

「先天性補体欠損症ならびに遺伝性血管性浮腫」の診療ガイドラインの作成について

研究分担者 堀内 孝彦 九州大学別府病院 免疫・血液・代謝内科

研究要旨

補体系は血液中と細胞膜上に存在する 30 余りのたんぱく質からなり、連鎖的に反応して多彩な免疫機能を発揮する。補体を大きく分類すると、1) 補体系活性化にかかわる分子、2) 補体制御因子、3) 補体レセプターからなる。これら分子のほぼすべてに先天性欠損症が報告されている。1) あるいは3) の欠損症では易感染性などの免疫不全が認められる。2) の欠損症では過剰な補体の活性化をきたし、遺伝性血管性浮腫 (HAE)、非典型型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)、加齢黄斑変性 (AMD)、3MC 症候群など多彩な病像を呈する。

これら多彩な疾患すべてを先天性補体欠損症として同一に扱うことは困難であるため、本稿では、免疫不全を呈する上記1) の欠損症を先天性補体欠損症として診療ガイドラインを作成した。またわが国では実態の明らかでない遺伝性血管性浮腫について、私どもが 2011 年に開始した患者レジストリーをもとに診療ガイドラインを作成した。

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、その診療ガイドラインを作成することが目的である。

B. 研究方法

補体系は以下のように大きく分類される。

- 1) 補体系活性化にかかわる分子
 1. 古典経路 (C1, C4, C2)、レクチン経路 (MBL, FCN1, FCN2, FCN3, CL-K1, CL-P1, MASP1, MASP2, MASP3)、第二経路 (B因子, D因子, P因子) および C3 (註 C1はC1q, C1r, C1sから形成される)
 2. 膜侵襲経路 (C5, C6, C7, C8, C9) (註 C8はC8 α - γ , C8 β から形成される)
- 2) 補体制御因子 (C1-INH, I因子, H因子, C4bp, MCP/CD46, DAF/CD55, HRF20/CD59)
- 3) 補体レセプター (CR1, CR2, CR3, CR4, C5aR, C5LR) (註 CR3はCD18とCD11b, CR4はCD18とCD11cから形成される)

補体制御因子の欠損症では過剰な補体活性化をきたし、遺伝性血管性浮腫 (HAE)、非典型型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)、加齢黄斑変性 (AMD)、溶血性貧血、糸球体腎炎など多彩な病状を呈する。またレクチン経路に属する CL-K1 もしくは MASP3 の欠損症では顔面形成不全を呈する 3MC 症候群となる。補体制御因子の欠損症では免疫不全とは直接の関連がない疾患が多い。

本研究では免疫不全を呈する先天性補体欠

損症について検討する。ただし免疫不全を呈する補体レセプター欠損症 (CD18欠損症) は本研究班の食細胞機能不全症で触れられる。したがって本稿の**先天性補体欠損症**の項目では1) の補体系活性化にかかわる分子の欠損症に焦点を当てて診療ガイドラインを提示する。

もう一つの疾患として**遺伝性血管性浮腫** (Hereditary angioedema; HAE) について診療ガイドラインを作成した。HAEはさまざまな部位に突発性の浮腫を生じ、一部の症例は自己免疫疾患などの免疫異常を伴う。原因の多くは補体 C1インヒビター (C1-INH) 欠損であるが、それ以外の原因で生じる場合もある。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検討した。

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あたっては、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) 疾患概要

易感染性があり、とくに第二経路、膜侵襲経路の欠損症では髄膜炎菌による感染症が多い。加えて古典経路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合併しやすい。

2) 疫学

まれである。わが国で行われた大規模研究で C5, C6, C7 および C8 欠損症はそれぞれ 10 万人に 1~4 人であることが明らかにされた。その他の欠損症も同程度かそれ以下の頻度と考えられる。第二経路 (B 因子, D 因子, P 因子) や C2 の欠損症は日本人での報告はない。一方、C9 欠損症は 1000 人に 1 人と日本人では頻度が高い。

3) 診断基準

1. 小児期から感染症を繰り返す。
2. 血清補体価 (CH50) が著しく低下する。
(感染回復期を含め 2 回以上低下)
* 上記 1, 2 を満たす場合、古典経路、C3、膜侵襲経路の欠損症の可能性がある。上記 1 のみの場合でも、髄膜炎菌、淋菌などのナイセリア属の感染であれば、第二経路の欠損症の可能性がある。対象補体因子の血清タンパク質濃度定量によって欠損を証明する。
3. 確定診断のためには家族内で常染色体劣性遺伝形式であることを確認する (P 因子欠損症のみ伴性劣性)。遺伝子解析による変異部位の同定が必要である。

4) 診断の手引き (臨床症状、身体所見、検査所見、特殊検査、鑑別診断など)

1. 臨床症状

(1) 易感染性

細菌感染を繰り返す。とくに膜侵襲経路欠損症、第二経路欠損症では、髄膜炎菌、淋菌などのナイセリア属に感染しやすい。

(2) 免疫複合体病

古典経路に属する C1q, C1r, C1s, C4, C2 などの欠損症では SLE などの免疫複合体病をしばしば合併する。

2. 身体所見 感染症をともなわないときには健康人と何ら変わりはない。ただし SLE などの合併症があればそれにとまなう症状を呈する。

3. 検査所見 血清補体価 (CH50)、血清 C3 タンパク質濃度定量、血清 C4 タンパク質濃度定量の測定が実臨床で行われている。

(1) 古典経路、膜侵襲経路の欠損では CH50 は感度以下まで低下する。ただし C9 欠損症は例外で、正常値の 25~40% 程度の値を示す。

(2) 第二経路、レクチン経路、補体レセプターの欠損症では CH50 は正常である。

(3) 第二経路の欠損症では ACH50

が低下する。ACH50 とは第二経路 (Alternative pathway) を介する補体価の測定系であるが一般の検査室では測定していない。

(4) C3 欠損症、C4 欠損症ではそれぞれ C3, C4 が測定感度以下となる。

(5) 対象補体因子の遺伝子変異を認める (ホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体)

5) 合併症

C1q, C1r, C1s, C4, C2 などの古典経路の欠損症では高率に SLE を合併する。

6) 重症度分類

感染症を併発しているときは重症である。感染症がない場合には健常人と変わりはない。

7) 管理方法 (フォローアップ指針)、治療

感染症の予防とその治療が必要である。髄膜炎菌、インフルエンザ菌、肺炎球菌に対するワクチンを接種することが望ましい。免疫複合体病を合併している場合には、その治療を行う。

8) 予後、成人期の課題

おおむね良好である。欠損症であってもほとんど感染症を起こさない場合もある。

遺伝性血管性浮腫

1) 疾患概要

顔面や四肢、腸管や喉頭など全身のさまざまな部位に突発性、一過性の浮腫を生じる。気道閉塞や激しい腹痛を生じて重篤になりうるため見逃してはならない疾患である。従来、C1-INH 遺伝子異常による HAE I 型、II 型が知られていたが、2000 年に C1-INH 遺伝子に異常を認めない HAE with normal C1-INH (HAEnC1-INH あるいは HAE III 型) が報告された。HAE は常染色体優性遺伝形式をとるが、HAE III 型では浸透率が低く、しかも発症するのはほとんど女性である。また HAE I/II 型では家族歴のない孤発例も 25% に認められる。孤発例は de novo の遺伝子異常症である。これらの遺伝子異常の結果、ブラジキニン産生が亢進して浮腫が惹き起こされる。

HAE I 型: C1-INH の活性、タンパク質量ともに低下している。

HAE II 型: C1-INH の活性は低下しているが、タンパク質量は正常または増加している。

HAE III 型: C1-INH の活性、タンパク質量ともに正常である。この一部には凝固 XII 因子の遺伝子異常を認めるが、多くは原因不明である。

2) 疫学

HAEnC1-INH 型は人種を問わず 5 万人に 1 人とする報告が多い。HAE III 型は 10 万人に 1 人程度と考えられている。

3) 診断基準

1. 突発性の浮腫
2. 補体 C4 の低下、C1-INH 活性の低下
3. 家族歴

以上の 3 つがあれば HAE I 型あるいは II 型 (HAE I/II 型) と診断できる。C1-INH タンパク質量が低下していれば HAE I 型、正常または増加していれば HAE II 型である。

1. と 3. のみの場合、HAE III 型と診断しうる。

1. と 2. のみの場合、HAE I/II 型の孤発例か後天性血管性浮腫である。血清 C1q タンパク質定量 (保険適用外) が低値であれば後天性とされているが、HAE の場合でも低値を示すことがある。確定診断のためには遺伝子解析が有用である。

4. 確定診断のためには C1-INH 遺伝子 (*SERPING1*) 異常の同定が望ましい。HAE III 型の一部では凝固 XII 因子遺伝子異常が報告されているが、わが国での報告はない。HAE III 型は今後の研究の進展にともなって疾患概念が変化する可能性がある。

4) 診断の手引き (臨床症状、身体所見、検査所見、特殊検査、鑑別診断など)

1. 臨床症状

24 時間で最大となり数日で自然に消褪する発作を繰り返す。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、指圧痕を残さない (non-pitting edema) である。じんま疹のように境界鮮明ではなくかゆみもない。

(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. 身体所見 浮腫発作がないときは健常人と変わりはない。

3. 検査所見

(1) HAE を疑った際にはまず補体 C4 濃度を測定する。HAE I あるいは II 型であれば発作時には 100%、発作がないときでも 98% の患者 (検体) で基準値を下回る。

(2) HAE I あるいは II 型であれば C1-INH 活性は発作時であるか否かにかかわらず 50% 未満となるため、診断にもっとも有用である。保険適用がある。

(3) C1-INH タンパク質定量は HAE I 型、II 型を区別する場合に施行するが、保険適用ではない。

(4) HAE I/II 型では *SERPING1* 遺伝子

のヘテロ変異を認める。

(5) HAE III 型の一部には凝固第 XII 因子の遺伝子異常を認めるが、それ以外には診断に役立つ検査はない。

5) 合併症

5~10% 程度に全身性エリテマトーデスなどの免疫複合体病を合併する。

6) 重症度分類

喉頭浮腫、腸管浮腫があるときは重症である。発作がない場合には健常人と変わりはない。

7) 管理方法 (フォローアップ指針)、治療

1. 発作時

顔面、頸部、喉頭、腹部の発作にはヒト血漿由来の C1-INH 製剤を投与する。

2. 短期予防

侵襲の少ない処置の場合には C1-INH 製剤の準備をしておく。侵襲の大きい手術であれば手術 1 時間前に C1-INH 製剤を投与し、さらに発作に備えて別に C1-INH 製剤を準備しておく。

3. 長期予防

1 か月に 1 回以上、1 か月に 5 日以上の発作がある場合あるいは喉頭浮腫の既往がある場合に検討する。トラネキサム酸あるいはダナゾールを非発作時に服用する。ダナゾールの効果は期待できるが保険適応がない。

8) 予後、成人期の課題

おおむね良好である。ただし適切に治療されない場合には、喉頭浮腫による窒息死がありうる。

D. 考察

先天性補体欠損症はまれな疾患であるが、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がそれを解決するために一般社団法人日本補体学会は 2017 年 2 月現在補体タンパク質濃度測定、補体ならびに凝固系遺伝子解析を網羅的に行うシステムを構築しつつある。診療上注意すべき点として CH50 のみ著しく低下している場合、Cold activation の除外が必要であることがあげられる。EDTA 血漿では CH50 は正常化する。Cold activation は、採血後に試験管内で補体系が活性化する現象であり病的な意味はない。

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。診療上注意すべき点として診療上注意すべき点として、まず鑑別疾患が多いことがあげられる。アレルギー素因を背景としたアレルギー性血管性浮腫、アンギオテン

シン転換酵素阻害薬や非ステロイド性抗炎症薬、エストロゲン製剤などによる薬剤性血管性浮腫、悪性疾患や自己免疫疾患にともなう後天性血管性浮腫、好酸球増多をともなう好酸球性血管性浮腫 (Gleich's syndrome) などがある。また原因が特定できない特発性血管性浮腫も多い。さらに注意すべき点として、精神的ストレス、外傷や抜歯、過労などの肉体的ストレス、妊娠、生理、薬物などで誘発されることがあげられる。わが国で承認されているC1-INH製剤はベリナートP®のみであり1990年のわが国での承認以来、効能・効果は「遺伝性血管性浮腫の急性発作」のみであった。しかしながら2016年11月公知申請の事前評価が終了し2017年4月以降をめぐりにベリナートP®の効能・効果に「侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」が追加される見通しであることは患者にとって大きな福音である。

3. その他
該当なし

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療ガイドライン策定を行った。臨床の現場で施行可能な補体検査が、CH50、C3タンパク質濃度測定、C4タンパク質濃度測定に限られるため、検査だけからこれらの疾患を鑑別、診断することは容易ではない。病歴、臨床症状、身体所見、家族歴などから注意深く診断することが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueda N, Ida H, Washio M, Miyahara H, Tokunaga S, Tanaka F, Takahashi H, Kusuhara K, Ohmura K, Nakayama M, Ohara O, Nishikomori R, Minota S, Takei S, Fujii T, Ishigatsubo Y, Tsukamoto H, Tahira T, Horiuchi T: Clinical and genetic features of patients With TNFRSF1A variants in Japan; Findings of a nationwide survey. *Arthritis Rheumatol.* 68(11): 2760-2771, 2016.
- 2) Horiuchi T, Tsukamoto H: Complement-targeted therapy: development of C5- and C5a-targeted inhibition. *Inflammation Regeneration.* 36:11, 2016
- 3) 堀内孝彦：遺伝性血管性浮腫の最近の話題—新しい病型と治療、そして患者レジストリー—*医学のあゆみ* 258(8): 861-866, 2016

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし