

プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群の調査研究、患者会との連携、
データベース登録、難病プラットフォーム登録、トランジション

研究分担者 氏名 緒方 勤
所属・職位 国立大学法人浜松医科大学 小児科 教授

研究要旨

本研究の目的は、性分化・性成熟異常を伴う内分泌症候群であるプラダーウイリ症候群 (PWS) (指定難病 193)、ヌーナン症候群 (NS) (指定難病 195)、ターナー症候群 (TS)、マッキューンオルブライイト症候群 (MAS)、バルデビードル症候群 (BBS)、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の医療水準向上である(全て小児慢性特定疾病)。このために、各疾患において Clinical Question (CQ)を設定し、文献検索や本邦の実態把握をもとに推奨レベルを提唱する。最終的には全症候群のガイドライン作成を目指す。

研究分担者としては、プラダーウイリ症候群とヌーナン症候群を中心として以下に示す活動を行った。(1) プラダーウイリ症候群疾患概要の執筆、(2) プラダーウイリ症候群診療ガイドライン作成に向けた遺伝子診断や成長ホルモンを主とする CQ への対応とエビデンスレベルの決定、(3) 難病プラットフォームとの契約締結、(4) ヌーナン症候群臨床診断基準の修正。これらの成果は、プラダーウイリ症候群とヌーナン症候群の診療ガイドライン作成や医療の向上に繋がる成果である。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

A. 研究目的

本研究の目的は、性分化・性成熟異常を伴う内分泌症候群であるプラダーウイリ症候群 (PWS) (指定難病 193)、ヌーナン症候群 (NS) (指定難病 195)、ターナー症候群 (TS)、マッキューンオルブライイト症候群 (MAS)、バルデビードル症候群 (BBS)、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の医療水準向上である(全て小児慢性特定疾病)。このために、各疾患において Clinical Question (CQ)を設定し、文献検索や本邦の実態把握をもとに推奨レベルを提唱する。最終的には全症候群のガイドライン作成を目指す。

研究分担者としては、プラダーウイリ症候群とヌーナン症候群を中心として活動を行った。

B. 研究方法

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を遵守して行い、検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集した。なお、下記の研究課題が、浜松医科大学倫理委員会で承認されていることを付記する。

- プラダー・ウイリ症候群における診療ガイドラインの作成 (浜松医科大学 18-119、2018年8月30日承認)

C. 研究結果

＜プラダーウイリ症候群＞

【疾患概要】

(研究代表者が記載した小児慢性特定疾病の内容を加筆修正)

歴史

プラダーウイリ症候群(PWS)は、1956年、内分泌科医のプラダーと神経科医のウイリーが報告した疾患である。内分泌学的異常には肥満、糖尿病、低身長、性腺機能不全などが、神経学的異常には発達遅滞、筋緊張低下、特異な性格障害・行動異常などが含まれる。

疫学

教科書的には出生児の約15,000人に1人と推測されている。しかし、正確な頻度は不明であり、この頻度は過大評価されている可能性がある。

病因

PWSは、最初に同定されたインプリンティング疾患である。遺伝子は、通常、親由来にかかわらず同様に働くが、例外的に、父親由来のときのみ働く遺伝子(父性発現遺伝子)や母親由来のときのみ働く遺伝子(母性発現遺伝子)が存在する。ここで、インプリントとは、遺伝子の発現を抑制するマーキングのことであり、ゲノム配列の変化ではなく、CpG配列

枢の異常は外性器低形成や二次性徴発来不全を招く主因と考えられる。

治療

本症は、病因が遺伝的疾患のため根本的治療法はなく、かつ、症状が多岐に及ぶため多分野の専門家(小児科医、内分泌科医、遺伝科医、精神科医、臨床心理士、栄養士、教職員、理学療法士など)の協力による包括医療の重要性が強調されている。代表的な治療法は、食事療法、運動療法、成長ホルモン療法、性ホルモン補充療法、糖尿病・高血圧・行動症状に対する治療が含まれる。

予後

患者の生命予後は不明である。死亡原因は、3歳までの乳幼児では、ウイルス感染時の突然死が、成人では、肥満、糖尿病に伴う合併症(蜂窩織炎、肺栓塞、腎不全、心不全など)が多い。

CG-1: 遺伝学的検査はプラダーウィリ症候群の確定診断において推奨されるか

【推奨】

PWSの診断は、臨床診断から開始される。そして、PWSが疑われたときには遺伝学的解析を行って診断を確定する。ここで遺伝学的検査によりほぼ全例のPWSの確定診断(PWSであるか否か)が可能であることから、PWSでは遺伝学的検査が強く推奨される。なお、様々な方法における限界を理解する必要がある。

推奨度 1

エビデンスレベル A

【解説】

PWSの遺伝学的解析を考慮すべき臨床症状: 以下が広く使用されている。

| | |
|--------|---|
| 出生～2歳 | 1. 哺乳障害を伴う筋緊張低下 |
| 2～6歳 | 1. 哺乳障害の既往と筋緊張低下 2. 全般的な発達遅滞 |
| 6～12歳 | 1. 哺乳障害の既往と筋緊張低下(筋緊張低下はしばしば持続する) 2. 全般的な発達遅滞 3. 過食(食育亢進、食べ物への異常なこだわり)と中心性肥満(適切な管理がなされていない場合) |
| 13歳～成人 | 1. 知的障害、通常は軽度精神遅滞 2. 過食(食欲亢進、食べ物への異常なこだわり)と中心性肥満(適切な管理がなされていない場合) 3. 視床下部性腺機能低下、そして/もしくは、典型的な行動異常(易怒性や強迫行動など) |

Prader-Willi 症候群に対する DNA 診断の適応基準 (Gunay-Aygun et al. Pediatrics 2001;108:e92.)

遺伝学的解析方法: 下記の方法が知られている。

| | FISH | メチル化試験 | MS-MLPA | パイロシークエンシング | 高密度アレイ CGH |
|-------------------|--|------------------------|------------------|-------------------------|--|
| 保険適用 | ○ | ○ | × (研究) | × (研究) | × (研究) |
| PWS 診断 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 母性片親性ダイソミー | × | ○ | ○ | ○ | × |
| エピ変異 | × | ○ | ○ | ○ | × |
| SNORD116 を含む微細欠失 | × | × | ○ | × | ○ |
| 正常細胞とダイソミー細胞のモザイク | × | × | △ | ○ | × |
| 留意点 | 欠失の親由来は不明(稀に Angelman 症候群が PWS と誤診される) | コモン欠失、ダイソミー、エピ変異の鑑別は不可 | ダイソミーとエピ変異の鑑別は不可 | コモン欠失、ダイソミー、エピ変異の鑑別は不可。 | 欠失の親由来は不明(稀に Angelman 症候群が PWS と誤診される) |

PWSは、父由来染色体 15q11-13 インプリンティング領域の欠失(low-copy repeats に介在される2つのパターンの欠失が99%以上を占める)、母性片親性ダイソミー、エピ変異(高メチル化)に起因する。これらは、すべて PWS-IC (SNRPN-DMR)のメチル化解析により確定診断が可能である。その方法はいくつか存在するが、bisulfite 処理後のゲノム DNA を用いたメチル化解析(メチル化 DMR と非メチル化 DMR を特異的に増幅する PCR 解析で、保険適応あり)、MLPA(キット化されて販売されている)、パイロシークエンス(研究室レベル)が代表的である。これらの結果は明瞭であり、プラダーウィリ症候群の診断に迷うような結果は、体細胞モザイクを除いて見られない。また、100例以上の患者で異なる検査法を実施したとき、結果に不一致はみられない。欠失に関しては FISH(保険適応あり)でも診断可能であるが、FISHの場合、欠失が父由来第15染色体であるか母由来第15染色体のどちらの存在するかは不明である。また、極めて例外的な患者(現在までに8例)では、コモン欠失ではなく、SNOD116を含み DMR を含まない微細欠失が報告されており、これらの症例では、MS-MLPA あるいは高密度アレイ CGH が必要である。

PWS が疑われていた疾患

PWS と臨床診断され、PWS ではなかった症例の最終診断には以下が含まれる。

- 47,XYY confirmed by karyotype and Fragile-X confirmed
- Paracentric inversion (X)(q26q28) by chromosomal analysis and FISH
- Fragile X confirmed by the presence of FMR1 mutation
- 10q26 deletion
- 12q subtelomere deletions by array CGH
- Duplication of X(q21.1-q21.31) by G-banded karyotyping and array CGH
- Maternal uniparental disomy of chromosome 14 (Temple 症候群)
- Positive FISH for 1p36 deletion. 1p36 deletions
- Klinefelter syndrome karyotype by karyotyping and Xq duplication

10. Chromosomal microarray analysis of functional Xq27-qter disomy
 11. Copy number imbalance in chromosome 2, 3, 6, 7, 10, 12, 14 and X
 12. 2pter deletion
 13. 6q16.1-q21 deletion
- 特に、第 14 染色体母性ダイノミーおよび父由来第 14 染色体のエピ変異や DLK1/RTL1 欠失に由来する Temple 症候群は、乳児期には、25%の患者がプラダーウイリ症候群、50%の患者がプラダーウイリ症候群とシルバーラッセル症候群の両者の症状を呈することが判明している。しかし、幼児期からは臨床的にプラダーウイリ症候群と鑑別しうる。

文献

1. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993 Feb;91(2):398-402. 古典的な臨床診断基準
2. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*. 2001 Nov;108(5):E92. . Holm の基準が厳しすぎることを指摘した研究
3. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012 Jan;14(1):10-26. doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0
これらを踏まえて、PWS の遺伝学的解析を考慮すべき臨床症状が年代別に提示された文献
4. Procter M, Chou LS, Tang W, Jama M, Mao R. Molecular diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes by methylation-specific melting analysis and methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Chem*. 2006 Jul;52(7):1276-83. PWS の遺伝学的検査における MS-MLPA の有用性を述べた最初の論文
5. Smith A, Hung D. The dilemma of diagnostic testing for Prader-Willi syndrome. *Transl Pediatr*. 2017 Jan;6(1):46-56. doi: 10.21037/tp.2016.07.04. PWS の遺伝学的診断の方法や問題に関する review
6. Matsubara K, Itoh M, Shimizu K, Saito S, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K, Kurosawa K, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Exploring the unique function of imprinting control centers in the PWS/AS-responsible region: finding from array-based methylation analysis in cases with variously sized microdeletions. *Clin Epigenetics*. 2019 Feb 28;11(1):36. doi: 10.1186/s13148-019-0633-1.
7. Sahoo T, del Gaudio D, German JR, et al. Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster. *Nat Genet*. 2008; 40(6): 719- 721.
8. de Smith AJ, Purmann C, Walters RG, et al. A deletion of the HBII-85 class of small nucleolar RNAs (snoRNAs) is associated with hyperphagia, obesity and hypogonadism. *Hum Mol Genet*. 2009; 18(17): 3257- 3265.
9. Duker AL, Ballif BC, Bawle EV, et al. Paternally inherited microdeletion at 15q11.2 confirms a significant role for the SNORD116 C/D box snoRNA cluster in Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2010; 18(11): 1196- 1201.
10. Bieth E, Eddiry S, Gaston V, et al. Highly restricted deletion of the SNORD116 region is implicated in Prader-Willi Syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2015; 23(2): 252- 255.
11. Fontana P, Grasso M, Acquaviva F, Gennaro E, Galli ML, Falco M, Scarano F, Scarano G, Lonardo F. SNORD116 deletions cause Prader-Willi syndrome with a mild phenotype and macrocephaly. *Clin Genet*. 2017 Oct;92(4):440-443.
7-11:メチル化異常の認められない SNORD116 を含むプラダーウイリ症候群責任領域内の微細欠失を有する症例
12. Kagami M, Nagasaki K, Kosaki R, Horikawa R, Naiki Y, Saito S, Tajima T, Yorifuji T, Numakura C, Mizuno S, Nakamura A, Matsubara K, Fukami M, Ogata T: Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients. *Genet Med* 19 (12): 1356–1366, 2017. doi: 10.1038/gim.2017.53. Temple 症候群とプラダーウイリ症候群の鑑別に関する論文

CQ-5: 成長ホルモン (GH) 治療は身長改善に有用か

【推奨】

現在行われている成長ホルモン治療 (0.245 mg/kg/week)は身長改善に有効である。
推奨度 1
エビデンスレベル A

【解説】

PWS における成長ホルモン治療の身長増加効果については、膨大な数の論文が認められる。2020

年に発表されたメタ解析においても、その有効性が示されている。それらの集大成として、成長ホルモン治療は、学会コンセンサスガイドラインにおいて推奨されている。これに基づき、本邦においても低身長(-2 SD 以下)を有する Prader-Willi 症候群患者に対する成長ホルモン治療が小児慢性特定疾病対象となっている。

1. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1072-E1087. 概要: 遺伝学的に確定した PWS 患者に対する GH 治療は、専門家たちによる多面的な評価に従って考慮されるべきであり、食事・環境・生活様式への介入も必要である。知能障害があっても治療はされるべきであり、インフォームドコンセントには有益性と危険性に関する情報も含まなければならない。GH 治療の除外基準には、高度肥満、コントロール不良の糖尿病、無治療の重度睡眠時無呼吸、進行癌、精神異常などが含まれる。治療効果の優先順位は、年齢や身体的・精神的・社会的障害の有無により変化し、危険性よりも有益性の方が上回る限り、治療は続けられるべきである。
2. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4183-4197. 概要: PWS 患者における診断・管理で推奨されることを報告した論文である。適切な遺伝学的診断による早期診断、小児期早期からの GH 治療、食事環境のコントロールと定期的な運動、適切な成人期医療への移行、成人期のグループホームの考慮、行動上の問題への理解など多面的なアプローチが必要である
3. N E Bakker, R J Kuppens, E P C Siemensma, R F A Tummerts-de Lind van Wijngaarden, D A M Festen, G C B Bindels-de Heus, G Bocca, D A J P Haring, J J G Hoorweg-Nijman, E C A M Houdijk, P E Jira, L Lunshof, R J Odink, W Oostdijk, J Rotteveel, E J Schroor, A A E M Van Alfen, M Van Leeuwen, E Van Pinxteren-Nagler, H Van Wieringen, R C F M Vreuls, N Zwaveling-Soonawala, M A J de Ridder, A C S Hokken-

Koelega Eight Years of Growth Hormone Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome: Maintaining the Positive Effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):4013-22. 概要: PWS における GH 長期投与の有効性を検討した多施設共同前向きコホート研究である。対象は 8 年間の GH (0.035 mg/kg/day) 治療を受けた PWS 患者 60 例において、治療開始後 1 年おきに除脂肪体重と体脂肪率を計測した。除脂肪体重は最初の 1 年間で有意に増加し、その後 7 年間維持された。体脂肪率と BMI も最初の 1 年間で有意に減少した。身長 SDS は、 -2.24 ± 0.15 SD (治療開始前) から、 -0.08 ± 0.15 SD (治療開始 4 年後) へと改善し、開始後 8 年にはオランダ人正常基準との間に有意差は認められなくなった。

4. Nienke E Bakker, Anders Lindberg, Joseph Heissler, Hartmut A Wollmann, Cecilia Camacho-Hübner, Anita C Hokken-Koelega, KIGS Steering Committee Growth Hormone Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome: Three Years of Longitudinal Data in Prepubertal Children and Adult Height Data From the KIGS Database. 概要: ジェノトロピンで治療された PWS 小児患者の縦断的データを用いて、PWS に対する GH 治療の有効性と安全性を評価した後ろ向きコホート研究である。3 年間 GH 治療を行った前思春期患者 522 例と成人身長に達した 173 例を対象とした。前思春期群では身長 SDS が Mean (SD) で -0.31 (1.34) 改善した ($p < 0.05$)。前思春期群では、BMI-SDS が Mean (SD) で 1.11 (2.09) から 1.53 (1.43) に増加したが ($p < 0.05$)、思春期群では有意な変化がなかった。
5. Passone CDGB, Franco RR, Ito SS, Trindade E, Polak M, et al. (2020) Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatrics Open* 2020;4:e000630. プラダーウイリ症候群における GH 治療のメタ解析論文である。抽出された 16 の RCT と 20 の non-RCT のメタ解析の結果、GH 治療群は、コントロール群に比し、身長で 1.67 SDS (1.54 to 1.81)、BMI で -0.67 SDS (-0.87 to -0.47) Fat mass で -6.5% (SDS; -8.46 to -4.54) の改善が認められている。

プラダーウイリ症候群患者会との連携、これについては、コロナのために集会を行うことができなかった。そのため、令和 3 年度、患者会メンバーが WEB 会議に対応できるようになったことから、WEB で行うこととなった。

難病プラットフォーム登録

難病プラットフォームと契約をスマセ、会の項目を登録することとなった。

項目数合計:85

年齢: 才(月齢不要) 1

性別:男性・女性 1

1. 診断について

- 1.1. 遺伝学的検査を受けましたか? (はい・いいえ) 1
(1.1で、はいと答えた方へ)
- 1.2. 受けた方はいつ頃受けましたか?()
才頃 1
- 1.3. どのように診断されましたか?(欠失・UPD・その他) 1

2. 成長ホルモン治療および体組成に関する検査について

- 2.1. 成長ホルモンを投与したことがありますか? 1
(現在投与している・過去に投与していた(現在は投与していない)・投与したことがない)
- 2.2. 投与ありの患者さん(2.1で、現在投与している・過去に投与していた(現在は投与していない)と答えた方)の治療開始前と現在の身長、体重について
 - 2.2.1. 治療開始時期()才から投与、1
 - 2.2.2. 治療開始時:身長 cm、体重 kg 2
 - 2.2.3. 現在:身長 cm、体重 kg 2
- 2.3. 投与なしの患者さん(2.1で、投与したことがないと答えた方)の現在の身長、体重について
 - 2.3.1. 現在:身長 cm、体重 kg 2
- 2.4. 体組成に関する検査について
 - 2.4.1. 体組成に関する検査を受けたことがありますか? (はい・いいえ)1
 - 2.4.2. 受けたことがある人の検査内容についてお答えください。
(体脂肪率測定・CT脂肪評価・MRI検査・その他(ご記入ください))5

3. 側弯症および骨密度に関する検査について

- 3.1. 側弯症はありますか?:(はい・いいえ)1
- 3.2. 側弯症の患者さん(3.1で、はいと答えた方)について
 - 3.2.1. 発症時期はいつですか?()才頃 1
 - 3.2.2. 発症時のcobb角()度 1
 - 3.2.3. 治療を受けています(した)か?:(はい・いいえ) 1
 - 3.2.4. 治療を受けている(た)方の現在のcobb角()度 1
 - 3.2.5. 治療を受けている(た)時の内容を記入してください。
(例:コルセット、ギプス、手術(術式)、期間、治療開始時のcobb角等)1
- 3.3. 骨密度に関する検査について
 - 3.3.1. 骨密度に関する検査を受けたことがありますか? (はい・いいえ)1
 - 3.3.2. 受けたことがある人の検査結果についてお答えください。
(正常・骨減少症・骨粗鬆症) 1

4. 糖尿病について

- 4.1. 糖尿病はありますか(した)か?:(はい・いいえ) 1
- 4.2. 糖尿病の患者さん(4.1で、はいと答えた方)について
 - 4.2.1. 発症時期はいつですか?()才頃 1
 - 4.2.2. 発症時のHbA1c値(ヘモグロビンA1c)() 1
 - 4.2.3. 治療を受けています(した)か?(はい・いいえ) 1
 - 4.2.4. 現在のHbA1c値(ヘモグロビンA1c)() 1
 - 4.2.5. 治療を受けている(た)とき、その内容を記入してください。1
(例:食事指導(内容)、服薬治療(薬の種類)等)

5. 高血圧について

- 5.1. 高血圧はありますか(した)か?:(はい・いいえ) 1

- 5.2. 高血圧の患者さん(5.1で、はいと答えた方)について
- 5.2.1. 発症時期はいつですか?()才頃
1
- 5.2.2. 発症時の血圧の値()
1
- 5.2.3. 治療を受けています(した)か?(はい・いいえ) 1
- 5.2.4. 現在の血圧の値()
1
- 5.3. 治療を受けている(た)とき、その内容を記入してください 1
(例:服薬治療(薬の種類)等)

6. 睡眠時無呼吸症候群について

- 6.1. 睡眠時無呼吸症候群はありますか?:(はい・いいえ)1
- 6.2. 睡眠時無呼吸症候群の患者さん(6.1で、はいと答えた方)について
- 6.2.1. 発症時期はいつですか?()才頃
1
- 6.2.2. 治療を受けています(した)か?:(はい・いいえ) 1
- 6.2.3. 治療を受けている(た)時の内容を記入してください。 1
(例:手術(術式)、運動療法、服薬指導等)

7. 内分泌学的異常について

- 7.1. 性ホルモン補充を受けています(した)か?:(はい・いいえ) 1
- 7.2. 性ホルモン補充を受けている患者さん(7.1で、はいと答えた方)について
- 7.3. 治療時期はいつです(した)か?()才頃 1
- 7.3.1. 治療を受けている(た)時の内容を記入してください。 1
- 7.3.2. 性ホルモン補充開始後に行動面の変化はありますか?:(はい・いいえ) 1
- 7.3.3. 変化があった時の内容を記入してください。 1
- 7.4. 他に何らかのホルモン補充を受けています(した)か?:(はい・いいえ) 1
- 7.4.1. 治療を受けている(た)とき、その内容を記入してください:

1

8. 食に関する行動症状(食行動症状)について ※症状の程度によらず、ある/なしをお答えください。また、現在はなくとも過去に症状がみられた場合は「はい」とお答えください。

- 8.1. 食行動症状はありますか?:(はい・いいえ) 1
- 8.2. (8.1で、はいと答えた方へ)その食行動症状について下記ですか?
- 8.2.1. 食べられるものを何でも食べる:(はい・いいえ)1
- 8.2.2. 食べられるものを探す:(はい・いいえ) 1
- 8.2.3. 食べられるものをしまい込む(机、かばん、自室など):(はい・いいえ) 1
- 8.2.4. 変わったもの(バター・ジャム・調味料など)を食べる:(はい・いいえ) 1
- 8.2.5. 食べ物ではないもの(イチゴ味の歯磨き・メロンのにおいのシャンプーなど)を食べる:(はい・いいえ) 1
- 8.2.6. お店のもの・他人のものでも食べてしまう:(はい・いいえ) 1
- 8.3. 8.2の食行動症状に対して何かの治療を受けています(した)か?:(はい・いいえ)1
- 8.3.1. 治療を受けている(た)とき、その内容を記入してください 1
(例:食事指導(内容)、服薬治療(薬の種類)等)

9. 食に関するもの以外の行動症状について ※症状の程度によらず、ある/なしをお答えください。また、現在はなくとも過去に症状がみられた場合は「はい」とお答えください。

- 9.1. 食に関するもの以外の行動症状はありますか(した)か?:(はい・いいえ)1
- 9.2. (はいと答えた方へ)その症状について下記があります(した)か?
- 9.2.1. おこりっぽい:(はい・いいえ) 1
- 9.2.2. 泣き叫ぶ:(はい・いいえ) 1
- 9.2.3. 暴れる:(はい・いいえ) 1
- 9.2.4. こだわる:(はい・いいえ)

- 1
- 9.2.5. 皮膚を掻きむしる:(はい・いいえ)
1
- 9.2.6. 肛門をいじる:(はい・いいえ)
1
- 9.2.7. 同じ質問をする、同じことを繰り返す:(はい・いいえ)1
- 9.2.8. 本当ではないことを言う:(はい・いいえ)1
- 9.2.9. 嘘をつく:(はい・いいえ)
1
- 9.2.10. かたまってしまう:(はい・いいえ)
1
- 9.2.11. 見えないものが見えるという:(はい・いいえ)1
- 9.2.12. 聞こえないものが聞こえるという:(はい・いいえ)1
- 9.2.13. 昼間からよく寝る:(はい・いいえ)
1
- 9.3. 9.2の行動症状に対して何かの治療を受けています(した)か?:(はい・いいえ)1
- 9.3.1. 治療を受けている(た)とき、その内容について下記をお答えください。
- 9.3.2. 服薬治療:(はい・いいえ)
1
- 9.3.2.1. お薬の名前:()
1
- 9.3.3. 生活習慣指導を受けている(た)とき、その内容についてご記入ください。1
(例:睡眠指導・運動指導・食事指導など)

10. 18歳以上の患者の方へ

- 10.1. 指定難病制度を用いた医療を受けていますか?:(はい・いいえ)1
- 10.2. 現在、主にかかっているいる診療科は何科でしょうか?
- 10.2.1. 小児科:(はい・いいえ) 1
- 10.2.2. 整形外科:(はい・いいえ)1
- 10.2.3. 皮膚科:(はい・いいえ) 1
- 10.2.4. 糖尿病内科:(はい・いいえ)1
- 10.2.5. 呼吸器科:(はい・いいえ)1
- 10.2.6. 循環器科:(はい・いいえ)1
- 10.2.7. その他(ころの診療科・遺伝子科・他)

ヌーナン症候群の診断基準修正案

担当の青木と下記の修正案をまとめた。

(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 パーセントイル(-1.88SD)以下 | (B-3) 10 パーセントイル(-1.33SD)以下 |
| 4. 胸壁 | (A-4) 鳩胸/漏斗胸 | (B-4) 広い胸部 |
| 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。

- (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**(臨床奇形診断学)に習熟した専門医による判定が必要で、類似した顔貌を示す他の疾患を鑑別診断することが重要である。

*2 特徴的な心電図所見とは、左前胸部誘導におけるR/S比の異常、幅広いQRS波、左軸変位、巨大Q波を指す。

(2) 遺伝子診断

ヌーナン症候群の約80%に遺伝子変異が同定される。臨床診断からヌーナン症候群が疑われたばあい、可能であれば遺伝学的検査を実施することが望ましい*3。PTPN11, SOS1, SOS2, RAF1, RIT1, NRAS, KRAS, LZTR1 遺伝子が代表的なヌーナン症候群の原因遺伝子である。*4,5,6

(3) 総合的判断

臨床症状と施行していれば遺伝学的検査の結果を総合的に判断したうえで診断する。ヌーナン症候群の臨床症状と持ち、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)の遺伝子変異を指す。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。これらの遺伝子変異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、同定されたバリエーションの病因性については慎重な判断が望まれる。

*6 LZTR1 変異は常染色体優性、あるいは常染色体劣性遺伝形式をとる。

付記

○代表的な類縁疾患

いずれも疾患に特徴的な身体所見・臨床症状と、(施行していれば)遺伝子変異を総合して診断を確定する。

(1)多発黒子を伴う Noonan 症候群 (Noonan syndrome with multiple lentiginos (NSML)^{*5}; 旧レオパード症候群 (LEOPARD syndrome))

PTPN11,RAF1,BRAF

(2)ヌーナン症候群様症候群: Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair

SHOC2, PPP1CB

(3)ヌーナン症候群様症候群: Noonan syndrome-like disorder with or without juvenile myelomonocytin leukemia

CBL

(4)CFC 症候群 (cardio-facio-cutaneous syndrome)

BRAF,MAP2K1,MAP2K2,KRAS

(5)コステロ症候群 (Costello syndrome)

HRAS

D. 考察

プラダーウイリ症候群においては、遺伝子診断や成長ホルモンについてCQが完成した。また、患者会との連携のもと、難病プラットフォーム

登録の準備が整った。ヌーナン症候群では、臨床診断基準の修正が進められた。

E. 結論

1. PWS の診療ガイドラインの作成、患者会との連携、難病プラットフォームとの契約が終了した。
2. ヌーナン症候群の臨床診断基準の修正を行った

F. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし