

201128270A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・
治療ガイドライン作成と新規病因遺伝子探索
(H23-難治-一般-115)

平成23年度 総括・分担研究報告書
研究代表者 松原 洋一

平成24年(2012)3月

目次

I. 総括研究報告

分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドライン作成と新規病因遺伝子の探索

松原 洋一 1

II. 分担研究報告

1. ヌーナン症候群の遺伝子解析と診断基準作成

松原 洋一 19

2. ヌーナン症候群における成長障害の遺伝子型—表現型解析と治療ガイドラインの作成

緒方 勤 23

3. Noonan症候群の家系内発症

黒澤 健司 27

4. 遺伝子変異を同定したNoonan症候群胎児水腫例3例の臨床像

岡本 伸彦 33

5. Noonan症候群患者の摂食障害の臨床像に関する研究

水野 誠司 37

6. ヌーナン症候群のPTPN11遺伝子変異と臨床症状との関連の研究

大橋 博文 41

7. KRAS変異を有するNoonan症候群の病像に関する研究

川目 裕 45

8. 先天異常症候群のアレイCGH解析

呉 繁夫 49

9. 難治性疾患克服のための遺伝子解析プラットフォーム設計

栗山 進一 53

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 57

IV. 研究成果の刊行物・別刷 63

I . 総括研究報告

分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドライン作成と 新規病因遺伝子の探索

研究代表者 松原 洋一 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

ヌーナン症候群 (Noonan syndrome) は、特異的顔貌・先天性心疾患・低身長・胸郭異常・停留精巣、精神遅滞などを示す常染色体優性遺伝性疾患である。本研究の目的は、1) わが国におけるヌーナン症候群の臨床診断と分子診断を集積し、診断基準の作成と疾患概念の再編成を行う、2) 診療科を超えて患者数や合併症の実態を把握する、3) 実態調査に基づいて、ヌーナン症候群の診療ガイドラインを作成する、4) まだ完全に解明されていないヌーナン症候群の新規原因遺伝子を探索することにある。今年度は、まず、ヌーナン症候群と類縁疾患の原因遺伝子 10 種類について、迅速なスクリーニングを確立し全国の診断希望患者に遺伝子診断を提供した。次に、英国のヌーナン症候群診療ガイドラインを翻訳・分析し、わが国の実態に即したガイドラインを検討した。また、患者の成長評価に必要な日本人ヌーナン症候群患者における成長曲線作成について検討を行った。さらに、新規原因遺伝子を明らかにするために次世代シーケンサーによる解析を開始した。

<研究分担者>

松原洋一・東北大学・教授

緒方勤・浜松医科大学・教授

黒澤 健司・地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター・科長
岡本 伸彦・地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター・科長

水野 誠司・愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・研究員

大橋 博文・埼玉県立小児医療センター・科長

川目 裕・お茶の水女子大学・教授

呉 繁夫・東北大学・准教授

栗山 進一・東北大学・教授

<研究協力者>

青木洋子・東北大学・准教授

新堀哲也・東北大学・助教

A. 研究目的

ヌーナン症候群 (Noonan syndrome) は、特異的顔貌・先天性心疾患・低身長・鎧状胸郭・停留精巣、精神遅滞などを示す常染色体優性遺伝性疾患である。本症候群は、1968 年に Noonan によって初めて報告されて以来、長らく臨床症状のみに基づいて診断されてきた。2001 年、本症の原因遺伝子として SHP-2 蛋白をコードする PTPN11 遺伝子の異常が本症患者の約 50%に見出されることが報告された (Tartaglia, 2001)。その後、研究代表者の研究室が、ヌーナン症候群類縁疾患とし

て知られてきたコストロ症候群の原因が癌原遺伝子 HRAS の生殖細胞系列変異によること (Aoki, Nature Genetics, 2005)、またヌーナン症候群の亜型とされてきた CFC 症候群が、KRAS、BRAF 遺伝子の変異によることを世界で初めて報告した (Niihori, Nature Genetics, 2006)。これらの発見によって、従来診断基準が曖昧であった関連症候群の分子遺伝学的な再分類が可能となった。さらにまた、ヌーナン症候群の原因遺伝子として SOS1、RAF1、SHOC2 などが新たに同定され、ヌーナン症候群そのものの遺伝的異質性が明らかにされつつある。そこで私たちは、以上の症候群を Ras/MAPK 症候群と総称することを国際的に提唱した (Aoki, Human Mutation 2008)。

従来ヌーナン症候群は、その合併症状によって循環器科、心臓血管外科、内分泌科、泌尿器科、神経科などで臓器毎に診療が行われてきており、わが国における患者数・予後・合併症・治療 (成長ホルモンを含む) などの包括的な実態は不明である。また、分子遺伝学的診断が可能となったのは最近数年であり、これまで診断された症例には異なる疾患が含まれている可能性が高い。実際、研究代表者らがこれまでに遺伝子診断を提供してきたケースの中には、臨床所見の曖昧な評価のみに基づく、誤った分類・診断がなされていた例も少なくない。

本研究の目的は、1) わが国におけるヌーナン症候群の臨床診断と分子診断を集積し、

診断基準の作成と疾患概念の再編成を行う、2) 診療科を超えて患者数や合併症の実態を把握する、3) 実態調査に基づいて、ヌーナン症候群の診療ガイドラインを作成する、4) まだ完全に解明されていないヌーナン症候群の新規原因遺伝子を探索することにある。

すでに昨年度より私たちが実施した全国調査によって、わが国で 553 人の患者の存在が明らかとなっている (表 1)。この全国調査で成長ホルモン投与を受けている患者が 74 人いることが明らかになった。また、ヌーナン症候群には悪性腫瘍が合併することが知られてきたがその正確な頻度と種類は明らかでなかった。今回の全国調査で 12 人の患者 (全体の 2%) で腫瘍合併が報告された。(表 1)

区分	数	単位
発送	1301	施設
返送	901	施設
症例有り	553	患者
うち遺伝子診断施行済み	125	患者
うち遺伝子診断施行なし	376	患者
うち成長ホルモン投与あり	74	患者
うち悪性腫瘍の合併あり	12	患者

B. 研究方法

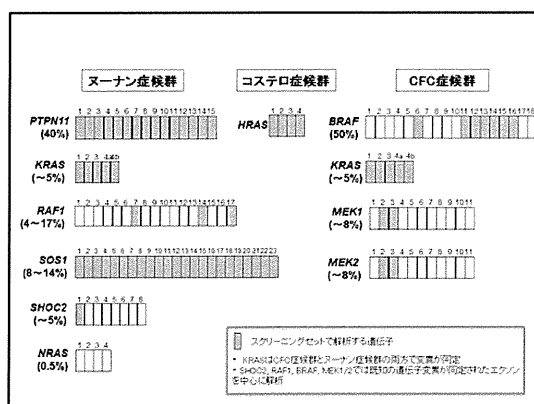
1) 医療機関への診断支援 (黒澤・岡本・水野・大橋・川目・緒方)

全国調査を実施する過程で、医療機関からの診断支援の要望がある症例について、臨床症状および患者写真 (主治医が両親からの許諾を得られた場合に限る) の提供を受け、分担研究者の協力を得て臨床診断を行った。その結果に基づいて、適切と考えられる遺伝子解析の候補遺伝子を選択した。

2) 遺伝子解析 (青木、松原、呉)

遺伝子解析が必要と考えられる検体について、類縁疾患を含めた既知の病因遺伝子 (PTPN11, RAF-1, SOS1, SHOC2, KRAS, HRAS, BRAF, MEK1, MEK2) の遺伝子解析を行った。

(図 1)



まず、図 1 に示した遺伝子の各エクソンをシーケンスし、変異が同定されない場合にはさらにその他のエクソンについても検索を行った。これらの遺伝子の解析に際しては、ハイ・スループットな解析が行えるように技術的改良を加えた。また、マイクロアレイを用いた遺伝子コピー数多型/変異 (CNV) の解析を合わせて実施した。

遺伝子変異が同定された患者の主治医に結果を報告する際には、臨床症状の再確認を行い分子診断との照合を行った。家族歴を詳細に聴取し、遺伝子変異が上の世代から遺伝したものなのか、患者だけに起こった新生突然変異であるのかどうかを検討した。さらに家族の希望があれば家族の検索を行うこととした。

3) 臨床症状・分子診断を加味した診断基準と成長曲線作成の検討 (青木・松原・黒澤・岡本・水野・大橋・川目・緒方・栗山)

全国調査で得られた詳細な臨床症状と分子診断を集計し、疫学的な立場からの検討と評価も行い統計学的に解析した。このデータをもとに、わが国におけるヌーナン症候群の診断・診療ガイドラインの検討を行った。

4) 英国のヌーナン症候群診療ガイドラインの翻訳と分析 (松原)

2010 年に英国のヌーナン症候群診療ガイドライン作成研究班によって作成されたガイドラインを入手し、翻訳を行った。

4) 新規遺伝子の同定 (松原、青木、呉)

研究代表らのもとには、これまで既知の遺伝子変異が陰性であるヌーナン症候群およびその類縁疾患と考えられる症例が 60 例以上集積している。これらに対し、次世代シーケンサーを用いた網羅的な病因遺伝子探索をおこなった。

5) 医療機関・患者への情報提供 (ホームページの設立) (青木・松原)

ヌーナン症候群における医療機関への支援と患者への情報提供を行うために、ホームページを作成し、情報を公開した。

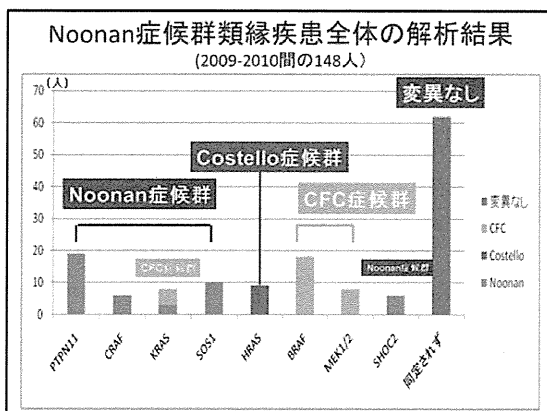
本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」に従って実施した。

C. 研究結果

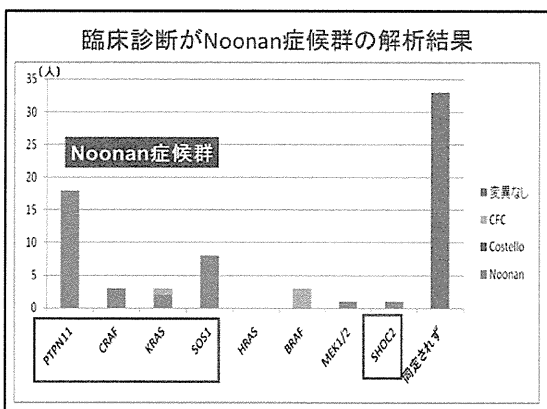
1) 診療支援と遺伝子診断

ヌーナン症候群類縁疾患全体の遺伝子診断結果を図 2 に、臨床診断がヌーナン症候群とされた症例の遺伝子診断結果を図 3 に示す。

(図 2)



(図 3)



臨床的にヌーナン症候群とされた症例では、PTPN11 遺伝子変異が最も多く同定され、次いで SOS1 遺伝子変異の頻度が高かった。しかしながら、変異が同定されない症例が多数存在した。

2) 臨床症状・分子診断を加味した診断基準の検討

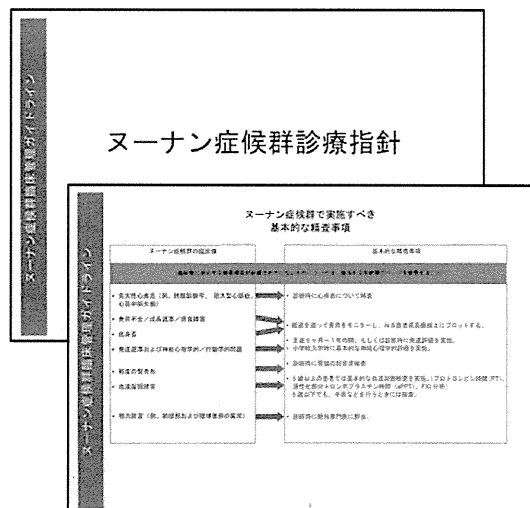
ヌーナン症候群の原因遺伝子にはこれまでに PTPN11 (40%)、KRAS (~5%)、RAF-1 (4~17%)、SOS1 (8~14%)、NRAS (0.5%) が同定されてきた。遺伝子変異陽性のヌーナン症候群の臨床症状を明らかにするために、当研究室での症例と論文で出版されている例計 315 例についてその臨床症状を検討した。それぞれの遺伝子陽性数の内訳は PTPN11 が 172 人、SOS1 が 73 人、RAF1 が 52 人、KRAS が 18 人であった。4 つの遺伝子変異が陽性なヌーナン症候群において、母数が 70 人以上得られており頻度が高い症状は、相対的大頭症 (71%)、眼間開離 (80%)、眼裂斜下 (78%)、眼瞼下垂 (71%)、耳介低位 (87%)、体重増加不良 (69%)、短頸 (71%)、胸郭異常 (64%)、肺動脈狭窄 (63%) であった。他に頻度が高い症状は精神発達遅延 (42%)、内眼角贅皮 (57%)、翼状頸 (45%)、

カールした毛髪 (40%)、停留精巣 (54%)、凝固異常 (36%) であった。心臓異常は遺伝子変異が陽性のヌーナン症候群全体の中で最も頻度が高いものは肺動脈狭窄であり、他の症状は肥大型心筋症、心房中隔欠損、心室中隔欠損がそれぞれ 21%、29%、10% であった。しかしながら、RAF1 遺伝子変異を持つヌーナン症候群では肥大型心筋症の合併が 70% することに留意する必要がある。診断基準の制定にはこれらの要素を加味する必要があると考えられた。

また、ヌーナン症候群成長曲線の作成: 疾患特異的成長曲線は、当該疾患を有する患者の健康状態の評価や治療効果を判定する上で極めて有用である。本年度、ヌーナン症候群患者を診察する機会が多い小児内分泌医、小児遺伝医、小児循環器医からなる研究者が集い、本邦ヌーナン症候群患者の成長曲線作成を行うことを確認した。これに伴い、各施設の患者数の把握と共に、患者選択基準や成長曲線作製法について勉強会を持ち、理解を深めた。ヌーナン症候群患者の成長を評価するためには、日本人患者のデータを集積し患者成長曲線を新たに作成する必要があると考えられた。

3) 英国のヌーナン症候群診療ガイドラインの翻訳と分析

(図 4)



全 30 ページの邦訳ガイドラインを作成した (図 4)。わが国の医療事情に合わせた注釈を添付したうえで、印刷物を関連学会で無料配布する予定である。

4) 遺伝子診断体制の整備と新規原因遺伝子検索

現時点でヌーナン症候群とその類縁疾患の原因遺伝子は PTPN11, HRAS, KRAS, BRAF, MEK1, MEK2, SOS1, RAF1, SHOC2, NRAS の 10 種類存在する。これらの遺伝子検索で変異が同定されない症例について、次世代シ

ークエンサーによるエクソーム解析を開始した。解析機器としては、SOLiD4 および Genome Analyzer IIx の 2 機種を用いた。これまでに候補遺伝子群が同定され、順次その解析が進行中である。

5) 医療機関・患者への情報提供

この研究班の目的・疾患概要・研究班の構成と業績などを公開するために研究班ホームページを開設、公開している。私たちは既に RAS/MAPK 症候群の概念や遺伝子変異のデータベースを掲載した RAS/MAPK syndrome homepage (英語版) を開設していたが、それを整備し、研究班ホームページにリンクした。また RAS/MAPK syndrome 日本語版を作成し、その中で患者・家族への情報ページを作成した。今後患者向けに研究班の成果を含めた情報を発信していく予定である。

6) 分担研究者によるその他の研究

緒方は、ヌーナン症候群の成長障害について、PTPN11 遺伝子変異との関連、疾患特異的成長曲線作成の準備、海外の成長ホルモン治療の現状と安全性について解析した。

黒澤は、ヌーナン症候群の家族内発症例について臨床的評価を行った。

岡本は、ヌーナン症候群の胎児水腫例について遺伝子解析と臨床的な検討を行った。

水野は、ヌーナン症候群における摂食障害の臨床像について解析を行った。

大橋は、PTPN11 遺伝子変異と臨床症状との関連について検討を行った。

川目は、KRAS 変異を有するヌーナン症候群の病像について解析した。

栗山は、遺伝子解析プラットフォーム設計について、海外施設の実情を検討した。

D. 考察

私たちが集積した臨床診断および遺伝子診断データから、ヌーナン症候群類縁疾患では臨床症状のみの組み合わせでは診断が困難な例も多く、遺伝子診断の需要はますます高まると考えられる。私達はこれまでに遺伝子診断スクリーニング法を改良しながら 400 人以上のヌーナン症候群類縁疾患患者に遺伝子診断を提供してきたが、より迅速に遺伝子解析できるようなシステムの整備が重要と考えられる。今後、臨床的な遺伝子検査法としての次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子変異解析法を開発していく予定である。

今回、日本人患者における臨床症状をまとめるとともに、英国のヌーナン症候群診療ガイドラインの翻訳をおこなった。過去には、van der Burgt (Am J Med Genet. 53(2):187-91, 1994) や Duncan (Am J Med Genet. 10(1):37-50, 1981) の臨床診断基準なども報

告されている。今後は、これらを総合的に検討し、わが国の医療事情に即した診断ガイドラインの作成をおこなう予定である。

本研究班が行った全国調査にてヌーナン症候群における成長ホルモン投与の数が初めて明らかになった。PTPN11 遺伝子変異陽性ヌーナン症候群には成長ホルモンの効果が少ないという報告されてきたが、最近の長期的な研究では効果も報告されているがいまだに統一見解はない。さらに他の遺伝子変異群における成長ホルモンの効果の検討はいまだに報告がない。今後成長ホルモン投与群と非投与群での身長増加の違いや血液パラメーターを比べることによって、ヌーナン症候群における成長ホルモンの効果を調べることが可能である。この際、ヌーナン症候群患者の成長を正確に評価するため、日本人患者標準成長曲線を作成する必要がある。今年度、日本人患者標準成長曲線の作成に向けて関連研究者との協議が開始された。

E. 結論

本研究において、類縁疾患を含むヌーナン症候群の遺伝子検査システムが整備された。当面は研究費による遺伝子検査提供が可能であるが、本研究班終了後の検査提供体制について行政的な措置(保険適用など)が必要と考えられる。今後、これまでに集積されたデータをもとに、わが国の医療事情に即した診断ガイドラインの作成を行う予定である。さらに、新規原因遺伝子検索を継続する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表(研究代表者、研究分担者に下線)

1) Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Nijima S, Okano E, Numabe H, Matsubara Y. HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome. J Hum Genet. 2011 Oct;56(10):707-15

2) Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Stanier P, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Copp AJ, Greene NDE, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects. Hum Mol Genet (in press)

3) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, M.D.,

- Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant in RNF213 is the strong predictor for early-onset and severe form of Moyamoya disease. *Neurology* (in press)
- 4) Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanno J, Niihori T, Ono M, Ishii N, Owada Y, Fujimura M, Mashimo Y, Suzuki Y, Hata A, Tsuchiya S, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet* 2011;56:34-40.
- 5) Auerbach AD, Burn J, Cassiman JJ, Claustres M, Cotton RG, Cutting G, den Dunnen JT, El-Ruby M, Vargas AF, Greenblatt MS, Macrae F, Matsubara Y, Rimoin DL, Vihinen M, Van Broeckhoven C. Mutation (variation) databases and registries: a rationale for coordination of efforts. *Nature Rev Genet*. 12(12):881, 2011.
- 6) Wakabayashi Y, Yamazaki K, Narumi Y, Fuseya S, Horigome M, Wakui K, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T. Implantable cardioverter defibrillator for progressive hypertrophic cardiomyopathy in a patient with LEOPARD syndrome and a novel PTPN11 mutation Gln510His. *Am J Med Genet A*. 155A(10):2529-33, 2011
- 7) Adachi M, Abe Y, Aoki Y, Matsubara Y. Epilepsy in RAS/MAPK syndrome: Two cases of cardio-facio-cutaneous syndrome with epileptic encephalopathy and a literature review. *Seizure*. 2011 [Epub ahead of print]
- 8) Ohashi H, Suzumori K, Chisaka Y, Sonta S, Kobayashi T, Aoki Y, Matsubara Y, Sone M, Shaffer LG. Implications of prenatal diagnosis of the fetus with both interstitial deletion and a small marker ring originating from chromosome 5. *Am J Med Genet A*. 155A(1):192-6, 2011
- 9) Watanabe Y, Yano S, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Yoshino M, Matsuishi T. A familial case of LEOPARD syndrome associated with a high-functioning autism spectrum disorder. *Brain Dev*. 33(7):576-9, 2011
- 10) Tamaki Y, Arai T, Sugimura H, Sasaki T, Honda M, Muroi Y, Matsubara Y, Kanno S, Ishikawa M, Hirasawa N, Hiratsuka M. Association between Cancer Risk and Drug-metabolizing Enzyme Gene (CYP2A6, CYP2A13, CYP4B1, SULT1A1, GSTM1, and GSTT1) Polymorphisms in Cases of Lung Cancer in Japan. *Drug Metab Pharmacokinet*. 26(5):516-22, 2011
- 11) Honda M, Muroi Y, Tamaki Y, Saigusa D, Suzuki N, Tomioka Y, Matsubara Y, Oda A, Hirasawa N, Hiratsuka M. Functional characterization of CYP2B6 allelic variants in demethylation of antimalarial artemether. *Drug Metab Dispos*. 39(10):1860-5, 2011
- 12) Tamaki Y, Honda M, Muroi Y, Arai T, Sugimura H, Matsubara Y, Kanno S, Ishikawa M, Hirasawa N, Hiratsuka M. Novel Single Nucleotide Polymorphism of the CYP2A13 Gene in Japanese Individuals. *Drug Metab Pharmacokinet*. 26(5):544-7, 2011
- 13) Fukami M, Shozu M, Ogata T: Molecular bases and phenotypic determinants of aromatase excess syndrome. *Int J Endocrinol* (in press).
- 14) Stoppa-Vaucher S, Ayabe T, Paquette J, Patey N, Francoeur D, Vuissoz J-M, Deladoëy J, Samuels ME, Ogata T, Deal CL: 46, XY gonadal dysgenesis: new SRY point mutation in two siblings with paternal germ line mosaicism. *Clin Genet* (in press).
- 15) Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T: Paternal uniparental disomy 14 syndrome: relative frequency of underlying genetic factors. *Eur J Hum Genet* (in press).
- 16) Sugihara S, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahara Y, Kikuchi T, Koike A, Mochizuki T, Minamitani K, Takaya R, Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Y, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya S, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Genetic characteristics on HLA-class II and class I among Japanese type 1A and type 1B diabetic children and their families. *Pediatr Diabetes* (in press).
- 17) Ogata T, Sano S, Nagata E, Kato F, Fumaki M: MAMLD1 and 46,XY disorders of sex development. *Seminars in Reproductive Medicine* (accepted).
- 18) Ogata T, Matsubara K, Nagata E, Sano S, Murakami N, Nagai T: Advanced maternal age and the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through non-disjunction at meiosis I. *J Mamm Ova Res* 28 (3): 96–102, 2011.
- 19) Kalfa N, Cassorla F, Audran F, Abdennabi OI, Philibert P, Bérout C, Guys JM, Reynaud R, Alessandrini P, Wagner K, Bréaud J, Valla JS, Morisson Lacombe G, Daures JP, Baskin L, Fukami M, Ogata T, Sultan C: Polymorphisms of MAMLD1 gene in hypospadias. *J Pediatr Urol* 2011 Oct 24. [Epub ahead of print]
- 20) Ishizuka B, Okamoto N, Hamada N,

- Sugishita Y, Saito J, Takahashi N, Ogata T, Itoh MT. Number of CGG repeats in the FMR1 gene of Japanese patients with primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2011 Sep 24. [Epub ahead of print]
- 21) Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsubara K, Matsuoka K, Hasegawa T, Dobashi K, Ogata T: Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta. *Am J Med Genet A* (accepted).
- 22) Soneda S, Yazawa T, Fukami M, Adachi M, Mizota M, Fujieda K, Miyamoto K, Ogata T: Proximal promoter of the cytochrome P450 oxidoreductase gene: identification of microdeletions involving the untranslated exon 1 and critical function of the SP1 binding site. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (11): E1881–1887, 2011.
- 23) Inoue H, Mukai T, Sakamoto Y, Kimura C, Kangawa N, Itakura M, Ogata T, Ito Y, Fujieda K: Identification of a novel mutation in the exon 2 splice donor site of the POU1F1/PIT-1 gene in Japanese identical twins with mild combined pituitary hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 2011 [Epub ahead of print]
- 24) Inoue H, Sakamoto Y, Kangawa N, Kimura C, Ogata T, Fujieda K, Qian, ZR, Sano T, Itakura M. Analysis of expression and structure of the rat GH secretagogue/ghrelin receptor (Ghsr) gene: roles of epigenetic modifications in transcriptional regulation. *Mol Cell Endocrinol* 345: 1–15, 2011.
- 25) Nakabayashi K, Trujillo AM, Tayama C, Camprubi C, Yoshida W, Lapunzina P, Sanchez A, Soejima H, Aburatani H, Nagae G, Ogata T, Hata K, David Monk D: Methylation screening of reciprocal genome-wide UPDs identifies novel human specific imprinted genes. *Hum Mol Genet* 20 (16): 3188–97, 2011.
- 26) Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T: Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors. *J Hum Genet* 56 (8): 566–71, 2011.
- 27) Nakamura M, Fukami M, Sugawa F, Miyado M, Nonomura K, Ogata T: Mamld1 knockdown reduces testosterone production and Cyp17a1 expression in mouse Leydig tumor cells. *PLoS ONE* 6 (4): e19123, 2011.
- 28) Ogata T, Matsubara K: Steroid 5alpha-reductase-2 deficiency and fertility. *Fertil Steril* 95 (7): e46.
- 29) Fukami, Shozu M, Soneda S, Kato F, Inagaki A, Takagi H, Hanaki K, Kanzaki S, Ohyama K, Sano T, Nishigaki T, Yokoya S, Binder G, Horikawa R, Ogata T: Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain-of-function of CYP19A1 and assessment of phenotypic determinants. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (6): E1035–1043, 2011.
- 30) Miyazaki O, Nishimura G, Kagami M, Ogata T. Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy for chromosome 14. *Ped Radiol* 41 (8): 1013–1019, 2011.
- 31) Brandão MP, Costa EM, Fukami M, Gerdulo M, Pereira NP, Domenice S, Ogata T, Mendonca BB. MAMLD1 (Mastermind-Like Domain Containing 1) Homozygous Gain-of-Function Missense Mutation Causing 46,XX Disorder of Sex Development in a Virilized Female. *Adv Exp Med Biol* 707 (10):129–31, 2011.
- 32) Dateki S, Fukami M, Tanaka Y, Sasaki G, Moriuchi H, Ogata T: Identification of chromosome 15q terminal deletion with telomere sequences and its bearing on genotype-phenotype analysis. *Endocr J* 58 (3): 155–159, 2011
- 33) Fukami M, Muroya K, Miyake T, Iso M, Yokoi H, Suzuki Y, Tsubouchi K, Nakagomi Y, Kikuchi N, Horikawa R, Ogata T: GATA3 abnormalities in six patients with HDR syndrome. *Endocr J* 58 (2): 117–121, 2011.
- 34) Inoue H, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K: Identification and functional analysis of novel human growth hormone secretagogue receptor (GHSR) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (2): E373–378, 2011.
- 35) Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T: Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes. *J Hum Genet* 56 (1): 91–93, 2011.
- 36) Inoue H, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K: Identification and functional analysis of novel human growth hormone-releasing hormone receptor (GHRHR) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *Clin Endocrinol* 74 (2): 223–233, 2011.
- 37) Naiki M, Mizuno S, Yamada K, Yamada Y, Kimura R, Oshiro M, Okamoto N, Makita Y, Seishima M, Wakamatsu N. MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011 Nov 21. [Epub ahead of print]
- 38) Seiji Mizuno, Daisuke Fukushi, Reiko Kimura, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Toshiyuki Kumagai, Nobuaki Wakamatsu. Clinical and genomic characterization of siblings with a distal duplication of chromosome 9q

- (9q34.1-qter). *Am J Med Genet A*, 2011; 155 (9):224-2280
- 39) Liang JS, Shimojima K, Takayama R, Natsume J, Shichiji M, Hirasawa K, Imai K, Okanishi T, Mizuno S, Okumura A, Sugawara M, Ito T, Ikeda H, Takahashi Y, Oguni H, Imai K, Osawa M, Yamamoto T. CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders. *Epilepsia* 2011 ;52(10):1835-42
- 40) Nagase H, Ishikawa H, Nishikawa T, Kurosawa K, Itani Y, Yamanaka M. Prenatal management of the fetus with lethal malformation: from a study of oligohydroamnios sequence. *Fetal and Pediatric Pathology* 2011;30:145-149.
- 41) Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr Radiol* 2011 Jun 29. [Epub ahead of print]
- 42) Ozawa K, Ishikawa H, Maruyama Y, Nagata T, Nagase H, Itani Y, Kurosawa K, Yamanaka M. Congenital omphalocele and polyhydramnios: A study of 52 cases. *Fetal Diagn Ther* 2011 Jun 25. [Epub ahead of print]
- 43) Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K. Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital. *Eur J Pediatr* 2011 Jul 16. [Epub ahead of print]
- 44) Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M. Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.2;p12.3). *Cong Anom* (in press)
- 45) Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, Ming JE, Beck AE, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Bigham AW, Tabor HK, Mefford HC, Cook J, Yoshiura K, Matsumoto T, Matsumoto N, Miyake N, Tonoki H, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Ohashi H, Kurosawa K, Hou JW, Ohta T, Liang D, Sudo A, Morris CA, Banka S, Black GC, Clayton-Smith J, Nickerson DA, Zackai EH, Shaikh TH, Donnai D, Niikawa N, Shendure J, Bamshad MJ. Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011;155:1511-1516.
- 46) Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. *Am J Med Genet Part A* 2011 Nov 21. [Epub ahead of print]
- 47) Saito Y, Kubota M, Kurosawa K, Ichihashi I, Kaneko Y, Hattori A, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M. Polymicrogyria and infantile spasms in a patient with 1p36 deletion syndrome. *Brain Dev* 2011;33:437-441.
- 48) Saitsu H, Osaka H, Sugiyama S, Kurosawa K, Mizuguchi T, Nishiyama K, Nishimura A, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Kato M, Matsumoto N. Early infantile epileptic encephalopathy associated with the disrupted gene encoding Split-Robo Rho GTPase activating protein 2 (SRGAP2). *Am J Med Genet A*. 2011 [Epub ahead of print]
- 49) Waga C, Okamoto N, Ondo Y, Fukumura-Kato R, Goto YI, Kohsaka S, Uchino S. Novel variants of the SHANK3 gene in Japanese autistic patients with severe delayed speech development. *Psychiatr Genet*. 2011;21:208-11.
- 50) Hiraki Y, Nishimura A, Hayashidani M, Terada Y, Nishimura G, Okamoto N, Nishina S, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty. *Am J Med Genet A*. 2011;155:409-14.
- 51) Okamoto N, Hatsukawa Y, Shimojima K, Yamamoto T. Submicroscopic deletion in 7q31 encompassing CADPS2 and TSPAN12 in a child with autism spectrum disorder and PHPV. *Am J Med Genet A*. 2011;155:1568-73.
- 52) Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, Takanashi JI, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). *Hum Genet*. 2011 Jul 7. [Epub ahead of print]
- 53) Yukiko Kawazu, Noboru Inamura, Futoshi Kayatani, Nobuhiko Okamoto, Hiroko Morisaki. Prenatal complex congenital heart disease with Loays-Dietz syndrome. *Cardiology in the Young* 2011 on line
- 54) Tsurusaki Y, Okamoto N, Suzuki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing of two patients in a family with atypical X-linked leukodystrophy. *Clin Genet*. 2011;80:161-6
- 55) Misako Naiki, Seiji Mizuno, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Reiko Kimura, Makoto Oshiro, Nobuhiko Okamoto, Yoshio Makita, Mariko Seishima, and Nobuaki Wakamatsu MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome *Am J Med Genet* 2011 on line
- 56) Okamoto N, Tamura D, Nishimura G, Shimojima K, Yamamoto T. Submicroscopic deletion of 12q13 including HOXC gene cluster with skeletal anomalies and global developmental delay. *Am J Med Genet A*. 2011;155:2997-3001.
- 57) Bassett AS, McDonald-McGinn DM,

- Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, Marino B, Oskarsdottir S, Philip N, Sullivan K, Swillen A, Vorstman J; International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium (including [Kawame H](#)). Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011;159(2):332-9
- 58) Hirai N, Matsune K, [Ohashi H](#). Craniofacial and oral features of Sotos syndrome: Differences in patients with submicroscopic deletion and mutation of NSD1 gene. *Am J Med Genet A*. 2011 155:2933-9
- 59) Shimizu K, [Okamoto N](#), Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, [Ohashi H](#), Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Kosho T. Delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 deficient Ehlers-Danlos syndrome: observation of two additional patients and comprehensive review of 20 reported patients. *Am J Med Genet A*. 2011 155A:1949-58
- 60) Sakazume S, [Ohashi H](#), Sasaki Y, Harada N, Nakanishi K, Sato H, Emi M, Endoh K, Sohma R, Kido Y, Nagai T, Kubota T. Spread of X-chromosome inactivation into chromosome 15 is associated with Prader-Willi syndrome phenotype in a boy with a t(X;15)(p21.1;q11.2) translocation. *Hum Genet*. 2011 [Epub ahead of print]
- 61) Dai J, Kim OH, Cho TJ, Miyake N, Song HR, Karasugi T, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Nagai T, Matsumoto N, [Ohashi H](#), Kamatani N, Nishimura G, Furuichi T, Takahashi A, Ikegawa S. A founder mutation of CANT1 common in Korean and Japanese Desbuquois dysplasia. *J Hum Genet*. 2011 56:398-400
- 62) Matsumoto Y, Miyamoto T, Sakamoto H, Izumi H, Nakazawa Y, Ogi T, Tahara H, Oku S, Hiramoto A, Shiiki T, Fujisawa Y, [Ohashi H](#), Sakemi Y, Matsuura S. Two unrelated patients with MRE11A mutations and Nijmegen breakage syndrome-like severe microcephaly. *DNA Repair (Amst)*. 2011 10:314-21.
- 63) Sakamoto O, Ohura T, Murayama K, Ohtake A, Harashima H, Abukawa D, Takeyama J, Haginoya K, Miyabayashi S, [Kure S](#). Neonatal lactic acidosis with methylmalonic aciduria by novel mutations in the SUCLG1 gene. *Pediatr Int* (in press)
- 64) Tsuyusaki Y, Shimbo H, Wada T, Iai M, Tsuji M, Yamashita S, Aida N, [Kure S](#), Osaka H. Paradoxical increase in seizure frequency with valproate in nonketotic hyperglycinemia. *Brain Dev*. (in press)
- 65) [Kure S](#). Two novel laboratory tests facilitating diagnosis of glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinemia) *Brain Dev*. 2011;33:753-7.
- 66) Sone T, [Kuriyama S](#), Nakaya N, Hozawa A, Shimazu T, Nomura K, Rikimaru S, Tsuji I. Randomized controlled trial for an effect of catechin-enriched green tea consumption on adiponectin and cardiovascular disease risk factors. *Food Nutr Res*. 2011;55. doi: 10.3402/fnr.v55i0.8326. Epub 2011 Dec 1.
- 67) Hoshi M, Hozawa A, [Kuriyama S](#), Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, Sone T, Kakizaki M, Niu K, Fujita K, Ueki S, Haga H, Nagatomi R, Tsuji I. The predictive power of physical function assessed by questionnaire and physical performance measures for subsequent disability. *Aging Clin Exp Res*. 2011 Nov 16. [Epub ahead of print]
- 68) Nagai M, [Kuriyama S](#), Kakizaki M, Ohmori-Matsuda K, Sone T, Hozawa A, Kawado M, Hashimoto S, Tsuji I. Impact of walking on life expectancy and lifetime medical expenditure: the Ohsaki Cohort Study. *BMJ Open*. 2011 Jan 1;1(2):bmjopen2011000240.
- 69) Boffetta P, McLerran D, Chen Y, Inoue M, Sinha R, He J, Gupta PC, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao YT, Shu XO, Wang R, Tsuji I, [Kuriyama S](#), Matsuo K, Satoh H, Chen CJ, Yuan JM, Yoo KY, Ahsan H, Pan WH, Gu D, Pednekar MS, Sasazuki S, Sairenchi T, Yang G, Xiang YB, Nagai M, Tanaka H, Nishino Y, You SL, Koh WP, Park SK, Shen CY, Thornquist M, Kang D, Rolland B, Feng Z, Zheng W, Potter JD. Body mass index and diabetes in Asia: a cross-sectional pooled analysis of 900,000 individuals in the Asia cohort consortium. *PLoS One*. 2011;6(6):e19930. Epub 2011 Jun 22.
- 70) Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, He J, Gupta PC, Ramadas K, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao YT, Wang R, Shu XO, Tsuji I, [Kuriyama S](#), Tanaka H, Satoh H, Chen CJ, Yuan JM, Yoo KY, Ahsan H, Pan WH, Gu D, Pednekar MS, Sauvaget C, Sasazuki S, Sairenchi T, Yang G, Xiang YB, Nagai M, Suzuki T, Nishino Y, You SL, Koh WP, Park SK, Chen Y, Shen CY, Thornquist M, Feng Z, Kang D, Boffetta P, Potter JD. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med*. 2011 Feb 24;364(8):719-29.
- 71) Hozawa A, [Kuriyama S](#), Shimazu T, Ohmori-Matsuda K, Tsuji I. Seasonal variation in home blood pressure measurements and relation to outside temperature in Japan. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33(3):153-8. Epub 2011 Jan 27.
- 72) Maeda-Yamamoto M, Ema K, Tokuda Y, Monobe M, Tachibana H, Sameshima Y, [Kuriyama S](#). Cytotechnology. Effect of green tea powder (*Camellia sinensis* L. cv. Benifuuki) particle size on O-methylated EGCG absorption

in rats; The Kakegawa Study. Cytotechnology. 2011 Mar;63(2):171-9. Epub 2011 Jan 5.

2.学会発表

1) Saito Y, Aoki T, Niihori T, Abe Y, Kure S, Ohashi K, Kurosawa N, Okamoto N, Kawame H, Mizuno S, Ogata T, Kuriyama S, Matsubara Y. Genetic testing of Ras/MAPK pathway syndromes at Tohoku University. 12th International Congress of Human Genetics, October 11-15, Montreal, Canada.

2) Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Ishikawa A, Tominaga M, Wada T, Masuno M, Kuroki Y. Estimation of prevalence of malformation syndrome by population-based birth defects monitoring system in Japan. European Human Genetics Conference 2011. 2011.5.28-31. Amsterdam RAI, The Netherlands.

3) 黒澤健司、榎本啓典、古谷憲孝、石川直貴、富永牧子、和田敬仁、升野光雄、黒木良和 先天異常モニタリング調査および遺伝外来受診例による先天奇形症候群発生頻度の推定 第 114 回日本小児科学会 2011. 8. 12-14. 東京

4) 水野誠司 西恵理子 林直子 山田桂太郎 梅村紋子 倉橋宏和 丸山幸一 村松友佳子 中村みほ 熊谷俊幸 SOS1 変異による Noonan 症候群の 2 例 水野誠司 西恵理子 林直子 山田桂太郎 梅村紋子 倉橋宏和 丸山幸一 村松友佳子 中村みほ 熊谷俊幸 小児神経学会東海地方会 2011 年 7 月 30 日

5) 川目裕 : Noonan 症候群とその類縁症候群 : RASopathy としての最近の知見. 東京女子医科大学遺伝子医療センター例会. 2011 年 9 月 29 日、東京

6) 黒田友紀子、清水健司、大橋博文 : 新生児重症型肥大型心筋症を呈した PTPN11 遺伝子 p. Q510E 変異による Noonan 症候群の 2 例。第 7 回北関東遺伝診療フォーラム。平成 23 年 12 月 9 日、大宮

G. 知的所有権の取得状況

なし

ヌーナン症候群診療指針

臨床的ガイドライン (2011)

(作成)

英国/ヌーナン症候群臨床ガイドライン作成グループ

(邦訳)

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・治療ガイドライン作成と
新規病因遺伝子の探索(研究代表者:松原洋一)」

本冊子は、指針作成代表者の Dr. Bronwyn Kerr の許可を得て作成した

目次

はじめに	3
ヌーナン症候群とは	3
ヌーナン症候群ガイドライン作成プロジェクト	3
ヌーナン症候群 臨床管理ガイドライン	3
ヌーナン症候群の診断と臨床像	4
ヌーナン症候群で推奨される基本的な検査項目	5
ヌーナン症候群の診療指針	6
新生児期および乳児期	6
小児期	8
思春期	11
成人期	13
ヌーナン症候群成長曲線	15
男子一年齢に対する身長および身長に対する体重: 0~36 ヶ月	15
女子一年齢に対する身長および身長に対する体重: 0~36 ヶ月	16
男子一年齢に対する身長および発育速度: 2~20 歳	17
女子一年齢に対する身長および発育速度: 2~20 歳	18
参考文献	19
両親への情報提供	29
附録	30

はじめに

ヌーナン症候群 (NS) とは
ヌーナン症候群 (NS) は比較的頻度の高い遺伝性疾患の 1 つであるが、発症率は出生児 1,000~2,500 例に 1 例である。NS の重症度は男女とも同程度である。主な特徴は、先天性心疾患、低身長、特徴的な顔貌である。NS の成人のほとんどは自立した生活を営むことができる。初期の筋力低下を伴う運動発達遅滞は必ずしもその後の学習障害を伴うとは限らない。

ヌーナン症候群ガイドライン作成プロジェクト

本ガイドラインは、スコットランド大学間共通ガイドラインネットワーク (SIGN) に用いられた手法を用いて作成された。この手法は、エビデンスに基づく証拠が少なく、専門家の合意が大きな役割を果たす希少疾患にあわせて改定された。ガイドライン作成グループのメンバー一覧は 30 頁に掲載されている。

ヌーナン症候群臨床管理ガイドライン

ガイドラインの目的は何か。

本ガイドラインの目的は、ヌーナン症候群患者の医学的管理のために、明快で可能な限りエビデンスに基づいた助言を提供することである。

対象者

これらのガイドラインは、NS 患者とそのかかりつけ医や専門医のために作成された。その理由は、多くの医療関係者はヌーナン症候群を実際に治療した経験がないためである。ヌーナン症候群は多臓器障害であるため、成長発達の各段階で様々な検査、スクリーニング、診断、照会、集学的介入が必要となる。当ガイドラインは上記の必要事項を、NS 患者のケアに関わる関係者のすべてが利用できる明確なフォーマットで示す。

構成

本ガイドラインは助言を 4 つの年齢層に分類した:

- 新生児期および乳児期: 0~1 歳、小児期: 1~11 歳、青年期: 11~18 歳、成人期: 18 歳以上

4 頁に NS の診断基準と臨床的特徴の概要、5 頁に基本的な検査項目を掲載している。それ以降のガイドラインは年齢層別に構成されている。各グループについて、管理すべき項目と推奨される検査/スクリーニングが列挙されており、その結果に応じたフォローアップ方法が示されている。参考文献の詳細一覧は 19 頁以降に記載されている。これらの文献は、医療関係者にとって NS についてより詳しい情報を得るための道しるべとして活用できる。医療関係者に対する NS の留意点に関する詳細情報の指針として使用できる体系で構成されている。NS 患者の両親や家族に役立つ連絡先一覧は 29 頁に掲載。

ヌーナン症候群の診断と臨床像

NS の診断的特徴 (1997 年 van der Burg)

特徴	A 主要徴候	B 副徴候
1. 容貌	典型的な顔貌 (NS の顔貌は時とともに変化する。そのため専門家による評価が必要である。参考文献 19 頁の 1987 年 Allanson 参照)。	本症候群を示唆する顔貌
2. 心臓性	肺動脈弁狭窄および/または肥大型心筋症 (HCM)	その他の心疾患
3. 身長	100 人中、低い方から 3 番目以下	100 人中、低い方から 10 番目以下
4. 胸壁	鳩胸/漏斗胸	広い胸部
5. 家族歴	一親等に明らかな NS 患者あり	一親等に NS が疑われる患者あり
6. その他	軽度の発達遅滞、停留薬丸およびリンパ管低形成	軽度の発達遅滞、停留薬丸、またはリンパ管低形成

明らかな NS:

判定基準 1 A +		判定基準 1 B +	
2A~6A のうち 1 つが該当	2B~6B のうち 2 つが該当	2A~6A のうち 2 つが該当	2B~6B のうち 3 つが該当

*現在、ヌーナン症候群の 70% の症例で遺伝子検査によって変異が見つかるが、30% の症例では原因遺伝子は不明である。患児がヌーナン症候群と診断された場合、その両親も NS ではないかと考慮すべきである。NS の原因遺伝子は数多いため、遺伝子検査を実施するかどうか、またどの遺伝子をシークエンスするかの判断は専門医に委ねるべきである。

鑑別診断:

- CFC 症候群 (cardio-facio-cutaneous syndrome)
- コステロ症候群 (Costello syndrome)
- レオパード症候群 (LEOPARD syndrome)
- キング・デンバーロウ症候群 (King-Denborough syndrome) (表現型は特徴的。悪性高熱は NS では報告されていない)

過去には、神経線維腫-ヌーナン症候群が鑑別診断の 1 つにあげられていた。今では、2 つの疾患の原因遺伝子が同じシグナル伝達経路に存在するために、各疾患の間でオーバーラップした臨床症状をもつ患者が存在することが知られている。

ヌーナン症候群で推奨される
基本的な検査項目

ヌーナン症候群の臨床像	基本的な検査事項
(臨床像に対応する検査項目が記載されていないものについては、該当する年齢層のページを参照すること)	
<ul style="list-style-type: none"> 先天性心疾患 (例、肺動脈狭窄、肥大型心筋症、心房中隔欠損) 発育不全/成長遅滞/摂食障害 低身長 発達遅滞および神経心理学的/行動学的問題 軽度の腎奇形 血液凝固障害 視力障害 (例、前眼部および眼球後部の異常) 	<ul style="list-style-type: none"> 診断時に心疾患について精査 経過を追って発育をモニターし、NS患者成長曲線にプロットする。 生後6ヶ月~1年の間、もしくは診断時に発達評価を実施。小学校入学時に基本的な神経心理学的評価を実施。 診断時に腎臓の超音波検査 5歳以上の患者では基本的な血液凝固検査を実施。(プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)、FXI分析) 5歳以下でも、手術などを行うときには検査。 診断時に眼科専門医に照会。

ヌーナン症候群管理のための勧告
新生児期および乳児期 (1)

0-1才

推奨される検査/スクリーニング	臨床的な管理についての勧告
<ul style="list-style-type: none"> 摂食の評価 詳細な心機能評価 成長モニタリング 神経心理学的および行動学的問題 神経学的検査—けいれん、頭蓋骨癒合症、水頭症およびアーノルド・キアリ奇形などNSに起こりうる合併症 腎臓超音波検査 	<ul style="list-style-type: none"> 必要に応じて、摂食と嚥下の評価をするために紹介。 必要に応じて、言語療法士を紹介。 頻回の嘔吐があるときは胃食道逆流と腸回転異常について検査。胃食道逆流の治療。嘔吐が続くときや拒食があるは経管栄養補給を要する場合がある (これはまれである)。 診断時、肥大型心筋症 (HCM) が認められた場合、慎重に経過観察。先天性心疾患の管理は通常と同様に行うが、弁形成不全の場合が多いので手術が必要になる可能性が高い。 生下時と1ヶ月、3ヶ月時の身長、体重、頭圍を測定する。NSの発育曲線にプロットする。発育不全と成長速度の遅れについて定期的に小児科学的な検査を行う。 生後6ヶ月~1年の間に、専門家による発達評価を行う。 筋緊張低下に起因する発達遅滞は作業療法および理学療法で改善する。発達遅滞の管理は一般集団と同様である。 神経学的な徴候があるときは、すぐに精査する。例えば患者が頭痛やその他の神経症状を呈する場合にはアーノルド・キアリ奇形や水頭症を疑い、MRI検査を行う。 診断時に腎奇形が超音波で認められた場合には、小児の腎臓専門医に照会。

ヌーナン症候群管理のための勧告
新生児期および乳児期 (2)

0-1才

推奨される検査/スクリーニング	臨床的な管理についての勧告
<ul style="list-style-type: none"> 血液凝固検査 停滯薬丸 皮膚疾患: 毛孔角化症/瘰癧紅斑 遺伝子変異検査 視力検査: NSでは斜視、および前眼部・眼球後部の異常が報告されている。 聴力検査 	<ul style="list-style-type: none"> 新生児期/乳児期に大きな手術を行う前に実施。少なくとも小児期に1度は実施。 適切な時期に、通常の患者と同様に管理。 皮膚の乾燥を避ける。熱め湯、香料入りの石鹸、乾燥した環境により悪化する可能性がある。 可能であればサリチル酸含有尿素クリームなどの皮膚軟化剤や、角質溶解剤、また必要に応じて(特に紅斑性の場合) ステロイド外用剤を短期間使用。皮膚科専門医の診療領域では、レチノイドは一部のNS患者で効果がないと報告されているので第一選択薬ではないことに留意。 遺伝学的な診療が必要な場合には考慮。どの遺伝子を検査するかについては、臨床遺伝専門医に決定を委ねる。 診断時に、基本的な検査を実施するように眼科へ紹介。 眼科医の判断に従って眼科的な経過観察/管理。 生後6ヶ月~1年の間に、基本的な検査を実施するように耳鼻科へ紹介。 標準的な方法で管理。

<重要注意> 麻酔について
NSは血液凝固障害を引き起こすので、手術を行う前に検査を行い、前もって麻酔を含めた適切な管理を計画する。NS患者で、重症の肥大型心筋症のように血行動態学的に重篤な心疾患がある場合は、NSではない通常の患者と同様に治療する必要がある。NS患者は頭蓋顔面や椎骨異常があるため、気管内挿管または脊髄麻酔薬の投与が困難なことがある。

ヌーナン症候群管理のための勧告
小児期 (1)

1-11才

推奨される検査/スクリーニング	臨床的な管理についての勧告
<ul style="list-style-type: none"> 心臓超音波検査 (心エコー) 成長の評価 成長ホルモン関連の内分泌検査 GH & 肥大型心筋症 (HCM) 血液凝固スクリーニング 	<ul style="list-style-type: none"> 3歳までは年1回、以降5歳および10歳時にHCM発症の有無について評価。もし検査結果がHCMを示す場合は、定期的に経過観察。先天性心疾患の管理は他の患者と同様であるが、弁形成不全の可能性が高く、手術が必要になる可能性が高い。心エコーの結果が10歳以上で正常な場合でも、心筋症を発症するリスクは高いので、循環器科での経過観察は必要。 小児NS患者のほぼ半数は成長ホルモン (GH) の投与をしなくても正常範囲の身長に達する。成長ホルモン療法の効果は中程度と報告されているが、一部のNS患者は10代後半/20代前半までに成長し続けるため (思春期発達の遅れのため)、正常範囲に達する。最終的な身長は親の身長にも影響を受ける。NS成長曲線にプロットする。 NS成長曲線で平均以下の身長である子供たちはすべて、精査のため小児内分泌専門医に紹介。 身長が標準小児成長曲線の平均から標準偏差 (SD) の2.5倍以下であれば、GH関連の内分泌検査を行うことなく、成長ホルモン療法を考慮する。 血中IGF-1濃度が低い場合、GH関連の内分泌検査で成長ホルモン欠乏症を検索。 (注) HCMや悪性腫瘍を合併している場合には、成長ホルモン療法は一般に禁忌とされているが、それを覆付けるデータはない。また、成長ホルモン療法をうけているNS患者で、HCMや悪性腫瘍の発生が高いという証拠もない。 5~11歳の間、および主な手術前には少なくとも一回実施すべきである。通常と同様、手術前のアスピリン投与は避ける。

ヌーナン症候群管理のための勧告
小児期 (2)

1-11 才

推奨される検査/スクリーニング	臨床的な管理についての勧告
<ul style="list-style-type: none"> 神経心理学的および行動学的問題: 筋緊張低下および運動発達遅滞は NS でよくみられ発達遅滞の原因となる。 	<p>小学校および中学校入学時、あるいは症状がみられる場合は発達遅滞に対するスクリーニングと詳細な神経心理学的評価を行う。 知的/認知能力を評価。特に、運動発達遅滞・実行力欠如・注意力欠如の結果生じる学習障害に注意。</p> <p>異常の場合 筋緊張低下による発達遅滞は作業療法および理学療法で改善する。 言語獲得が遅れている場合は言語療法を紹介。 発達遅滞の管理は一般集団と同様である。 症状の評価と学習・発達支援を継続し、必要に応じて特殊教育の必要性についての評価を行う。</p>
<ul style="list-style-type: none"> 神経学的検査—けいれん、頭蓋骨癒合症、水頭症およびアーノルド・キアリ奇形など NS に起こりうる合併症。 筋および骨格 	<p>神経学的な徴候があるときは、すぐに精査する。例えば患者が頭痛やその他の神経症状を呈する場合にはアーノルド・キアリ奇形や水頭症を疑い、MRI 検査を行う。</p> <p>異常の場合 脊柱側弯症をモニタリングする。成長ホルモン療法により悪化しうることに注意。 外反足は NS 患者の 5% で発生する。一般集団と同様に管理。</p> <p>異常の場合 多動性の管理には作業療法を紹介。</p> <p>異常の場合 必要に応じ、摂食と嚥下の評価を専門家に依頼。</p> <p>異常の場合 必要に応じ、言語療法を紹介。</p> <p>異常の場合 頻回の嘔吐がみられる場合は、ただちに胃食道逆流と腸回転異常について検査。</p> <p>異常の場合 胃食道逆流に対する治療を行う。持続性嘔吐または拒食がみられるときは経管栄養補給を要する場合がある (これは稀である)。</p>
<ul style="list-style-type: none"> 停滞薬丸の検査。 リンパ浮腫: 小児期および成人期を通じ、NS ではリンパ浮腫をきたすリスクが高い。 	<p>異常の場合 適切な時期に標準的な方法で管理。</p> <p>異常の場合 一般集団と同様に管理。</p>

ヌーナン症候群管理のための勧告
小児期 (3)

1-11 才

推奨される検査/スクリーニング	臨床的な管理についての勧告
<ul style="list-style-type: none"> 皮膚疾患: 毛孔角化症/癩瘡紅斑 	<p>皮膚の乾燥を避ける。熱めの長湯、香料入りの石鹸、乾燥した環境により悪化する可能性がある。</p> <p>異常の場合 可能であればサリチル酸含有尿素クリームなどの皮膚軟化剤や角質溶解剤、また必要に応じて (特に紅斑性の場合) ステロイド外用剤を短期間使用。 皮膚科専門医の診断領域では、レチノイドは一部の NS 患者で効果がないことが報告されているので第一選択薬ではないことに留意。</p>
<ul style="list-style-type: none"> 視力検査: NS では斜視、眼球後部および前眼部異常の頻度が高い。 	<p>眼科での管理を受けていない場合、必要に応じて眼科医へ紹介。</p>
<ul style="list-style-type: none"> 聴力検査: NS 患者は伝音聴覚のリスクが高い。まれであるが感音聴覚の報告もある。 	<p>1~11 歳の間、年一回聴力検査を実施し、言語発達障害を予防。</p>
<ul style="list-style-type: none"> 歯科検診 	<p>NS の定期的な歯科管理に関して公表されたエビデンスは少ない。年少時から個別に予防的口腔ケアを実施。かかりつけの歯科医または地域の歯科検診による定期的なフォローと歯科検診は必須である。</p> <p>異常の場合 歯の喪失/不正咬合/その他の歯牙異常: 集学的管理のため小児歯科に照会。</p> <p>異常の場合 口腔/顎顔面/頭頸部外科医や歯科専門医療センターに照会。</p>
<p>下顎の巨細胞病変</p>	<p>異常の場合 歯の喪失/不正咬合/その他の歯牙異常: 集学的管理のため小児歯科に照会。</p> <p>異常の場合 口腔/顎顔面/頭頸部外科医や歯科専門医療センターに照会。</p>

<要注意> 麻酔について
NS は血流凝固障害を引き起こすので、手術を行う前に検査を行い、前もって麻酔を含めた適切な管理を計画する。
NS 患者で、重症の肥大型心筋症のように血行動態学的に重篤な心疾患がある場合は、NS ではない通常の患者と同様に治療の必要がある。
NS 患者は頭蓋顔面や椎骨異常があるため、気管内挿管または脊髄麻酔薬の投与が困難なことがある。

ヌーナン症候群管理のための勧告
思春期 (1)

11-18 才

推奨される検査/スクリーニング	臨床的な管理についての勧告
<ul style="list-style-type: none"> 心臓超音波検査 (心エコー) 	<p>この時期に家族性 HCM が初めて見つかることがあるので、青年期の心エコーが推奨される。思春期を通じて心臓の経過観察が重要。</p>
<ul style="list-style-type: none"> 思春期発来 神経心理学的および行動学的問題 	<p>思春期遅発症の可能性があるので、この問題について適切な教育とカウンセリングを提供。必要に応じ、基本的自立と日常生活技能を教えるための訓練プログラムを紹介。</p> <p>異常の場合 気分障害/不安障害が疑われる場合は、そのスクリーニング。 必要に応じて、薬物療法を考慮。</p>
<ul style="list-style-type: none"> 神経学的検査内科—けいれん、頭蓋骨癒合症、水頭症およびアーノルド・キアリ奇形など NS で起こりうる合併症 	<p>神経学的な徴候があるときは、すぐに精査する。例えば患者が頭痛やその他の神経症状を呈する場合にはアーノルド・キアリ奇形や水頭症を疑い、MRI 検査を行う。</p> <p>異常の場合 てんかんなどの特定の合併症の管理は一般集団と同様である。</p>
<ul style="list-style-type: none"> 血液凝固スクリーニング検査 筋および骨格系 	<p>すべての手術実施前にスクリーニングし、通常と同様、手術前にはアスピリンを投与しない。</p> <p>異常の場合 脊柱側弯症をモニターする。 脊柱側弯症は成長ホルモン療法を実施した場合や思春期に悪化しうることに注意する。</p>
<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺スクリーニング検査 	<p>年長児と成人では 3~5 年ごとに甲状腺の血液検査を実施。 異常の場合 一般集団と同様に管理。</p>
<ul style="list-style-type: none"> リンパ浮腫 	<p>小児期および成人期を通じ、NS ではリンパ浮腫をきたすリスクが高い。 異常の場合 管理は一般集団と同様。</p>

ヌーナン症候群管理のための勧告
青年期 (2)

11-18 才

推奨される検査/スクリーニング	臨床的な管理についての勧告
<ul style="list-style-type: none"> 皮膚疾患: 毛孔角化症/癩瘡紅斑 	<p>皮膚の乾燥を避ける。熱めの長湯、香料入りの石鹸、乾燥した環境により悪化する可能性がある。</p> <p>異常の場合 可能であればサリチル酸含有尿素クリームなどの皮膚軟化剤や角質溶解剤、また必要に応じて (特に紅斑性の場合) ステロイド外用剤を短期間使用。 皮膚科専門医の診断領域では、レチノイドは一部の NS 患者で効果がないことが報告されているので第一選択薬ではないことに留意。</p>
<ul style="list-style-type: none"> 視力検査: NS では斜視、眼球後部および前眼部異常の頻度が高い。 	<p>眼科での管理を受けていない場合、必要に応じて眼科医へ紹介。</p>
<ul style="list-style-type: none"> 歯科検診 	<p>NS の定期的な歯科管理に関して公表されたエビデンスは少ない。年少時から個別に予防的口腔ケアを実施。かかりつけの歯科医または地域の歯科検診による定期的なフォローと歯科検診は必須である。</p> <p>異常の場合 歯の喪失/不正咬合/その他の歯牙異常: 集学的管理のため小児歯科に紹介。</p> <p>異常の場合 口腔/顎顔面/頭頸部外科医や歯科専門医療センターに紹介。</p>
<ul style="list-style-type: none"> 遺伝カウンセリング 	<p>適切な時期に、必要に応じて、遺伝カウンセリング、遺伝子検査、こどもへの遺伝、妊娠時の選択肢についての相談と紹介を行う。</p>

<要注意> 麻酔について
NS は血流凝固障害を引き起こすので、手術を行う前に検査を行い、前もって麻酔を含めた適切な管理を計画する。
NS 患者で、重症の肥大型心筋症のように血行動態学的に重篤な心疾患がある場合は、NS ではない通常の患者と同様に治療の必要がある。
NS 患者は頭蓋顔面や椎骨異常があるため、気管内挿管または脊髄麻酔薬の投与が困難なことがある。

ヌーナン症候群臨床管理ガイドライン

ヌーナン症候群管理のための勧告
成人期 (1)

18才以上

推奨される検査/スクリーニング	臨床的な管理についての勧告
<ul style="list-style-type: none"> 遺伝カウンセリング 	適切な時期に、必要に応じて、遺伝カウンセリング、遺伝子検査、子どもへの遺伝、妊娠時の選択肢についての相談や紹介を行う。
<ul style="list-style-type: none"> 不妊 	NS男性患者では、避孕薬丸の患者だけではなく不妊のリスクが高いことに留意。必要に応じて、不妊クリニックまたは内分泌専門医に紹介。
<ul style="list-style-type: none"> 妊娠時 <p>胎児に関する検討事項</p>	出生前の徴候としては、羊水過多、頭部透明性増大、胎児水腫と頸部嚢胞水腫があり、腹水、胸水、腎奇形、先天性心奇形を伴うこともある。
<ul style="list-style-type: none"> 母体に関する検討事項 	親の突異が判明しておりカップルが出生前診断を希望する場合、経腹膜絨毛採取法 (CVS) または羊水穿刺が可能である (妊娠前に臨床遺伝学的な相談を行うことが望ましい)。親の突異が判明しており臨床学的特徴が示唆的であれば、必要に応じて 12~14 週と 20 週を超音波検査をし、遺伝子突異検査を行う。
<ul style="list-style-type: none"> 神経心理学的および行動学的問題 	患者に気分障害/不安障害の症状がある場合、または認知障害が疑われる場合は、神経心理学的評価を繰り返し行う。社会的認知および社会的関与の評価に特に留意する。感情表現がうまくできないために、診断されにくいという点を認識しておく。
<ul style="list-style-type: none"> 神経学的検査内科—けいれん、頭蓋骨癒合症、水頭症およびアーンロード・キアリ奇形など NS で起こりうる合併症 	患者に気分障害/不安障害の症状がある場合、または認知障害が疑われる場合は、神経心理学的評価を繰り返し行う。社会的認知および社会的関与の評価に特に留意する。感情表現がうまくできないために、診断されにくいという点を認識しておく。
<ul style="list-style-type: none"> 血液凝固スクリーニング検査 	すべての手術実施前にスクリーニングし、通常と同様に手術前にはアスピリンを投与しない。
<ul style="list-style-type: none"> 心臓検査 	成人での初診: 心エコーを含む心臓の検査。 成人ですでに診断されている患者: 既存の心疾患についての定期的な心臓の検査、大動脈疾患が以前に見逃されていた症例における心臓の検査
<ul style="list-style-type: none"> 肺動脈の治療 	肺動脈不全に対する経過観察。

13

ヌーナン症候群臨床管理ガイドライン

ヌーナン症候群管理のための勧告
成人期 (2)

18才以上

推奨される検査/スクリーニング	臨床的な管理についての勧告
<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺検査 	甲状腺異常について 3~5 年ごとに血液検査を行う。
<ul style="list-style-type: none"> リンパ浮腫 	一般集団と同様に管理する。
<ul style="list-style-type: none"> 皮膚障害: 毛孔角化症/瘰癧紅斑 	成人期を通じ、NS でリンパ浮腫をきたすリスクが高い。管理は一般集団と同様。
<ul style="list-style-type: none"> 視力検査: NS では斜視、眼球後部および前眼部異常の頻度が高い。 	皮膚の乾燥を避ける。熱めの長湯、香料入りの石鹸、乾燥した環境により悪化する可能性がある。可能であればサリチル酸含有尿素クリームなどの皮膚軟化剤や角質溶解剤、また必要に応じて (特に紅斑性の場合) ステロイド外用剤を短期間使用。皮膚科専門医の診断領域では、レチノイドは一部の NS 患者で効果がないことが報告されているので第一選択薬ではないことに留意。
<ul style="list-style-type: none"> 歯科検査 	眼科での管理を受けていない場合、必要に応じて眼科医へ紹介。
<ul style="list-style-type: none"> 下顎の巨細胞病変臨床管理についての勧告 	NS の定期的な歯科管理に関して公表されたエビデンスは少ない。年少時から個別に予防的口腔ケアを実施。かかりつけの歯科医または地域の歯科検査による定期的なフォローと歯科検査は必須である。歯の喪失/不正咬合/その他の歯牙異常: 集学的管理のため小児歯科に紹介。口腔/顎顔面/頭頸部外科医や歯科専門医療センターに紹介。

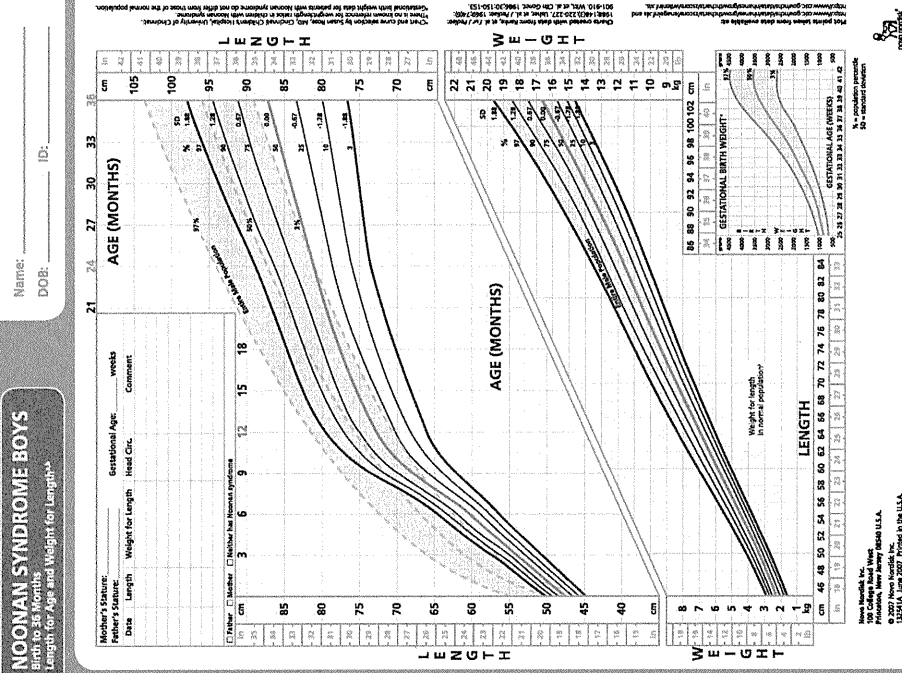
< 要注 > 麻酔について
NS は血液凝固障害を引き起こすので、手術を行う前に検査を行い、前もって麻酔を含めた適切な管理を計画する。NS 患者で、重症の肥大型心筋症のように血行動態学的に重要な心疾患がある場合は、NS ではない通常の患者と同様に治療する必要がある。NS 患者は頭蓋顔面や椎骨異常があるため、気管内挿管または腎臓麻酔薬の投与が困難ことがある。

14

ヌーナン症候群臨床管理ガイドライン

NOONAN SYNDROME BOYS

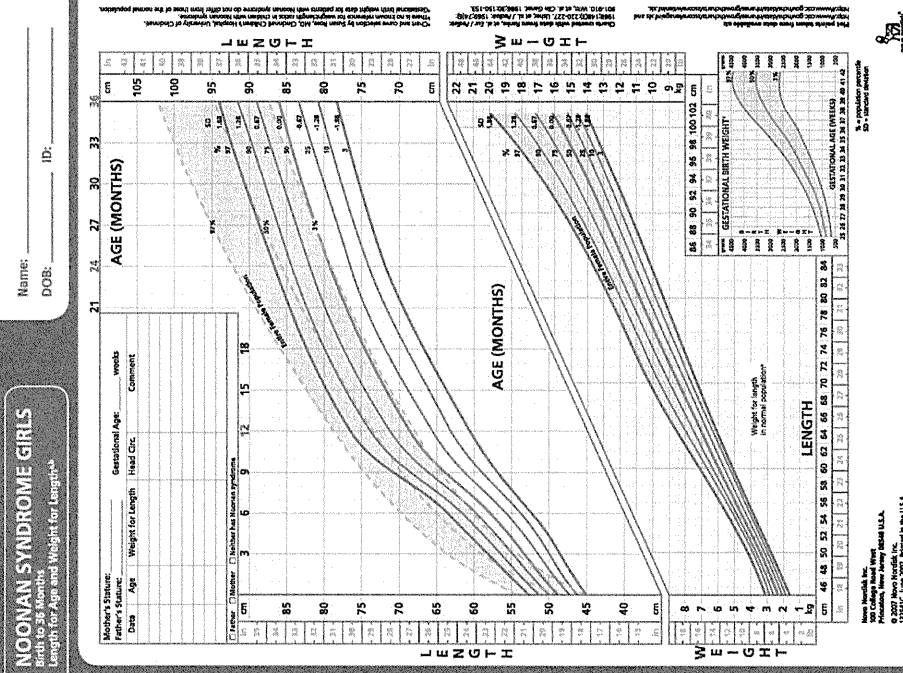
Birth to 36 Months
Length for Age and Weight for Length^a



ヌーナン症候群臨床管理ガイドライン

NOONAN SYNDROME GIRLS

Birth to 36 Months
Length for Age and Weight for Length^a



文献 1

総論・ガイドライン

- Allanson, J. E. (1987). "Noonan syndrome." *Journal of Medical Genetics* 24(1): 9-13.
- Allanson, J. E. (2007). "Noonan syndrome." *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 145C(3): 274-9.
- Noonan, J. A. (1994). "Noonan Syndrome: An Update and Review for the Primary Pediatrician." *Clinical Pediatrics* 33(9): 548-555.
- Sharland, M., M. Burch, et al. (1992). "A clinical study of Noonan syndrome." *Arch Dis Child* 67(2): 178-83.
- van der Burg, I. (2007). "Noonan syndrome." *Orphanet J Rare Dis* 2: 4.
- Zenker, M. E. (2009). "Noonan syndrome and related disorders: A matter of deregulated RAS Signaling." *Monographs in Human Genetics* 17(Karger).

麻酔

- Campbell, A. M. and J. D. Bousfield (1992). "Anaesthesia in a patient with Noonan's syndrome and cardiomyopathy." *Anaesthesia* 47(2): 131-3.
- Grange, C. S., R. Heid, et al. (1998). "Anaesthesia in a parturient with Noonan's syndrome." *Can J Anaesth* 45(4): 332-6.
- Lee, C. K., B. S. Chang, et al. (2001). "Spinal deformities in Noonan syndrome: a clinical review of sixty cases." *J Bone Joint Surg Am* 83-A(10): 1495-502.
- Macksey, L. F. and B. White (2001). "Anesthetic management in a pediatric patient with Noonan syndrome, mastocytosis, and von Willebrand disease: a case report." *ANA* 175(4): 261-4.
- McBain, J., E. G. Lemire, et al. (2006). "Epidural labour analgesia in a parturient with Noonan syndrome: a case report." *Can J Anaesth* 53(3): 274-8.
- Ng, C. H., B. Singh, et al. (2005). "Dental anaesthesia in a patient with Noonan syndrome." *Br J Oral Maxillofac Surg* 43(3): 267-8.
- Sharma, P. R., U. M. MacFadyen, et al. (2007). "Dental management of a child patient with Noonan's syndrome." *Dent Update* 34(2): 117-8, 120.

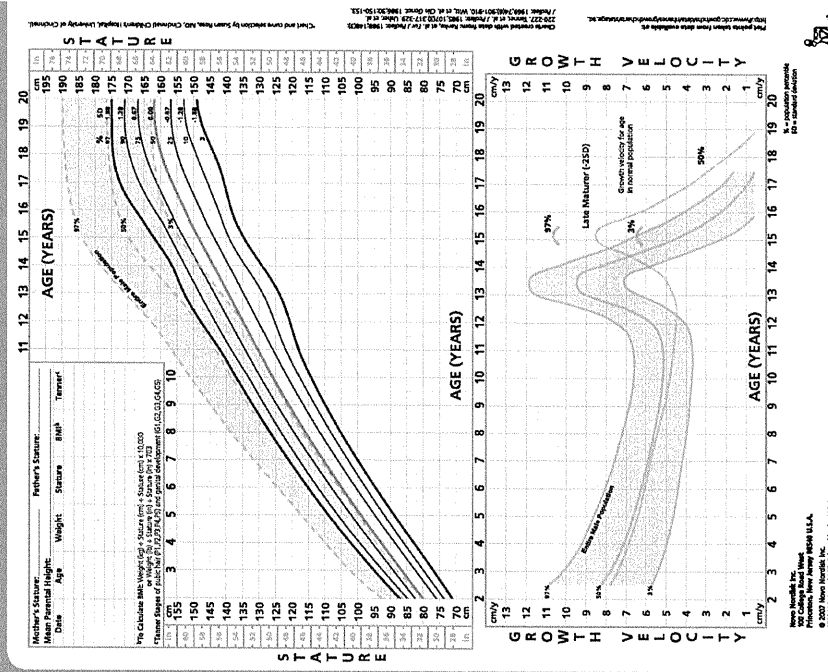
行動、発達遅滞、コミュニケーション

- Collins, E. and G. Turner (1973). "The Noonan syndrome—a review of the clinical and genetic features of 27 cases." *J Pediatr* 83(6): 941-50.
- Cornish, K. M. (1996). "Verbal-performance discrepancies in a family with Noonan syndrome." *Am J Med Genet* 68(2): 235-6.
- Sanzuddin, M., B. Bolyard, et al. (1994). "Autistic disorder in Noonan syndrome." *J Intellect Disabil Res* 38 (Pt 1): 67-72.
- Horiguchi, T. and K. Takeshita (2003). "Neuropsychological developmental change in a case with Noonan syndrome: longitudinal assessment." *Brain Dev* 25(4): 291-3.
- Lee, D. A., S. Portnoy, et al. (2005). "Psychological profile of children with Noonan syndrome." *Dev Med Child Neurol* 47(1): 35-8.
- Money, J. and M. E. Kalus, Jr. (1979). "Noonan's syndrome. IQ and specific disabilities." *Am J Dis Child* 133(6): 846-50.
- Money, J. and V. Duch (1981). "Adolescent males with Noonan's syndrome: behavioral and erosological status." *J Pediatr Psychol* 6(3): 265-74.
- Pierpont, E. I., M. E. Pierpont, et al. (2009). "Genotype differences in cognitive functioning in Noonan syndrome." *Genes, Brain and Behavior* 8(3): 275-282.
- Saimaki, K. (2000). "Developmental and behavioral phenotype in Noonan syndrome?" *Genet Couns* 11(4): 393-90.
- Troyer, A. K. and M. Joschko (1997). "Cognitive Characteristics Associated with Noonan Syndrome: Two Case Reports." *Child Neuropsychology* 3 (3): 199-205.
- van der Burg, I. (2007). "Noonan syndrome." *Orphanet J Rare Dis* 2: 4.
- Verhoeven, W. M., J. L. Hendriks, et al. (2004). "Alexithymia in Noonan syndrome." *Genet Couns* 15(1): 47-52.
- Verhoeven, W., E. Wngbermuehle, et al. (2008). "Noonan syndrome: psychological and psychiatric aspects." *Am J Med Genet A* 146A(2): 191-6.
- Wilson, M. and A. Dyson (1982). "Noonan syndrome: speech and language characteristics." *J Commun Disord* 15(5): 347-52.
- Wngbermuehle, E., J. Egger, et al. (2009). "Neuropsychological and Behavioral Aspects of Noonan Syndrome." *Hormone Research in Paediatrics* 72 (Suppl. 2): 15-23.
- Wood, A., A. Massarano, et al. (1995). "Behavioural aspects and psychiatric findings in Noonan's syndrome." *Arch Dis Child* 72(2): 153-5.

NOONAN SYNDROME BOYS

2 to 20 Years
Stature and Growth Velocity (or Age)

Name: _____ ID: _____
DOB: _____



文献 2

血液凝固

- Alanay, Y., S. Balci, et al. (2004). "Noonan syndrome and systemic lupus erythematosus: presentation in childhood." *Clin Dysmorphol* 13(3): 161-3.
- Bertola, D. R., J. D. Carneiro, et al. (2003). "Hematological findings in Noonan syndrome." *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 58(1): 5-8.
- de Haan, M., J. J. vd Kamp, et al. (1988). "Noonan syndrome: partial factor XI deficiency." *Am J Med Genet* 29(2): 277-82.
- Dineen, R. A. and R. K. Lenthal (2004). "Aneurysmal sub-arachnoid haemorrhage in patients with Noonan syndrome: a report of two cases and review of neurovascular presentations in this syndrome." *Neuroradiology* 46(4): 301-5.
- Emmerich, J., M. Aach, et al. (1992). "Noonan's syndrome and coagulation-factor deficiencies." *Lancet* 339(8790): 431.
- Flick, J. T., A. K. Singh, et al. (1991). "Platelet dysfunction in Noonan's syndrome. A case with a platelet cyclooxygenase-like deficiency and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura." *Am J Clin Pathol* 95(5): 739-42.
- Kitchens, C. S. and J. A. Alexander (1983). "Partial deficiency of coagulation factor XI as a newly recognized feature of Noonan syndrome." *J Pediatr* 102(2): 224-7.
- Lisbona, M. P., M. Moreno, et al. (2009). "Noonan syndrome associated with systemic lupus erythematosus." *Lupus* 18(3): 267-9.
- Massarano, A. A., A. Wood, et al. (1996). "Noonan syndrome: coagulation and clinical aspects." *Acta Paediatr* 85(10): 1181-5.
- Sgouros, S. N., G. Karamanolis, et al. (2004). "Postbiopsy intramural hematoma of the duodenum in an adult with Noonan's syndrome." *J Gastroenterol Hepatol* 19(10): 1217-8.
- Sharland, M., M. A. Patton, et al. (1992). "Coagulation-factor deficiencies and abnormal bleeding in Noonan's syndrome." *Lancet* 339(8784): 19-21.
- Sharma, P. R., U. M. MacFadyen, et al. (2007). "Dental management of a child patient with Noonan's syndrome." *Dent Update* 34(2): 117-8, 120.
- Singer, S. T., D. Hurst, et al. (1997). "Bleeding disorders in Noonan syndrome: three case reports and review of the literature." *J Pediatr Hematol Oncol* 19(2): 130-4.
- Toffi, N. M., M. K. Winkler, et al. (2005). "The use of recombinant factor VIIa in a patient with Noonan syndrome and life-threatening bleeding." *Pediatr Crit Care Med* 6(3): 352-4.
- Witt, D. R., B. C. McGillivray, et al. (1988). "Bleeding diathesis in Noonan syndrome: a common association." *Am J Med Genet* 31(2): 305-17.

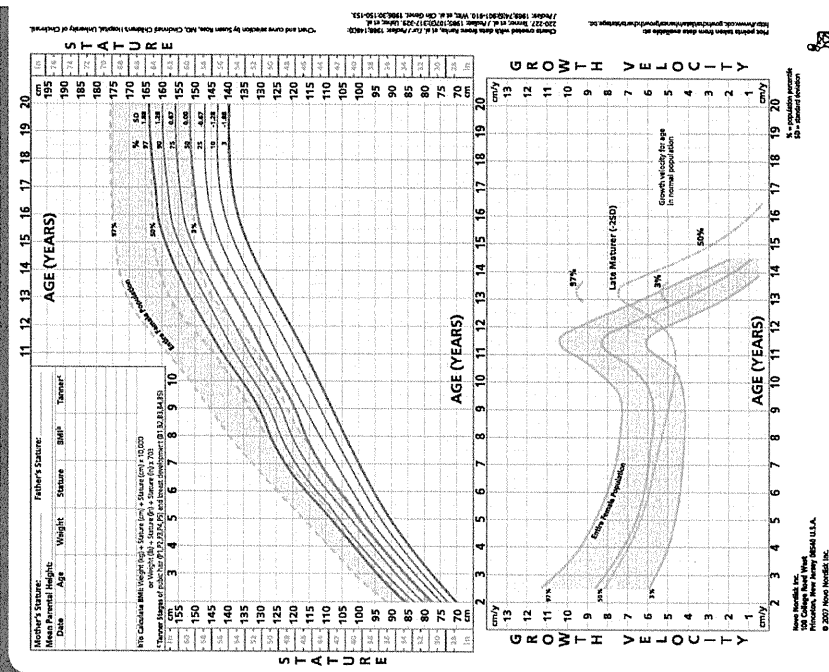
がん・皮膚

- Addante, R. R. and G. H. Breen (1996). "Cherubism in a patient with Noonan's syndrome." *J Oral Maxillofac Surg* 54(2): 210-3.
- Aggarwal, A., J. Krishnan, et al. (2001). "Noonan's syndrome and seminoma of undescended testicle." *South Med J* 94(4): 432-4.
- Attard-Montalto, S. P., J. E. Kingston, et al. (1994). "Noonan's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia." *Med Pediatr Oncol* 23(4): 391-2.
- Bader-Meunier, B., G. Therman, et al. (1997). "Occurrence of myeloproliferative disorder in patients with Noonan syndrome." *J Pediatr* 130(6): 885-9.
- Chamran, C. F., P. Jijon, et al. (2007). "Therapy-related acute myeloid leukemia in a child with Noonan syndrome and clonal duplication of the germline PTPN11 mutation." *Blood* 109(1): 101-4.
- Cheong, J. L. and M. H. Moorkamp (2007). "Respiratory failure, juvenile myelomonocytic leukemia, and neonatal Noonan syndrome." *J Pediatr Hematol Oncol* 29(4): 262-4.
- Cheong, K., M. H. Freedman, et al. (1999). "Juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome." *J Pediatr Hematol Oncol* 21(6): 523-7.
- Connor, J. M., D. A. Evans, et al. (1982). "Multiple odontogenic keratocysts in a case of the Noonan syndrome." *Br J Oral Surg* 20(3): 213-6.
- Cotton, J. L. and R. G. Williams (1995). "Noonan syndrome and neuroblastoma." *Arch Pediatr Adolesc Med* 149(11): 1280-1.
- de Lange, J., H. P. van den Akker, et al. (2007). "Central giant cell granuloma of the jaw: a review of the literature with emphasis on therapy options." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104(5): 603-15.
- de Lange, J. and H. P. van der Akker (2008). "Noonan syndrome with giant cell lesions." *Int J Paediatr Dent* 16(1): 69.
- Dotterer, D. J., W. C. Fowler, Jr., et al. (1986). "Argon laser therapy of vulvar angiokeratoma." *Obstet Gynecol* 68(3 Suppl): 56S-59S.

NOONAN SYNDROME GIRLS

2 to 20 Years
Stature and Growth Velocity (or Age)

Name: _____ ID: _____
DOB: _____



文献 3

Cancer and tumours continued...

- Edwards, P. C., J. Fox, et al. (2005). "Bilateral central giant cell granulomas of the mandible in an 8-year-old girl with Noonan syndrome (Noonanlike/ multiple giant cell lesion syndrome)." *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod* 99(3): 334-40.
- Frysira, H., G. Leventopoulos, et al. (2008). "Tumor development in three patients with Noonan syndrome." *Eur J Pediatr* 167(9): 1025-31.
- Fukuda, M., K. Horibe, et al. (1997). "Spontaneous remission of juvenile chronic myelomonocytic leukemia in an infant with Noonan syndrome." *J Pediatr Hematol Oncol* 19(2): 177-8.
- Johannes, J. M., E. R. Garcia, et al. (1995). "Noonan's syndrome in association with acute leukemia." *Pediatr Hematol Oncol* 12(6): 571-5.
- Jung, A., S. Bechtold, et al. (2003). "Orbital rhabdomyosarcoma in Noonan syndrome." *J Pediatr Hematol Oncol* 25(4): 330-2.
- Khan, S., H. McDowell, et al. (1995). "Vaginal rhabdomyosarcoma in a patient with Noonan syndrome." *J Med Genet* 32(9): 743-5.
- Kondoh, T., E. Ishii, et al. (2003). "Noonan syndrome with leukaemoid reaction and overproduction of catecholamines: a case report." *Eur J Pediatr* 162(7-8): 548-9.
- Kratz, C. P. and C. M. Niemeyer (2005). "Juvenile myelomonocytic leukemia." *Hematology* 10 Suppl 1: 100-3.
- Lee, S. M. and J. C. Cooper (2005). "Noonan syndrome with giant cell lesions." *Int J Pediatr Dent* 15(2): 140-5.
- Lee, C. K., B. S. Chang, et al. (2001). "Spinal deformities in Noonan syndrome: a clinical review of sixty cases." *J Bone Joint Surg Am* 83-A(10): 1495-502.
- Lopez-Miranda, B., S. J. Westra, et al. (1997). "Noonan syndrome associated with neuroblastoma: a case report." *Pediatr Radiol* 27(4): 324-6.
- Matsubara, K., H. Yabe, et al. (2005). "Acute myeloid leukemia in an adult Noonan syndrome patient with PTPN11 mutation." *Am J Hematol* 79(2): 171-2.
- Meyer, W. R. and D. J. Dotters (1996). "Laser treatment of recurrent vulvar angiokeratoma associated with Noonan syndrome." *Obstet Gynecol* 87 (5 Pt 2): 863-5.
- Moschovi, M., V. Toulaitou, et al. (2007). "Rhabdomyosarcoma in a patient with Noonan syndrome phenotype and review of the literature." *J Pediatr Hematol Oncol* 29(5): 341-4.
- Mutesa, L., G. Pierquin, et al. (2008). "Germline PTPN11 missense mutation in a case of Noonan syndrome associated with mediastinal and retroperitoneal neuroblastoma tumors." *Cancer Genet Cytogenet* 182(1): 40-2.
- Piombo, M., C. Rosanda, et al. (1993). "Acute lymphoblastic leukemia in Noonan syndrome: report of two cases." *Med Pediatr Oncol* 21(6): 454-5.
- Roti, G., R. La Starza, et al. (2006). "Acute lymphoblastic leukaemia in Noonan syndrome." *Br J Haematol* 133(4): 448-50.
- Schuettpelz, L. G., S. McDonald, et al. (2009). "Pilocytic astrocytoma in a child with Noonan syndrome." *Pediatr Blood Cancer* 53(6): 1147-9.
- Seeliger, T., J. U. Voigt, et al. (2004). "Pulsating thoracic tumor caused by extragenital endometriosis in a patient with Noonan syndrome." *Ann Thorac Surg* 7(8): 2204-6.
- Sherman, C. B., A. Ali-Nazir, et al. (2009). "Primary mixed glioneuronal tumor of the central nervous system in a patient with noonan syndrome: a case report and review of the literature." *J Pediatr Hematol Oncol* 31(1): 61-4.
- Sidwell, R. U., P. Rouse, et al. (2008). "Granular cell tumor of the scrotum in a child with Noonan syndrome." *Pediatr Dermatol* 25(3): 341-3.
- Silvio, F., L. Carlo, et al. (2002). "Transient abnormal myelopoiesis in Noonan syndrome." *J Pediatr Hematol Oncol* 24(9): 763-4.
- Swanson, K. D., J. M. Winter, et al. (2008). "SOS1 mutations are rare in human malignancies: implications for Noonan Syndrome patients." *Genes Chromosomes Cancer* 47(3): 253-9.
- Ucar, B., A. Okten, et al. (1998). "Noonan syndrome associated with central giant cell granuloma." *Clin Genet* 53(5): 411-4.

心臓

- Abadir, S., T. Edouard, et al. (2007). "Severe aortic valvar stenosis in familial Noonan syndrome with mutation of the PTPN11 gene." *Cardiol Young* 17(1): 95-7.
- Brown, J. R. and G. Plotnick (2008). "Pulmonary Artery Aneurysm as a Cause for Chest Pain in a Patient with Noonan Syndrome: A Case Report." *Cardiology* 110(4): 249-251.

文献 5

歯科

- Barberia Leache, E., D. Saavedra Ontiveros, et al. (2003). "Etiopathogenic analysis of the caries on three patients with Noonan Syndrome." *Med Oral* 8(2): 136-42.
- Emral, M. E. and M. O. Akcam (2009). "Noonan syndrome: a case report." *J Oral Sci* 51(2): 301-6.
- Nelson, J. F., P. J. Tsaknis, et al. (1978). "Noonan's syndrome: report of a case with oral findings." *J Oral Med* 33(3): 94-6.
- Okada, M., N. Sasaki, et al. (2003). "Oral findings in Noonan syndrome: report of a case." *J Oral Sci* 45(2): 117-21.
- Ortega Ade, O., O. Guare Rde, et al. (2008). "Craniofacial aspects in Noonan syndrome: 2 case report." *J Dent Child (Chic)* 75(1): 85-90.
- Sugar, A. W., A. Ezias, et al. (1994). "Orthognathic surgery in a patient with Noonan's syndrome." *J Oral Maxillofac Surg* 52(4): 421-5.

診断

- Achiron, R., J. Heggesh, et al. (2000). "Noonan syndrome: a cryptic condition in early gestation." *Am J Med Genet* 92(3): 159-65.
- Duncan, W. J., R. S. Fowler, et al. (1981). "A comprehensive scoring system for evaluating Noonan syndrome." *Am J Med Genet* 10(1): 37-50.
- Ferrero, G. B., et al. (2008). "Clinical and molecular characterization of 40 patients with Noonan syndrome." *Eur J Med Genet* 51(6): 566-72.
- Jongmans, M., B. Otten, et al. (2004). "Genetics and variation in phenotype in Noonan syndrome." *Horm Res* 62 Suppl 3: 56-9.
- Jorge, A. A., L. A. C. Malacitas, et al. (2009). "Noonan Syndrome and Related Disorders: A Review of Clinical Features and Mutations in Genes of the RAS/MAPK Pathway." *Hormone Research in Paediatrics* 74(4): 185-193.
- Narumi, Y., Y. Aoki, et al. (2008). "Clinical manifestations in patients with SOS1 mutations range from Noonan syndrome to CFC syndrome." *J Hum Genet* 53(9): 834-41.
- Neri, G., J. Allanson, et al. (2008). "No reason yet to change diagnostic criteria for Noonan, Costello and cardio-facio-cutaneous syndromes." *J Med Genet* 45(12): 832.
- Roberts, A. E., T. Araki, et al. (2007). "Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome." *Nat Genet* 39(1): 70-4.
- Shariand, M., M. Morgan, et al. (1993). "Photoanthropometric study of facial growth in Noonan syndrome." *Am J Med Genet* 45(4): 430-6.
- Shariand, M., M. Morgan, et al. (1993). "Genetic counselling in Noonan syndrome." *Am J Med Genet* 45(4): 437-40.
- Shaw, A. C., K. Kalidas, et al. (2007). "The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study." *Archives of Disease in Childhood* 92(2): 128-132.
- Trambou, N. A., K. Iqbal, et al. (2002). "Unusual dysmorphic features in five patients with Noonan's syndrome: a brief review." *J Pediatr Child Health* 38(5): 521-5.
- van der Burgt, I. (2007). "Noonan syndrome." *Orphanet J Rare Dis* 2: 4.

消化管・膵臓

- Bitton, A., J. N. Keagle, et al. (2007). "Small bowel bezoar in a patient with Noonan syndrome: report of a case." *MedGenMed* 9(1): 34.
- Chenming, W., A. and J. S. Simpson (1977). "Intestinal diverticulosis in Noonan's syndrome." *Br J Radiol* 50(586): 64-5.
- Keberle, M., H. Morik, et al. (2000). "Computed tomography after lymphangiography in the diagnosis of intestinal lymphangiectasia with proteinlosing enteropathy in Noonan syndrome." *Eur Radiol* 10(10): 1591-3.
- Sarimski, K. (2000). "Developmental and behavioural phenotype in Noonan syndrome?" *Genet Couns* 11(4): 383-90.
- Shah, N., M. Rodriguez, et al. (1999). "Feeding difficulties and foregut dysmotility in Noonan's syndrome." *Arch Dis Child* 81(1): 28-31.
- Shaw, A. C., K. Kalidas, et al. (2007). "The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study." *Archives of Disease in Childhood* 92(2): 128-132.

文献 4

心臓 (続き)

- Burch, M., M. Shariand, et al. (1993). "Cardiologic abnormalities in Noonan syndrome: phenotypic diagnosis and echocardiographic assessment of 118 patients." *J Am Coll Cardiol* 22(4): 1189-92.
- Burch, T. M., F. X. McCowan, Jr., et al. (2008). "Congenital Supravalvular Aortic Stenosis and Sudden Death Associated with Anesthesia: What's the Mystery?" *Anesth Analg* 107(6): 1848-1854.
- Heuschmann, D., O. Butenandt, et al. (1996). "Left ventricular volume and mass in children on growth hormone therapy compared with untreated children." *European Journal of Pediatrics* 155(2): 77-80.
- Holt, S., Ryan, W.F., Kirkham, N., Coulished, N. (1979). "Noonan's Syndrome and Cyanotic Congenital Heart Disease." *Acta Cardiologica XXXIV*(3): 167-177.
- Hudsmith, L., S. Petersen, et al. (2006). "Hypertrophic cardiomyopathy in Noonan Syndrome closely mimics familial hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric mutations." *The International Journal of Cardiovascular Imaging (formerly Cardiac Imaging)* 22(3): 493-495.
- Kelnar, C. J. H. (2003). "The role of somatropin therapy in children with Noonan syndrome." *Treat Endocrinol*. 2003;2(3):165-72.
- Kelnar, C. J. H. (2000). "Growth Hormone Therapy in Noonan Syndrome." *Hormone Research in Paediatrics* 53(Suppl. 1): 77-81.
- Kurose, A., O. Kotaro, et al. (2000). "Dilated cardiomyopathy in Noonan's Syndrome: A first autopsy case." *Human pathology* 31(6): 764-767.
- Leyte, M., G. Calcagni, et al. (2009). "Coronary myocardial bridging in Noonan syndrome: definitive diagnosis with high-resolution CT." *Br J Radiol* 82(973): e8-10.
- Marino, B., M. C. Digilio, et al. (1999). "Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal." *J Pediatr* 135(6): 703-6.
- Noonan, J. A. (2005). "Noonan syndrome and related disorders." *Progress in Pediatric Cardiology* 20(2): 177-185.
- Noordam, C., J. M. T. Draaisma, et al. (2001). "Effects of Growth Hormone Treatment on Left Ventricular Dimensions in Children with Noonan Syndrome." *Hormone Research in Paediatrics* 56(3-4): 110-113.
- Osman-Smith, I., G. Wettrell, et al. (2005). "Echocardiographic and electrocardiographic identification of those children with hypertrophic cardiomyopathy who should be considered at high-risk of dying suddenly." *Cardiology in the Young* 15(6): 632-642.
- Pandit, B., A. Sarkozy, et al. (2007). "Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy." *Nat Genet* 39(6): 1007-1012.
- Raaijmakers, R., C. Noordam, et al. (2008). "Are ECG abnormalities in Noonan syndrome characteristic for the syndrome?" *European Journal of Pediatrics* 167(12): 1363-1367.
- Shaw, A. C., K. Kalidas, et al. (2007). "The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study." *Archives of Disease in Childhood* 92(2): 128-132.
- Silverman, B. L. and J. R. Friedlander (1997). "Is growth hormone good for the heart? The Journal of Pediatrics 131(1, Supplement 1): S70-S74.
- Sorenson, Y., B. Keren, et al. (2007). "The Spectrum of Cardiac Anomalies in Noonan Syndrome as a Result of Mutations in the PTPN11 Gene." *Pediatrics* 119(6): e1325-1331.
- Yukio, I., S. Kyoko, et al. (2003). "Fibromuscular dysplasia of coronary arteries resulting in myocardial infarction associated with hypertrophic cardiomyopathy in Noonan's syndrome." *Human pathology* 34(3): 282-284.

文献 6

成長と身長・内分泌・骨密度

- Binder, G. (2009). "Noonan Syndrome, the Ras/MAPK Signaling Pathway and Short Stature." *Hormone Research in Paediatrics* 71(Suppl. 2): 64-70.
- Collins, E. and G. Turner (1973). "The Noonan syndrome—a review of the clinical and genetic features of 27 cases." *J Pediatr* 83(6): 941-50.
- Cottreill, A. M., W. J. McKenna, et al. (1996). "The short-term effects of growth hormone therapy on height velocity and cardiac ventricular wall thickness in children with Noonan's syndrome." *J Clin Endocrinol Metab* 81(6): 2291-7.
- Elsawi, M. M., J. P. Pryor, et al. (1994). "Genital tract function in men with Noonan syndrome." *J Med Genet* 31(6): 468-70.
- Kelnar, C. J. H. (2000). "Growth Hormone Therapy in Noonan Syndrome." *Hormone Research in Paediatrics* 53(Suppl. 1): 77-81.
- Kirk, J. M. W., P. R. Betts, et al. (2001). "Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy." *Archives of Disease in Childhood* 84(5): 440-443.
- Limal, J.-M., B. Parfait, et al. (2006). "Noonan Syndrome: Relationships between Genotype, Growth, and Growth Factors." *J Clin Endocrinol Metab* 91(1): 300-306.
- MacFarlane, C. E., D. C. Brown, et al. (2001). "Growth hormone therapy and growth in children with Noonan's syndrome: results of 3 years' followup." *J Clin Endocrinol Metab* 86(5): 1953-6.
- Marcus, K. A., C. G. J. Sweep, et al. (2008). "Impaired Sertoli cell function in males diagnosed with Noonan syndrome." *J Pediatr Endocrinol Metab*. Nov;21(11):1079-84.
- Nistal, M., R. Paniagua, et al. (1983). "Testicular biopsy and hormonal study in a male with Noonan's syndrome." *Andrologia* 15(5): 415-25.
- Nistal, M., R. Paniagua, et al. (1984). "Testicular lymphangiectasis in Noonan's syndrome." *J Urol* 131(4): 759-61.
- Noonan, J. A. (2006). "Noonan syndrome and related disorders: alterations in growth and puberty." *Rev Endocr Metab Disord* 7(4): 251-5.
- Noonan, J. A., R. Raaijmakers, et al. (2003). "Adult height in Noonan syndrome." *Am J Med Genet A* 123A(1): 68-71.
- Noordam, C., J. M. T. Draaisma, et al. (2001). "Effects of Growth Hormone Treatment on Left Ventricular Dimensions in Children with Noonan Syndrome." *Hormone Research in Paediatrics* 56(3-4): 110-113.
- Noordam, C., J. van der Burgt, et al. (2001). "Growth hormone (GH) secretion in children with Noonan syndrome: frequently abnormal without consequences for growth or response to GH treatment." *Clin Endocrinol (Oxf)* 54(1): 53-9.
- Noordam, C., J. Span, et al. (2002). "Bone mineral density and body composition in Noonan's syndrome: effects of growth hormone treatment." *J Pediatr Endocrinol Metab* 15(1): 81-7.
- Noordam, C., P. G. Peer, et al. (2008). "Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11." *Eur J Endocrinol* 159(3): 203-8.
- Ogawa, M., N. Moriya, et al. (2004). "Clinical evaluation of recombinant human growth hormone in Noonan syndrome." *Endocr J* 51(1): 61-8.
- Okuyama, A., N. Nishimoto, et al. (1981). "Gonadal findings in cryptorchid boys with Noonan's phenotype." *Eur Urol* 7(5): 274-7.
- Osio, D., J. Daghjari, et al. (2005). "Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome." *Acta Paediatr* 94(9): 1232-7.
- Padidela, R., C. Camacho-Hubner, et al. (2008). "Abnormal growth in Noonan syndrome: genetic and endocrine features and optimal treatment." *Horm Res* 70(3): 129-36.
- Redman, J. F. (1973). "Noonan's syndrome and cryptorchidism." *J Urol* 109(5): 909-11.
- Romano, A. A., K. Dana, et al. (2009). "Growth Response, Near-Adult Height, and Patterns of Growth and Puberty in Patients with Noonan Syndrome Treated with Growth Hormone." *J Clin Endocrinol Metab* 94(7): 2338-2344.
- Sasagawa, I., T. Nakada, et al. (1994). "Gonadal function and testicular histology in Noonan's syndrome with bilateral cryptorchidism." *Arch Androl* 32(2): 135-40.
- Shaw, A. C., K. Kalidas, et al. (2007). "The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study." *Archives of Disease in Childhood* 92(2): 128-132.

文献 7

成長と身長・内分泌・停留嚢丸 (続き) .

- Theintz, G. and M. O. Savage (1982). "Growth and pubertal development in five boys with Noonan's syndrome." *Arch Dis Child* 57(1): 13-7.
- Walton-Betancourth, S., C. E. Martinelli, et al. (2007). "Excellent growth response to growth hormone therapy in a child with PTPN11-negative Noonan syndrome and features of growth hormone resistance." *J Endocrinol Invest* 30(5): 439-41.
- Witt, D. R., B. A. Keena, et al. (1986). "Growth curves for height in Noonan syndrome." *Clin Genet* 30(3): 150-3.

聴力

- Miura, M., I. Sando, et al. (2001). "Temporal bone histopathological study of Noonan syndrome." *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 60(1): 73-82.
- Qiu, W. W., S. S. Yin, et al. (1998). "Audiologic manifestations of Noonan syndrome." *Otolaryngol Head Neck Surg* 118(3 Pt 1): 319-23.
- Scheiber, C., A. Hirschfelder, et al. (2009). "Bilateral cochlear implantation in children with Noonan syndrome." *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 73 (6): 889-94.

免疫

- Alanay, Y., S. Balci, et al. (2004). "Noonan syndrome and systemic lupus erythematosus: presentation in childhood." *Clin Dysmorphol* 13(3): 161-3.
- Lopez-Rangel, E., P. N. Malleson, et al. (2005). "Systemic lupus erythematosus and other autoimmune disorders in children with Noonan syndrome." *Am J Med Genet A* 139(3): 239-42.
- Martin, D. M., C. F. Gencyuz, et al. (2001). "Systemic lupus erythematosus in a man with Noonan syndrome." *Am J Med Genet* 102(1): 59-62.

リンパ管

- Bloomfield, F. H., W. Hadden, et al. (1997). "Lymphatic dysplasia in a neonate with Noonan's syndrome." *Pediatr Radiol* 27(4): 321-3.
- Cheng, M. F., Y. W. Wu, et al. (2008). "Usefulness of lymphoscintigraphy in demonstrating lymphedema in patients with Noonan syndrome." *Clin Nucl Med* 33(3): 226-7.
- Evans, D. G., R. N. Lonsdale, et al. (1991). "Cutaneous lymphangioma and amegakaryocytic thrombocytopenia in Noonan syndrome." *Clin Genet* 39 (3): 228-32.
- Fisher, E., E. B. Weiss, et al. (1982). "Spontaneous chylothorax in Noonan's syndrome." *Eur J Pediatr* 138(3): 282-4.
- Lanning, P., S. Simila, et al. (1978). "Lymphatic abnormalities in Noonan's syndrome." *Pediatr Radiol* 7(2): 105-9.
- Miller, M. and A. C. Motulsky (1978). "Noonan syndrome in an adult family presenting with chronic lymphedema." *Am J Med* 65(2): 379-83.
- Ogata, T., S. Sato, et al. (2003). "Lymphostasis in a boy with Noonan syndrome: implication for the development of skeletal features." *Endocr J* 50 (3): 319-24.
- Phillips, W. G., M. G. Durnill, et al. (1993). "Orbital oedema: an unusual presentation of Noonan's syndrome." *Br J Dermatol* 129(2): 190-2.
- Scalzetti, E. M., E. R. Heltzman, et al. (1991). "Developmental lymphatic disorders of the thorax." *Radiographics* 11(6): 1069-85.
- Vallet, H. L., P. G. Holtzapfel, et al. (1972). "Noonan syndrome with intestinal lymphangiectasis. A metabolic and anatomic study." *J Pediatr* 80 (2): 269-74.
- White, S. W. (1984). "Lymphedema in Noonan's syndrome." *Int J Dermatol* 23(10): 656-7.
- Witt, D. R., H. E. Hoyme, et al. (1987). "Lymphedema in Noonan syndrome: clues to pathogenesis and prenatal diagnosis and review of the literature." *Am J Med Genet* 27(4): 841-56.

その他

- Qian, J. G. and X. J. Wang (2007). "Noonan syndrome and correction of the webbed neck." *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 60(3): 316-9.

25

文献 9

出生前

- Achiron, R., J. Heggesh, et al. (2000). "Noonan syndrome: a cryptic condition in early gestation." *Am J Med Genet* 92(3): 159-65.
- Bekker, M. N., A. T. Go, et al. (2007). "Persistence of nuchal edema and distended jugular lymphatic sacs in Noonan syndrome." *Fetal Diagn Ther* 22(4): 245-8.
- Cullimore, A. J., K. G. Smedstad, et al. (1999). "Pregnancy in women with Noonan syndrome: report of two cases." *Obstet Gynecol* 93(5 Pt 2): 813-6.
- Donnemfeld, A. E., M. A. Nazir, et al. (1991). "Prenatal sonographic documentation of cystic hygroma regression in Noonan syndrome." *Am J Med Genet* 39(4): 461-5.
- Gandhi, S. V., E. S. Howarth, et al. (2004). "Noonan syndrome presenting with transient cystic hygroma." *J Obstet Gynaecol* 24(2): 183-4.
- Graesslin, O., E. Dernaix, et al. (2007). "Characteristics and outcome of fetal cystic hygroma diagnosed in the first trimester." *Acta Obstet Gynecol Scand* 86(12): 1442-6.
- Houweling, A. C., Y. M. d. Mooij, et al. "Prenatal detection of Noonan syndrome by mutation analysis of the <I>PTPN11</I> and the <I>KRAS</I> genes." *Prenatal Diagnosis* 30(3): 284-286.
- Joo, J. G., A. Beke, et al. (2005). "Successful pregnancy in a Noonan syndrome patient after 3 unsuccessful pregnancies from severe fetal hydrops: a case report." *J Reprod Med* 50(5): 373-6.
- Kiyata, A., K. Tsukimori, et al. (2008). "Spontaneous resolution of cystic hygroma and hydrops in a fetus with Noonan's syndrome." *Fetal Diagn Ther* 24(4): 489-502.
- McBain, J., E. G. Lemire, et al. (2006). "Epidural labour analgesia in a parturient with Noonan syndrome: a case report." *Can J Anaesth* 53(3): 274-8.
- Schluter, G., M. Steckel, et al. (2005). "Prenatal DNA diagnosis of Noonan syndrome in a fetus with massive hygroma coli, pleural effusion and ascites." *Prenat Diagn* 25(7): 574-6.

腎臓

- Barker, M. and W. Engelhardt (2001). "Bilateral kidney duplication in familial Noonan's syndrome." *Clin Pediatr (Phila)* 40(4): 241-2.
- George, C. D., M. A. Patton, et al. (1993). "Abdominal ultrasound in Noonan syndrome: a study of 44 patients." *Pediatr Radiol* 23(4): 316-8.
- Gupta, A., A. Khaira, et al. (2009). "Noonan syndrome: crossed fused ectopic kidneys and focal segmental glomerulosclerosis-a rare association." *Clin Exp Nephrol*.
- Helebusch, A. A. (1971). "Noonan syndrome with bilateral ureteral ectopia." *J Pediatr Surg* 6(4): 490.
- Raghavaiah, N. V. (1975). "Noonan's syndrome associated with cake kidney." *Urology* 5(5): 640-2.
- Raghavaiah, N. V. (1976). "Letter: Importance of Noonan's syndrome for the urologist." *J Urol* 116(1): 134.
- Semizel, E., O. M. Bostan, et al. (2007). "Bilateral multiple pulmonary arteriovenous fistulas and duplicated renal collecting system in a child with Noonan's syndrome." *Cardiology in the Young* 17(02): 229-231.
- Tejani, A., C. Del Rosario, et al. (1976). "Noonan's syndrome associated with polycystic renal disease." *J Urol* 115(2): 209-11.

皮膚

- Dotters, D. J., W. C. Fowler, Jr., et al. (1986). "Argon laser therapy of vulvar angiokeratoma." *Obstet Gynecol* 68(3 Suppl): 56S-59S.
- Fox, L. P., A. S. Geyer, et al. (2005). "Cutis verticis gyrata in a patient with Noonan syndrome." *Pediatr Dermatol* 22(2): 142-6.
- Hwang, S. and R. A. Schwartz (2008). "Keratosis pilaris: a common follicular hyperkeratosis." *Cutis* 82(3): 177-80.
- Lacombe, D., A. Taieb, et al. (1991). "Neonatal Noonan syndrome with a molluscoid cutaneous excess over the scalp." *Genet Couns* 2(4): 249-53.
- Luckner, G. P. and P. M. Steijlen (1994). "Widespread leukokeratosis in Noonan's syndrome." *Clin Exp Dermatol* 19(5): 414-7.
- Snell, J. A. and S. B. Mallory (1990). "Urticaria ophryogenes in Noonan syndrome." *Pediatr Dermatol* 7(1): 77-8.
- Wyre, H. W., Jr. (1978). "Cutaneous manifestations of Noonan's syndrome." *Arch Dermatol* 114(6): 929-30.

27

文献 8

神経

- Dineen, R. A. and R. K. Lenthall (2004). "Aneurysmal sub-arachnoid haemorrhage in patients with Noonan syndrome: a report of two cases and review of neurovascular presentations in this syndrome." *Neuroradiology* 46(4): 301-5.
- Duenas, D. A., S. Preissig, et al. (1973). "Neurologic manifestations of the Noonan syndrome." *South Med J* 66(2): 193-6.
- Ganesan, V. and F. J. Kirkham (1997). "Noonan syndrome and moyamoya." *Pediatr Neurol* 16(3): 256-8.
- Hara, T., T. Sasaki, et al. (1993). "Noonan phenotype associated with intracerebral hemorrhage and cerebral vascular anomalies: case report." *Surg Neurol* 39(1): 31-6.
- Heye, N. and J. W. Dunne (1995). "Noonan's syndrome with hydrocephalus, hindbrain herniation, and upper cervical intracord cyst." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59(3): 338-9.
- Hinman, C. A. (1995). "Noonan syndrome associated with thromboembolic brain infarcts and posterior circulation abnormalities." *Am J Med Genet* 56(2): 241-4.
- Holder-Espinasse M, Winter RM: Type 1 Arnold-Chiari malformation and Noonan Syndrome. A new diagnostic feature. *Dysmorphol* 2003;12:275.
- Kratz, C. P., G. Zampino, et al. (2009). "Craniosynostosis in patients with Noonan syndrome caused by germline KRAS mutations." *Am J Med Genet A* 149A(5): 1036-40.
- Rudge, P., B. G. Neville, et al. (1974). "A case of Noonan's syndrome and hypoparathyroidism presenting with epilepsy." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37(1): 108-11.
- Saito, Y., M. Sasaki, et al. (1997). "A case of Noonan syndrome with cortical dysplasia." *Pediatr Neurol* 17(3): 265-9.
- Schon, F., J. Bowler, et al. (1992). "Cerebral arteriovenous malformation in Noonan's syndrome." *Postgrad Med J* 68(795): 37-40.
- Schuster, J. M. and T. S. Roberts (1999). "Symptomatic moyamoya disease and aortic coarctation in a patient with Noonan's syndrome: strategies for management." *Pediatr Neurosurg* 30(4): 206-10.
- Tanaka, T., M. Masuno, et al. (1999). "Noonan syndrome and cavernous hemangioma of the brain." *Am J Med Genet* 82(3): 212-4.
- Wilms, H., B. Neubauer, et al. (2002). "Cerebral occlusive artery disease in Noonan syndrome." *Cerebrovasc Dis* 14(2): 133-5.
- Yamashita, Y., A. Kusaga, et al. (2004). "Noonan syndrome, moyamoya-like vascular changes, and antiphospholipid syndrome." *Pediatr Neurol* 31 (5): 364-6.

整形外科

- Butler, M. G., R. Kumar, et al. (2000). "Metacarpophalangeal pattern profile analysis in Noonan syndrome." *Am J Med Genet* 92(2): 128-31.
- Kobayashi, I., T. Aikawa, et al. (1986). "Noonan's syndrome with syringomyelia." *Jon J Psychiatry Neurol* 40(1): 101-4.
- Lee, C. K., B. S. Chang, et al. (2001). "Spinal deformities in Noonan syndrome: a clinical review of sixty cases." *J Bone Joint Surg Am* 83-A(10): 1495-502.
- Mascheroni, E., M. C. Digilio, et al. (2008). "Pigmented villonodular synovitis in a patient with Noonan syndrome and SOS1 gene mutation." *Am J Med Genet A* 148A(22): 2866-7.
- Motohashi, O., R. Shirane, et al. (1993). "Tethered cord syndrome associated with male Turner's syndrome." *Surg Neurol* 40(1): 57-60.
- Naficy, S., N. T. Sheppard, et al. (1997). "Multiple temporal bone anomalies associated with Noonan syndrome." *Otolaryngol Head Neck Surg* 116 (2): 265-7.
- Sanford, R. A., R. Bowman, et al. (1999). "A 16-year-old male with Noonan's syndrome develops progressive scoliosis and deteriorating gait." *Pediatr Neurosurg* 30(1): 47-52.
- Sinis, N., T. I. Lanaras, et al. (2009). "Free latissimus dorsi flap with long venous grafts for closure of a soft tissue defect of the spine in a patient with Noonan's syndrome: a case report." *Microsurgery* 29(6): 486-9.
- Takagi, M., Y. Miyashita, et al. (2000). "Estrogen deficiency is a potential cause for osteopenia in adult male patients with Noonan's syndrome." *Calcif Tissue Int* 66(3): 200-3.

26

文献 10

視力

- Ascaso, F. J., M. A. Del Buey, et al. (1993). "Noonan's syndrome with keratoconus and optic disc coloboma." *Eur J Ophthalmol* 3(2): 101-3.
- Au, Y. K., W. P. Collins, et al. (1997). "Spontaneous corneal rupture in Noonan syndrome. A case report." *Ophthalmic Genet* 18(1): 39-41.
- Carvalho, D. R., V. V. Alves, et al. (2003). "Noonan syndrome associated with unilateral iris coloboma and congenital chylothorax in an infant." *Clin Dysmorphol* 12(2): 143-4.
- Dolfus, H., L. Cantenot, et al. (2001). "Bilateral iridoretinal colobomas in a child with a Noonan phenotype." *Clin Dysmorphol* 10(4): 299-300.
- Elgohary, M. A., P. Bradshaw, et al. (2005). "Anterior uveitis and congenital fibrosis of the extraocular muscles in a patient with Noonan syndrome." *J Postgrad Med* 51(4): 319-21.
- Gravitot, C. H., M. Warburg, et al. (2002). "Mid Noonan phenotype associated with coloboma of the iris and choroid." *Clin Dysmorphol* 11(1): 75-7.
- Hill, V., W. Griffiths, et al. (2000). "Non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma, with ocular albinism and Noonan syndrome." *Clin Exp Dermatol* 25(6): 611-4.
- Kerr, N. M. and A. L. Vincent (2009). "The Novel Concurrence of Noonan Syndrome and Bilateral Duane-Like Synkinesis." *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*: 1-4.
- Kleanthous, L., D. Cruz, et al. (1987). "Colobomata associated with Noonan's syndrome." *Postgrad Med J* 63(741): 559-61.
- Lee, N. B., L. Kelly, et al. (1992). "Ocular manifestations of Noonan syndrome." *Eye (Lond)* 6 (Pt 3): 328-34.
- Ram, S. P. and T. N. Krishna (1994). "Cardiopathy and ocular abnormalities in Noonan syndrome." *Singapore Med J* 35(4): 397-9.
- Reynolds, D. J., S. E. Rubin, et al. (2004). "Ocular manifestations of Noonan syndrome in the pediatric patient." *J AAPOS* 8(3): 282-3.
- Trambou, N. A., K. Iqbal, et al. (2002). "Unusual dysmorphic features in five patients with Noonan's syndrome: a brief review." *J Pediatr Child Health* 38(5): 521-5.

28

両親への情報提供

情報源と支援団体

両親および家族への支援は、NS 患者の家族に対する重要な対策であると文献に記載されている。以下に列挙した団体は、有用な支援団体および情報源である。

- **ヌーナン症候群支援グループ** (www.noonansyndrome.org)
ヌーナン症候群支援グループは、米国を本拠地とし、世界中の NS 罹患家族の支援を目的とする国際的組織である。同組織が提供するの情報は、支援、ネットワークであり、NS についての認識を高め、NS の様々な側面に対する研究資金を提供している。同組織は NS の医療の専門家とともに定期的にウェブチャットを放送し、ディスカッションフォーラムを運営している。詳細情報や支援グループへの参加についてはウェブサイトを参照。
- **家族連絡会** (www.cafamily.org.uk)
家族連絡会のウェブサイトは、障害児を抱えていたり、その家族を支援していたり、あるいはどのようなニーズがあるかを知りたい家族のためのものである。家族連絡会は、疾患を問わず、両親らに支援と助言を提供している英国で唯一の慈善事業である。この会は、1,000 以上のまれな症候群についての情報を保有し、家族が互いに連絡を取り合うことができるようにしている。
- **オーファネット** (www.orpha.net)
オーファネットは、稀少疾患とそれに関連するサービスの欧州におけるオンライン・データベースである。ウィリアムズ症候群など 5,000 以上の病態についての情報があり、ヌーナン症候群の専門クリニック、臨床検査、患者組織、研究プロジェクト、臨床試験と患者登録を掲載している。
- **英国保健省—個別化医療** (www.dh.gov.uk/en/SocialCare/Socialcarereform/Personalisation/index.htm)
このウェブサイトでは社会的ケア提供の「個別化」に関する情報などがある。この新しい方法では個別予算と直接払いにより患者が自分で医療サービスを選択し管理できる。

謝辞

- **ヌーナン症候群臨床ガイドライン作成グループ** (The Noonan Syndrome Guideline Development Group)

専門家	所属施設	担当領域
Bronwyn Kerr (Condition Lead)	St Mary's Hospital, Manchester, UK	がん、腫瘍
Ineke van der Burgt (Condition Lead)	Radboud University, Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands	診断、出生前
Sus Biswas	Manchester Royal Eye Hospital, UK	視力、皮膚
Jill Clayton-Smith	St Mary's Hospital, Manchester, UK	停留瘻丸、成長と身長、内分泌
Jovanna Dahlgren	Queen Silvia Children's Hospital, Gothenburg, Sweden	心臓、麻酔
Bruce Gelb	Mount Sinai School of Medicine, New York City, USA	行動、発達遅滞、コミュニケーション
Malgorzata Krajewska-Walasek	Instytut Pomnicko-Centrum Zdrowia Dziecka, Warsaw, Poland	心臓
Jacqueline Noonan	University of Kentucky, USA	停留瘻丸、成長と身長、内分泌
Cees Noordam	Radboud University, Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands	腎臓
Nick Plant	Royal Manchester Children's Hospital, UK	聴力、神経
Adam Shaw	Institute of Child Health, London, UK	歯科
Nalin Thakker	University of Manchester, UK	整形外科
Brad Williamson	Salford Royal Hospital, UK	行動、発達遅滞、コミュニケーション
Ellen Wingbermuhle	Vincent van Gogh Institute for Psychiatry, Venray, the Netherlands	血液凝固、免疫
Rob Wynn	Royal Manchester Children's Hospital, UK	

- **The Noonan Syndrome Guideline Development Team**
Kate Strong, University of Manchester
Pam Griffiths, University of Manchester
Caroline Harrison, University of Manchester
- **DYSCERNE: A Network of Centres of Expertise in Dysmorphology** (www.dyscerne.org)
- **NowGen—A Centre for Genetics in Healthcare** (www.nowgen.org.uk)
- **Novo Nordisk Inc. for the use of NS growth charts**

These guidelines were produced thanks to funding from DYSCERNE: A Network of Centre of Expertise for Dysmorphology (funded by the European Commission Public Health Executive Agency (DG Sanco) Project: 20061122).

Document Title: Management of Noonan Syndrome: A Clinical Guideline
Version: 1
Created: 15/2/2010
Reviewed: 00/00/0000
Review Date: 15/02/2011
Author: DYSCERNE— Noonan Syndrome Guideline Development Group
Contact details: bronwyn.kerr@cmfl.nhs.uk
University of Manchester © 2010