

先天性補体欠損症
「先天性補体欠損症ならびに遺伝性血管性浮腫」の診断基準の作成について

研究協力者 堀内 孝彦 九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科

研究要旨

補体は30余りの分子によって構成されており、1)前期反応成分、2)後期反応成分、3)補体制御因子ならびに補体受容体に分類される。1)と2)は直接補体活性化のカスケードに関わる分子群である。先天性の欠損によって細菌へ易感染性になるとともに1)では自己免疫疾患を併発する場合がある。一方、3)の欠損症はそれぞれの分子の機能不全に起因した病態を呈し、遺伝性血管性浮腫、非典型的溶血性尿毒症候群、加齢黄斑変性、発作性夜間血色素尿症など多岐にわたる疾患を招来する。

この中から、1)と2)の先天性欠損を先天性補体欠損症として統合して断基準を作成する。また遺伝性血管性浮腫は近年治療法が進歩しているが、わが国ではその実態が不明であり臨床試験も遅れている。私どもが一般社団法人日本補体学会と連携して2011年に開始した患者レジストリーをもとに遺伝性血管性浮腫の診断基準を作成する。

A. 研究目的

本研究では先天性補体欠損症ならびに遺伝性血管性浮腫について、その診断基準を策定し、ガイドラインとして提供することが目的である。

B. 研究方法

今回、先天性補体欠損症として検討した補体成分は、補体活性化のカスケードに関わる前期補体成分、後期補体成分の欠損症である。これら経路の先天性欠損によって、細菌に対する易感染性が生じるとともに全身性エリテマトーデス(SLE)などの自己免疫疾患を併発する場合がある。過去の文献や自験例を参考に診断基準案を作成した。

また遺伝性血管性浮腫は、さまざまな部位に突発性の浮腫を生じる。補体C1インヒビター(C1-INH)欠損によって生じる症例とそれ以外の原因で生じる症例がある。われわれが設立したNPO法人 血管性浮腫情報センター

(<http://create2011.jp/index.html>)が一般社団法人日本補体学会と連携して運営している患者レジストリーに登録された患者情報に基づいて診断基準案を作成した。なお補体遺伝子異常は、MLPA、PCR-SSCP、direct sequencingなどの方法を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断や責任遺伝子産物解析等に当たっては、各種臨床研究指針や遺伝子解析に関わる指針を遵守して、患者への説明と同意

の下に実施した。本研究についてはまた、九州大学倫理審査委員会及び、遺伝子解析に関わる倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

先天補体欠損症

1) 臨床症状

一部の例外を除き、常染色体劣勢の遺伝形式をとる。

1. 易感染性

細菌感染症を繰り返す。とくに後期補体成分(C5、C6、C7、C8、C9)欠損症、第二経路(B、D、P因子)欠損症では、髄膜炎菌、淋菌などのNeisseria属の細菌に感染しやすい。

2. 免疫複合体病

古典経路に属するC1、C4、C2などの欠損症では全身性エリテマトーデス(SLE)などの免疫複合体病をしばしば合併する。

2) 検査所見

1. 古典経路、後期補体成分の欠損では、血清補体価(CH50)は感度以下まで低下する。ただしC9欠損症は例外であり、正常値の25~40%程度の値を示す。

2. 第二経路、レクチン経路の欠損症ではCH50は正常である。

3. ACH50は第二経路の欠損症では低下する。

4. 各補体成分の遺伝子変異(ホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体)を認める。

3) 除外基準

1. Cold activation: 試験管内でのArtifactとして補体が活性化されCH50が低下する。EDTA採血では正常化する。
2. 免疫複合体病: SLEなどの自己免疫疾患、低補体血症性蕁麻疹様血管炎、クリオグロブリン血症性血管炎、悪性関節リウマチ
3. 急性糸球体腎炎
4. 肝硬変

4) 診断基準

CH50、C3、C4を用いてのスクリーニングが実用的である。下記の1.2.がある場合、除外基準の疾患を除外したうえで、3.を施行する。

1. CH50が著しく低下している。
2. 発端者が小児期から感染症を繰り返している。
3. 各成分のタンパク濃度の測定を行う。低下を確認すれば、家族内での常染色体劣性遺伝形式であることを証明する。
4. タンパクが低下した成分について遺伝子解析を行い、遺伝子異常を同定できれば診断は確定的である。
5. なお第二経路、レクチン経路の欠損症はCH50では検出できないが、前者ではACH50が低下している。

遺伝性血管性浮腫

1) 臨床症状

症状は24時間で最大となり数日で自然に消褪する。わが国ではほとんどがC1-INH遺伝子異常であり、常染色体優性遺伝形式をとるが、一部孤発例もある。

1. 皮下浮腫、粘膜下浮腫: とくに眼瞼、口唇、四肢に生じやすく、non-pitting edemaである。
2. 消化器症状: 腹痛、嘔気、嘔吐、下痢
3. 喉頭浮腫: 窒息で死亡することがある。

2) 検査所見

補体C4は発作時にはほぼ100%低下、非発作時でも98%で低下

1. CH50も低下しているが、補体C3は正常である。
2. C1-INH活性は50%未満であるが、多くは25%以下まで低下している。
3. C1-INHタンパク定量も低下していればI型HAE、タンパク量は正常であればII型HAEと診断する。II型HAEはC1-INHタンパクの機能異常である。
4. *SERPING1*遺伝子のヘテロ変異を認める。ただし遺伝性血管性浮腫の中でC1-INHに異常を認めない場合、III型HAEと診断される。

3) 除外基準

1. 後天性血管性浮腫
2. アレルギー性血管性浮腫
3. アンギオテンシン変換酵素阻害薬による血管性浮腫
4. 物理的刺激による血管性浮腫
5. 好酸球増多をともなう好酸球性血管性浮腫 (Gleich's syndrome)
6. 特発性血管性浮腫

4) 診断基準

1. 突発性の浮腫
 2. 補体C4、C1-INH活性が低下
 3. 家族歴
- の3つがあればHAE I型、II型と診断できる。
1. と3. のみの場合、HAE III型の可能性がある。
 4. 確定診断のためには、*SERPING1*遺伝子の異常の同定が望ましい。HAE III型の一部では凝固第XII因子の遺伝子異常が報告されているが、わが国での報告はない。

D. 考察

先天性補体欠損症は希な疾患であるが、とくに小児の再発性感染症の鑑別疾患として重要である。2015年4月以降補体の詳細な検査を施行できる施設がなくなったことは問題であり、タンパクレベル、遺伝子レベルで解析する方法の確立が必要である。

遺伝性血管性浮腫は、わが国での実態が不明であったが、現在全国レベルで患者レジストリーが進んでいる。今後、患者の臨床所見、遺伝子異常などの集計をさらに進めて、本研究へと還元したい。

E. 結論

先天性補体欠損症ならびに遺伝性血管性浮腫の診断及び重症度判定のためのガイドライン策定を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Horiuchi T: The ABC of angioedema; Ace inhibitor, Bradykinin, and C1-inhibitor are critical players. Intern. Med. 54(20):2535-2536, 2015 (Editorial)
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし