

Noonan症候群における凝固因子異常

(分担研究：先天異常疾患の成因と自然歴およびトータルケアに関する研究)

岡本 伸彦

要約： Noonan症候群は、特徴的顔貌、先天性心疾患、精神発達遅滞、低身長などを特徴とする先天奇形症候群である。本症候群で止血凝固系異常が高率に合併することが注目されている。Noonan症候群7例について血液凝固因子の検索を行なった結果、4例で凝固因子の部分欠損、2例で正常下限の値を認めた。しかし、全例で臨床的な出血傾向はなかった。本症候群の責任遺伝子産物である未知のタンパク質が、血液凝固系と器官形成に関わっている可能性がある。

見出し語： Noonan症候群、止血凝固異常、第ⅠⅩ因子、第ⅩⅡ因子

〔研究目的〕

Noonan症候群は、特徴的顔貌、先天性心疾患、精神発達遅滞、低身長などを呈する先天奇形症候群である1)2)。常染色体性優性の遺伝形式をとると考えられている。Noonan症候群で出血傾向を認める例があることは経験的に知られていた3)4)5)。最近、Sharlandらは72例のNoonan症候群について詳細な凝固因子の検索を行い、止血凝固系異常が高率に合併することを報告した6)。Noonan症候群自験例7例について血液凝固因子の検索を行なった。

〔研究方法〕

Noonan症候群7例(男児4例、女児3例)の検索時点での年齢分布は2カ月から9歳である。特徴

的顔貌、先天性心疾患などから臨床的にNoonan症候群と診断した。全員孤発例で、出血傾向の既往はない。染色体は全員正常であった。合併症検索の一環として止血凝固系の検索を行なった。

〔結果〕

血小板数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン濃度など通常の検査に異常はなかった。表に内因性凝固因子活性を示す。各凝固因子活性の正常範囲は50~150%である。症例1は第ⅠⅩ因子と第ⅩⅡ因子の活性が低下していたが、第ⅠⅩ因子は生後2カ月としては低値といえない。症例2は第ⅩⅡ因子活性が低下していた。症例3は第ⅩⅠ因子のみ

大阪府立母子保健総合医療センター 企画調査部

Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

の検索であるが、軽度活性低下を認めた。症例4は第I X因子活性が低値であった。症例5の第XII因子と症例7の第I X因子は正常下限であった。

〔考 察〕

Noonan症候群で手術時などに出血傾向を認める例があることは以前から知られていた。Kitchensら、de Haanらは血液凝固第X I 因子部分欠損が多いと報告した3)4)。Wittらは過去の報告例を分析し、本症候群の“Common association”とした5)。最近、Sharlandらは72例のNoonan症候群について検索を行った結果、①65%で異常な出血の既往、②40%でAPTTの延長、③50%で第VIII因子・第X I 因子・第XII因子のうちの1種以上の因子の部分欠損を認めた6)。凝固因子部分欠損の合併が高率にみられ、しかも複合欠損する場合もある6)。

自験例Noonan症候群7例について血液凝固因子の検索を行なった結果、7例中4例で内因性凝固因子の有意な部分欠損(活性低下)を認めた。さらに2例は正常下限の値を示した。しかし、全例とも臨床的に異常出血の既往は認めず、凝固因子まで検索しなければ判明しないsubclinicalな変

化であった。凝固因子はある程度低下しても量的に余裕があり、凝固因子補充療法が必要になる可能性は低いと考えられる。

Noonan症候群では停留精巣や先天性心疾患などの外科的治療の際に、ルーチンの止血機能検査を受ける機会が多い。できれば凝固因子活性検索も念のために施行すべきかもしれない。

一方、Noonan症候群の診断は顔貌や身体所見、心疾患合併などの総合的判断によるものである。凝固因子活性検索は本症候群診断のための客観的な参考所見のひとつとも考えられる。Wittらも類似疾患との鑑別に有用と述べている5)。ただし、止血凝固異常はすべてのNoonan症候群患児で見られるわけでない。Noonan症候群には遺伝的異質性が存在する可能性があり、凝固因子異常を持つ群と持たない群に他にどのような差が存在するか不明である。従って凝固因子異常がなくても本症候群を否定することはできない。

Noonan症候群で凝固因子異常が生じる原因は不明である。遺伝子座位の異なる複数の凝固因子に同時に異常がみられる場合があり、隣接遺伝子症候群は考えにくい。Sharlandらは内因系凝固系のregulatory factorsの異常を想定している。一方、翼状頭などのNoonan症候群の身体所見は胎内での浮腫が関係するといわれている。一元的に考えるとすれば、Noonan症候群の責任遺伝子産物である未知のタンパク質が血液凝固系と器官形成や胎児期の水分量の調節に関わっており、その異常が本症候群の多彩な臨床所見を招いている可能性がある。最近、Noonan症候群の遺伝子座位のひとつが、12qに同定された7)。各種奇形症候群の遺伝子や蛋白質レベルでの解明は進んでおり、今後、Noo

表 Noonan症候群7例における凝固因子活性

症例	凝固因子				
	VIII	I X	X	X I	X II
① 2カ月男	73	43↓	72	64	23↓
② 5カ月女	99	64	128	94	31↓
③ 8カ月男				48↓	
④ 10カ月女	100	48↓	90	59	70
⑤ 1歳女	200	69	87	65	50*
⑥ 5歳女	58	60	96	118	93
⑦ 9歳男	60	50*	78	72	72

↓:低下 * :正常下限

nan症候群においてもそのレベルでの進歩が待たれる。

文 献

1) Noonan JA, et al.: Associated non cardiac malformation in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 63:468-470, 1963
2) Sharland M, Burch M, McKenna WM, et al: A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 67:178-183, 1992
3) Kitchens CS, et al. : Partial deficiency of coagulation factor XI as a newly recognized feature of Noonan syndrome. *J Pediatr* 102:224-227, 1983

4) de Haan M, et al: Noonan syndrome : partial factor XI deficiency. *Am J Med Genet* 1988; 29:277-282
5) Witt DR, et al: Bleeding diathesis in Noonan syndrome: a common association. *Am J Med Genet* 31:305-317, 1988
6) Sharland M, et al: Coagulation-factor deficiencies and abnormal bleeding in Noonan's syndrome. *Lancet*; 339:319-21, 1992
7) Jamieson CR, et al.: Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nature Genet*; 357-360, 1994

A b s t r a c t

Blood coagulation factor abnormalities in Noonan's syndrome

Nobuhiko Okamoto

Noonan's syndrome is characterised by a dysmorphic facies, congenital heart disease, growth deficiency and mental retardation. Coagulation-factor deficiencies and abnormal bleeding have been reported in Noonan's syndrome and are considered to be one of the common complications in Noonan's syndrome. Seven individuals (4 males, 3 females) with Noonan's syndrome were studied. None of them had bleeding tendencies. Six of the 7 patients had abnormal or low normal levels of intrinsic coagulation factors (factor IX 48%, 50%; factor XI 48%; factor XII 23%, 31%, 50%). Although Noonan's syndrome may be genetically heterogeneous, further studies are necessary to elucidate the pathogenesis of Noonan's syndrome and coagulation factor deficiencies.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約: Noonan 症候群は、特徴的顔貌、先天性心疾患、精神発達遅滞、低身長などを特徴とする先天奇形症候群である。本症候群で止血凝固系異常が高率に合併することが注目されている。Noonan 症候群 7 例について血液凝固因子の検索を行なった結果、4 例で凝固因子の部分欠損、2 例で正常下限の値を認めた。しかし、全例で臨床的な出血傾向はなかった。本症候群の責任遺伝子産物である未知のタンパク質が、血液凝固系と器官形成に関わっている可能性がある。