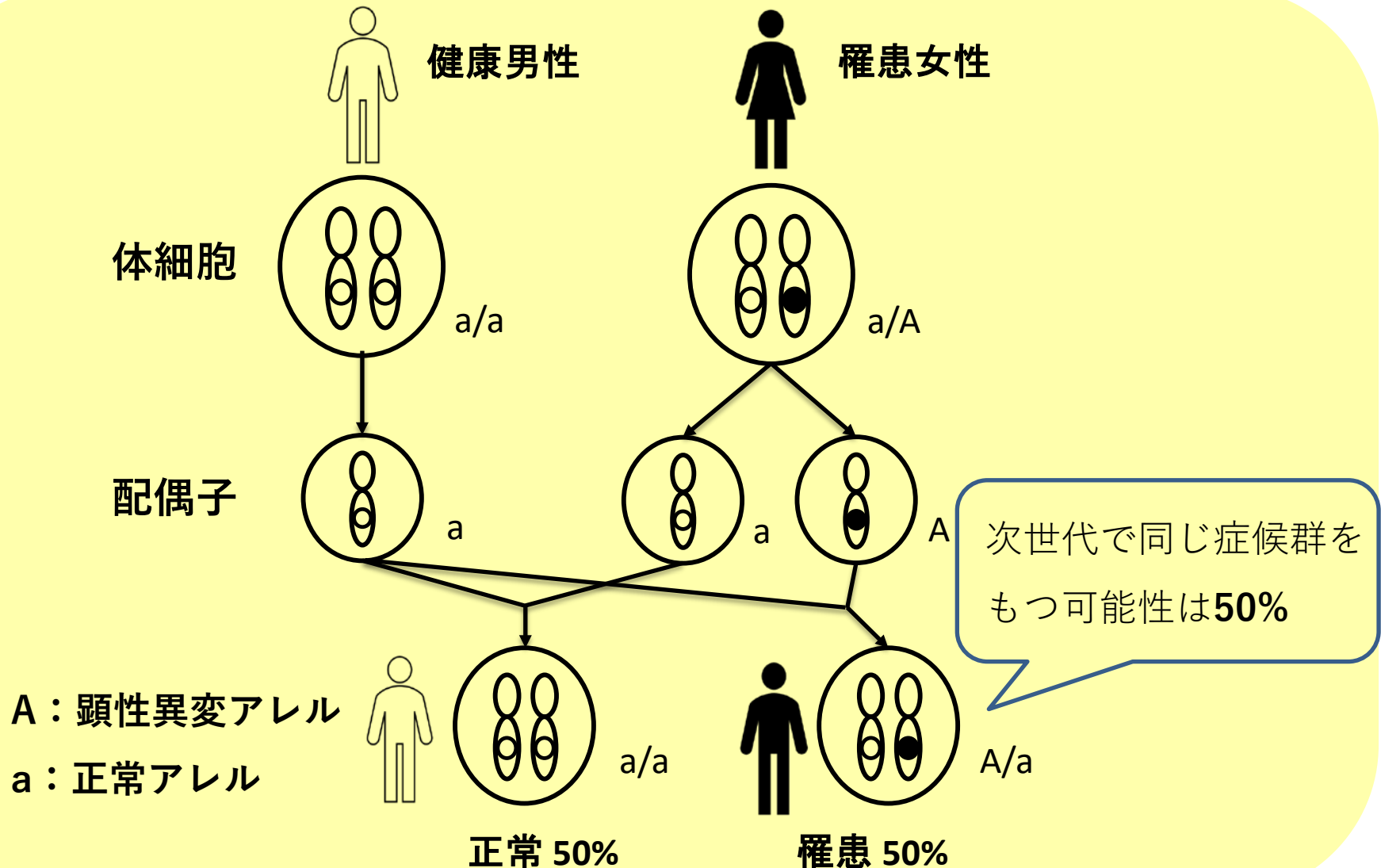
健康管理の要点(2)

- 泌尿器科・腎臓科
 - － 停留精巣に対する対応(外科手術)
 - － 腎臓合併症に対する対応(内服治療・感染予防)
- 眼科・耳鼻科
 - － 定期的眼科フォローの必要 眼鏡処方
 - － 中耳炎の治療と聴力のフォロー
- 整形外科・歯科
 - － 歩行後の扁平足評価と対応
 - － 幼児期以降、X線での椎体(背骨)のチェック

健康管理の要点(3)

- 神経科
 - けいれんに対し、抗けいれん薬での治療
 - 気になる神経症状ある場合は頸椎、脳MRIチェック
- 内分泌科
 - 二次性徴の出現の時期と有無を評価
 - 必要に応じ性腺機能の評価、性ホルモン治療
- 皮膚科
 - 皮膚症状に対する治療：外用薬
- 血液検査(血液科)
 - 白血球数、ヘモグロビン、血小板など定期検査
 - 必要に応じ凝固機能の検査

常染色体顕性遺伝 受け継ぐケース(時に)



常染色体顕性遺伝

新生突然変異(多くのケース)

健康男性



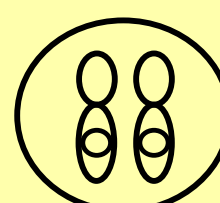
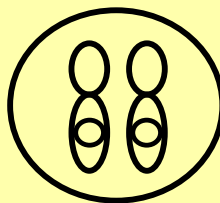
a/a

健康女性



a/a

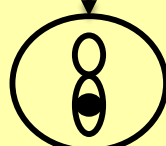
体細胞



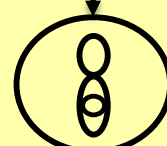
多くは原因不明

突然変異

配偶子



A

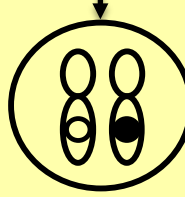


a

同胞(きょうだい)で
同じ症候群を
もつことは少ない



罹患



A/a

A : 顕性異変アレル

a : 正常アレル

新しい疾患概念

- RAS/MAPK(ラス・マッヅキナーゼ症候群)
- Rasopathies(ラソパチー)

従来は別々の疾患と考えられていた複数の疾患が、原因の面からまとめられ、新たな疾患概念として確立しつつあります

—原因が同類であることは、今後の新たな
治療法やアプローチも類似している可能性

健康管理の マネジメント

身体合併症フォロー

各合併症の定期管理・治療

ラス・マッパキナーゼ 症候群

原因診断・遺伝相談

原因・遺伝性
家族計画について

発達・心理面 の支援

理学療法、作業療法
言語療法、療育、精神保健

スモールグループ外来

家族同士の交流 共通点と相違点の理解
医学面には現れない悩みや不安に対し
生活面の智慧の共有