

## 「先天性補体欠損症」の Minds 準拠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

先天性補体欠損症はまれな疾患であるが、補体系を構成する 30 余りのたんぱく質のほぼすべてに報告されている。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。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)、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)、加齢黄斑変性 (AMD)、C3 腎症、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。

今回の診療ガイドラインは、Minds (Medical Information Network Distribution Service) の定義に準拠しており、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量した患者と医療者の意思決定に最適と考えられる推奨を提示する。

### A. 研究目的

本研究では厚労省が進めている EBM 普及推進事業 Minds に準拠した診療ガイドライン作成を、先天性補体欠損症について行う。

### B. 研究方法

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。

Minds 診療ガイドラインとは、厚労省の委託を受けた公益財団法人日本医療評価機構が推進しているものであり、診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示するものである。我々は Minds による「診療ガイドライン作成の手引き」に準拠し、先天性補体欠損症の疾患トピックの基本的特徴の整理 (臨床的、疫学的特徴、診療の全体的な流れの確認、診療アルゴリズム) を行い、重要な臨床課題の検討、CQ の設定を行った。またそれらに対し、最新情報のスコープ検索 (RCT 論文、システマティックレビュー論文、海外の診療ガイドライン) を行い、ガイドライン作成グループによる討議を行ったうえで、推奨作成

を行った。

先天性補体欠損症は希少疾患であり、エビデンスが少ない領域でのガイドライン作成となったが、疾病の自然史も鑑みて、推奨作成に関しては、システマティックレビューの結果に加え、益と害のバランス、患者の価値観・希望を考慮し、コスト・資源についても評価し作成した。

### C. 研究結果

#### 【第 1 章】

#### 疾患背景

補体系は血液中と細胞膜上に存在する 30 余りのタンパク質からなり、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下記のようになり、ほぼすべての分子について欠損症が報告されている。

#### 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-L1, 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、C1qA, C1qB, C1qC からなる C1q と C1r, C1s から形成される)
- 2) 膜侵襲経路 (C5, C6, C7, C8, C9) (註: C8 は C8 $\alpha$  と  $\gamma$ , C8 $\beta$  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)) (註: C4bp は、7つの $\alpha$ 鎖と1つの $\beta$ 鎖から形成される)
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)

補体活性化の引き金は古典経路、レクチン経路、第二経路という3つの独立した経路によって行われる。これらの3つの経路は補体C3を活性化することに集約され、最終的には終末補体経路の活性化と補体分解産物の産生へとつながる(図1)。膜侵襲経路の活性化によって形成された膜侵襲複合体(membrane attack complex; MAC)が病原体の外膜を貫通して溶解させる。一方、補体分解産物はその受容体を介して様々な免疫応答を惹起する。たとえばC3a, C5aなどはマスト細胞や好中球などの表面に存在するそれぞれの受容体を介して強力なアナフィラトキシン作用及び白血球走化作用を発揮する。病原体の表面に結合したC3bはオプソニン作用によって貪食の促進、マクロファージやリンパ球の補体レセプターを介して獲得免疫にも関与する(1)(2)。またiC3bなどの補体分解産物は補体レセプターを介してアポトーシスとなった細胞や免疫複合体の処理にも関わっている(3)。

頻度はまれである。わが国で行われた145,640人の献血者を対象とした検討が世界的に見ても唯一の大規模研究である(4)(5)。この結果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。その他の欠損症も一部の例外を除いて同程度かそれ以下の頻度と考えられる(表1)。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。C9欠損症は1,000人に1人と例外的に日本人では頻度が高い。一部の補体欠損症には人種差が存在する。たとえばわが国では報告のないC2欠損症は欧米では20,000人に1人の頻度で報告されている。逆にわが国で多いC9欠損症は欧米ではほとんど認められない。

## 原因・病態

各補体成分の遺伝子変異による常染色体劣性遺伝形式をとることがほとんどであるが、P因子のみ伴性劣性遺伝形式をとる。

補体の活性化にかかわる分子や補体レセプターの欠損症では易感染性があり、古典経路の欠損症では、反復性の莢膜を有する細菌感染を引き起こす。第二経路、終末補体経路の欠損症では特に髄膜炎菌などのナイセリア属の細菌感染症が多い。ナイセリア属の細菌は貪食細胞に貪食されても細胞内で死滅しないため、補体による溶菌に依存しているためである。加えてC1, C4, C2などの古典経路の欠損症では全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus; SLE)をはじめとした免疫複合体病を合併しやすい(6)。

一方、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(Hereditary angioedema; HAE)、非典型溶血性尿毒症症候群(Atypical hemolytic uremic syndrome; aHUS)、加齢黄斑変性(Age-related macular degeneration; AMD)、C3腎症(C3 glomerulopathy)、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)、多発性神経炎(polyneuropathy)、蛋白漏出性胃腸症(Protein-losing gastroenteropathy)などを招来する。DAF, CD59などはGPI(glycosylphosphatidylinositol)アンカーで細胞膜に結合しているが、GPIアンカー生合成遺伝子に不全があると膜に結合できず自己補体の反応を防げないために夜間発作性ヘモグロビン尿症を惹起することがある。レクチン経路に属するCL-K1, CL-L1もしくはMASP3の欠損症では顔面形成不全や口蓋裂をはじめとした発生学的異常を呈する3MC症候群となる。これら疾患は、ほかの多くの先天性補体欠損症でみられる免疫異常とは異なる症状を呈している。HAE, aHUS, PNHに関しては、すでに他の専門家グループより診療ガイドラインが作成されている。

本項では、免疫不全を呈する典型的な先天性補体欠損症について述べる。

## 診断

診断の手順ならびにフローチャート(図2)を示す。

1. 小児期から感染症を繰り返す。
2. 血清補体価(CH50)、血清C3、C4値を測定する(感染回復期を含め2回以上確認する)。血漿を用いて補体価を測定することによって、採血後の補体活性化による補体価の低下を否定する。

その上で、フローチャートに従って遺伝子解析を行う。

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)。

#### 参考所見

##### 1. 臨床症状

###### 1) 易感染性

古典経路や C3 欠損症では、莢膜を有する細菌 (SHiNE SkiS; Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae type B, Neisseria meningitidis, Escherichia coli, Salmonella, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus agalactiae) のなかでも特に Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae type B, Neisseria meningitidis による感染を繰り返す。終末補体経路欠損症、第二経路欠損症では、とくに髄膜炎菌、淋菌などのナイセリア属の細菌に感染しやすい。同じナイセリア属でも serogroup A, B, C のようなよく検出されるものだけでなく、X, Y, Z など健常人では比較的頻度の少ない serogroup による感染もしばしば見られる。

###### 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。なかでも C1q 欠損症は 90%以上と高率に SLE または SLE 様症候群を合併する。抗核抗体、抗 Sm 抗体、抗 SS-A 抗体は陽性であることが多いが、抗 DNA 抗体は陰性である。C4 は C4A と C4B の 2 つの機能的にほとんど変わらない遺伝子がある。すべて欠損することは稀であるが、1～3 個の欠損症 (部分欠損症) は比較的頻度が高く、C4 の部分欠損症でも免疫疾患と関連するとの報告が多い。

2. 身体所見 感染症をともしなわな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もしなう症状を呈する。
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、終末補体経路の欠損症では CH50 は感度以下まで低下する。ただし C9 欠損症は例外であり、正常値の 25～40%程度の値を示す。また、血漿を用いて補体価を測定することによって、採血後の補体活性化による補体価の低下を否定する。
- (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 CH50 の測定系であるが一般の検査室では測定していない。
- (4) 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) 補体レセプター欠損症を疑う場合には、細胞表面分子の測定を行う。CR2 欠損症はすなわち B 細胞活性化に関わる CD21 の欠損である。CR3, CR4 欠損症の原因は CD18 変異であり、前者は好中球や単球上の CD18/CD11b 欠損、後者は CD18/CD11c の欠損となる。

#### 治療

先天性補体欠損症では莢膜を有する細菌による感染症を併発しやすい。感染症を併発している場合、起炎菌を同定することに努め、感受性のある抗生物質を投与する。各臓器の感染症ガイドラインに準拠した治療を行う。また先天性補体欠損症と判明した場合は、後記に従い、重篤な感染症予防のためにワクチン接種が推奨される。

#### 重症度

補体欠損症が確定した患者であれば、既往の有無を問わず莢膜を有する細菌に対して易感染性であり重症と判断する。ただし C9 欠損症の大多数は健康であり、C9 欠損症の髄膜炎菌を含む細菌に対する易感染性については臨床的にも不明なことから、個々の症例に応じて対応する。

#### 予後

おおむね良好である。欠損症であっても易感染性を呈さないこともある。また感染症を併発した場合でも、適切に診断、治療を行えば、通

常の感染症と予後に違いはない。

## 社会保障

原発性免疫不全症候群（指定難病 65）の一つに先天性補体欠損症が含まれており、指定難病として申請が可能である。

## 本疾患の関連資料・リンク

コンサルト先として一般社団法人日本補体学会 (<http://square.umin.ac.jp/compl/>) が存在する。

## 参考文献

- 1) Ricklin D, et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat. Immunol.* 11: 785-97, 2010
- 2) 塚本浩、堀内孝彦（田中良哉編）. 免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド, 羊土社, 96-104. 2013
- 3) Martin M & Blom AM. Complement in removal of the dead - balancing inflammation. *Immunol. Rev.* 274: 218-32, 2016
- 4) Inai S, et al. Inherited deficiencies of the late-acting complement components other than C9 found among healthy blood donors. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 90: 274-9, 1989
- 5) Fukumori Y, et al. A high incidence of C9 deficiency among healthy blood donors in Osaka, Japan. *Int. Immunol.* 1: 35-9, 1989
- 6) Pickering MC, et al. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency and apoptosis. *Adv. Immunol.* 76: 227-324, 2000

## 【第 2 章】

### 推奨

CQ1	先天性補体欠損症患者に定期接種および任意接種ワクチンは必要か？
推奨文	先天性補体欠損症と診断された場合、日本の定期/任意予防接種スケジュール(最新;2016年10月1日)に従い適宜行う。特に莢膜を有する細菌に対し易感染性であり、診

	断時に Hib、肺炎球菌、髄膜炎菌ワクチンを未施行の患者は日本小児科学会 予防接種・感染施用対策委員会の勧告に則り、適宜追加ワクチンを投与する。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	強い；実施することを推奨する

### 背景：

先天性補体欠損症 (Inherited complement component deficiencies ; 以下 ICCD) の臨床像として、莢膜を有する細菌 (インフルエンザ菌、肺炎球菌やナイセリア属、特に髄膜炎菌) に対する再感染性の高さが指摘されている。日本では特に後期反応補体成分欠損症 (late complement component deficiencies ; 以下 LCCD) が多い。LCCD 患者の場合、初感染に関しては健常者と頻度に有意差はないものの、その後も感染を繰り返すことが報告された。健常者と比較し感染の際の重症度は低いものの、全身性の症状が出現することが多く、繰り返される入院治療による医療費増大や本人・家族の社会的損失・QOL 低下は看過できない。そのため、感染リスク軽減のため、定期的なワクチン接種が推奨される [7, 8](#)。

### 科学的根拠：

インフルエンザ菌 (Hib) 疾患について、ICCD に関する文献はない。日本国内でもインフルエンザ菌ワクチンに関しては、2008 年 12 月に任意の市販が開始。2010 年 11 月より子宮頸がんワクチン接種緊急事業等により公費助成が開始され、2013 年 4 月より定期接種となっている。今後、インフルエンザ菌による侵襲性疾患があった際に、ICCD の患者がどれだけ含まれているかなどの future research が、ICCD に対する追加接種の必要性の有無を判断するために必要である。

肺炎球菌疾患について、ICCD に対する IDSA の勧告でも、PCV13 未接種の場合は積極的に追加接種を推奨しており、本邦の予防接種法に齟齬がない範囲内での対応は問題ないと思われる。

髄膜炎菌疾患について、日本では特に後期反応補体成分欠損症 (late complement component deficiencies ; 以下 LCCD) が多く、髄膜炎菌性疾患は環境要因による感染リスクの高さが指摘されており、米国では健常人に対して 11 歳または 12 歳での初回投与と 16 歳での追加投与

が定められている。本邦でも、2015年5月より任意接種として MCV4-D 接種が推奨されている。LCCD 患者に対する髄膜炎ワクチン接種群・非ワクチン接種群での直接比較試験は存在せず、倫理上も実行困難である。しかし、LCCD 患者における髄膜炎菌性疾患の再感染率の高さは複数の国での多施設研究で報告されており、ワクチン接種の有効性が示唆される。また、LCCD をはじめとして免疫抑制患者ではより高い血清抗体価の維持が必要とも示唆されており、5年ごとの定期接種が推奨される。

### 解説：

補体は広義では約 30 あまりの血漿蛋白、細胞膜調節蛋白、膜レセプターによって構成される反応系である。元来抗体を補佐するという意味から補体と名づけられたが、その後抗体の介在を必ずしも必要としないことが明らかとなった。補体の活性化経路には、古典経路 (classical pathway)、レクチン経路 (lectin pathway)、第二経路 (alternative pathway) の三つがある。補体系は生体内へ侵入した病原体に対する初期生体防御機構に重要な役割を果たしている。古典経路・第二経路とも、C3 活性化に引き続き後期反応成分の C5 を活性化し、C5b は C6, C7, C8 と反応し桿状構造を形成しさらに円筒構造の C9 が結合し Membrane attack complex (MAC) と呼ばれる大分子を形成する。この MAC は菌体・細菌表面に結合し、膜内外にチャンネルを形成し細菌や細胞を溶解する。日本人において、髄膜炎菌性髄膜炎を合併した補体欠損症の頻度は C7 欠損症、C9 欠損症が圧倒的に多く、LCCD に対する治療介入の重要性が問われる 9)。

### 参考文献：

- 7) Alexander E, et al, Meningococcal Disease in Patients with Late Complement Component Deficiency studies in the U.S.S.R. Medicine (Baltimore) 72 (6) :374-92, 1993
- 8) Figueroa JE, et al. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin. Microbiol. Rev. (4) :359-95, 1991
- 9) 原寿郎 他, 先天性補体欠損症:その臨床的特徴と遺伝子異常. Jpn. J. Clin. Immunol. 22 (2) : 53-62, 1999

CQ1-1	先天性補体欠損症と診断された患者への追加ワクチンで Hib ワクチンの接種スケジュールは？
-------	---

推奨文	現時点で、先天性補体欠損症と診断され過去に Hib 未接種の場合； 任意接種とする
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	弱い:実施することを提案する

コメント	海外のワクチン接種スケジュールでも、脾摘以外の推奨接種のコメントはない。また海外に HibMenCY; MenHibrix (GlaxoSmithKline) はあるが、日本では採用されておらず、海外のガイドラインでも先天性補体欠損症の6週齢～18カ月齢のみに推奨されていることから小児期を過ぎた場合の追加投与については疑問が残る。
引用文献	①CDC (Center for Disease Control and Prevention), Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, by Vaccine and Age Group, United States, 2017 Available at < <a href="https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html">https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html</a> >

CQ1-2	先天性補体欠損症と診断された患者への追加ワクチンで肺炎球菌ワクチンの接種スケジュールは？
推奨文	現時点で、先天性補体欠損症と診断され過去に PCV13 未接種の場合； PCV13 (プレベナー13®) を接種する。ただしすでに 12 か月以内に PPSV23 (ニューモバックス 23®) 既接種である場合は 12 か月開けてから、PCV13 を接種する。  現時点で先天性補体欠損症と診断され過去に PCV13 既接種の場合； PCV13 の接種後、8 週間空けて PPSV23 を接種する。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	強い:実施することを推奨する

コメント	日本では 2013 年 11 月から PCV13 が定期
------	------------------------------

メ ン ト	<p>接種となっており、それ以前に出生した患児は未接種である。現在のところ、日本人を対象とした試験はなく、海外の IDSA ガイドラインに準じて推奨している。日本国内において、PPSV23 の接種対象は、65 歳以上の高齢者と 2 歳～64 歳の肺炎球菌感染のハイリスク群と適応範囲が広く、特に脾摘患者に対しては保険給付の対象となっている。また PPSV23 については、5 年以上たっていれば再接種可能である。</p> <p>MCV4-D および PCV7/PCV13 を同時に投与する場合、いくつかの肺炎球菌血清型に対する抗体応答が低下するため、MCV4-D は PCV13 の投与後 4 週間以上あけて投与されるべきである。</p>
引 用 文 献	<p>①Lorry G, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. Clin. Infect. Dis. 58(3):26-30, 2013</p> <p>②Bennett NM, et al. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 61(40):816-9, 2012</p> <p>③日本小児科学会. [任意接種ワクチンの小児 (15 歳未満) への接種 2017 年 9 月改定], 2017  <a href="http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=93">http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=93</a></p> <p>④ 二木 芳人, 他. 成人予防接種のガイドンス 2016 年改訂版.      日内会誌; 105 : 1472～88, 2016</p>

CQ1-3	先天性補体欠損症と診断された患者への追加ワクチンで髄膜炎菌ワクチンの接種スケジュールは？
推奨文	髄膜炎菌結合体ワクチン (MCV4) を 2 回投与すべきである。2 歳以上の場合は MCV4-D を 2 か月空けて投与すべきである。また、以後は 5 年ごとに MCV4-D を再接種する必要がある。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強	強い:実施することを推奨する。

さ	
コ メ ン ト	<p>2017 年 11 月現在、日本で採用されている MCV4 は MCV4-D のみである。本剤では血清型 A, C, Y, W 以外に起因する侵襲性髄膜炎感染症を予防できない。</p> <p>米国では生後 9 か月から接種が可能であるが、日本国内での MCV4-D [Menactra, Sanofi Pasteur]における第 3 相臨床試験では 2～55 歳の日本人健常者を対象として実地されたため、2 歳未満の幼児に対する使用経験はない。したがって 2 歳未満に対する有効性安全性については確立していない旨が添付文書に記載されている。海外の IDSA の勧告では、9～23 ヶ月齢に MCV4-D [Menactra, Sanofi Pasteur]もしくは 2～54 歳の場合 MCV4-D または MCV4-CRM [Menveo, Novartis] を 2 回打つべきであると併記してある。</p> <p>9～23 ヶ月齢の患者の場合、投与は 3 ヶ月間隔、2 歳以上の患者では、2 カ月間隔との記載もある。また海外では 55 歳以上の者は、MCV4 を投与されていなければ MPSV4 を、MCV4 を投与した場合は MCV4 を追加投与するべきであると記載されている。しかし、2017 年 11 月現在、日本で採用されているのは MCV4-D のみであるため、推奨文では MPSV4 の記載はない。</p>
引 用 文 献	<p>①Platonov AE, et al. Long term effects of vaccination of patients deficient in a late complement component with a tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. Vaccine 21:4437-47, 2003</p> <p>②Vu DM, et al. Antibody persistence 3 years after immunization of adolescents with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. J. Infect. Dis. 193:821-8, 2006</p> <p>③Fijen CA, et al. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement-deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. Clin. Exp. Immunol. 114: 362-9, 1998</p> <p>④ Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for Use of Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MenACWY-D) Among Children Aged 9</p>

Through 23 Months at Increased Risk for Invasive Meningococcal Disease. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 60: 1391-2, 2011
---

注) いずれもワクチンの追加接種に関しては、先天性補体欠損症について十分な見識を持つ医師、および小児科専門医がいる施設にて行う。

**略語**

HibMenCY; 二価(C, Y)髄膜炎菌結合体ワクチン  
 およびヘモフィルスインフルエンザ菌b型コンジュゲートワクチン  
 PCV; 肺炎球菌ワクチン 13 価 PCV; PCV13 / 7 価 PCV ; PCV7  
 PPSV23; 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン  
 MCV-D; 4価髄膜炎菌ワクチン (ジフテリアトキソイド結合体) (MCV-D)

<b>CQ2</b>	先天性補体欠損症患者に抗菌薬の予防投与は必要か?
推奨文	繰り返し (2 回以上)、莢膜を有する細菌感染症の既往がある先天性補体欠損症患者に対し、予防的に抗菌薬 (注射ペニシリン/経口アモキシシリンなど) を投与してよい。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	弱い; 実施することを提案する

コ メ ン ト	<p>抗菌薬の予防投与は、感染症の頻度、種類、および重症度に基づいて患者ごとに抗生物質の予防投与が考慮される。</p> <p>原発性免疫不全症の患者に予防的抗菌剤を使用するための標準化されたアプローチはない。原発性免疫不全症に関する UpToDate<sup>®</sup>では、慢性肉芽腫症など特定の免疫不全に関連する特定の感染感受性には、抗菌剤の併用による予防療法も必要となる場合があるとコメントしている。</p> <p>先天性補体欠損症に対する抗菌薬予防投与についてのデータはほとんどないが、南アフリカにおける髄膜炎菌疾患に対する抗菌薬の対照研究では、後期補体成分欠損の感染ハイリスク患者について、注射療法 (毎月のペニシリン注射) が有効であることが示唆されている。</p> <p>欧州のリサーチでは先天性補体欠損症と診断された患者の約 7 割が、ワクチン投与</p>
------------------	--

	とは別に抗菌薬予防投与を経験的に行われている。
引 用 文 献	<p>① Complement Deficiencies -UpToDate &lt;<a href="https://www.uptodate.com/contents/search?search=Complement%20Deficiencies">https://www.uptodate.com/contents/search?search=Complement%20Deficiencies</a>&gt;</p> <p>②Potter PC, et al. Prophylaxis against Neisseria meningitidis infections and antibody responses in patients with deficiency of the sixth component of complement. J. Infect. Dis. 161(5):932-7, 1990</p> <p>③Turley AJ, et al. Spectrum and management of complement immunodeficiencies (excluding hereditary angioedema) across Europe. J. Clin. Immunol. 35(2):199-205, 2015</p>

**D. 考察**

先天性補体欠損症はその疾患の希少性からエビデンスに乏しい疾患といえる。一般に、希少疾患のガイドラインを作成する場合、エビデンスレベルの高い論文が僅かしかないと、ともすると治療経験に基づいた「専門科の意見」に頼りがちになる。

本ガイドラインでは、Mindsによる「診療ガイドライン作成の手引き」に準拠し、可能な限り客観的かつ透明性の高いガイドライン作成を目指した。また、敢えて網羅的ではなく、臨床現場の需要に即したクリニカルクエスチョン(CQ)を掲げることを基本方針とした。文献検索をした結果、RCT研究はなく、エビデンスレベルとしては低い観察研究、症例報告、レビューのみ認められた。

結果としてCQに対する推奨のエビデンスレベルは全て「D (とても弱い)」となったが、これは裏返せば、臨床現場の疑問にできるだけ真摯かつ客観的に答えようとした結果とご理解いただきたい。本ガイドラインで取り上げられた論文の多くは欧米からのものであるが、改訂時には、わが国からも是非多数のエビデンスレベルの高い報告・論文が発表されていることを期待したい。

なお本診療ガイドラインは一般社団法人日本補体学会の一部の理事の先生方のご校閲をすでにいただいているが、理事会全体の承認を後日いただく予定である。

**E. 結論**

Mindsに準拠した先天性補体欠損症の診療ガイドライン策定を行った。先天性補体欠損症に対するワクチン投与、抗菌薬の予防投与につい

て推奨文を提示した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Hirose T, Kimbara F, Shinozaki M, Mizushima Y, Yamamoto H, Kishi M, Kiguchi T, Shiono S, Noborio M, Fuke A, Akimoto H, Kimura T, Kaga S, Horiuchi T, Shimazu T: Screening for hereditary angioedema (HAE) at 13 emergency centers in Osaka, Japan: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 96(6): e6109, 2017

前田豊樹、堀内孝彦：  
クインケ浮腫（血管性浮腫）の診断と治療。  
呼吸器内科 31(3)：214-220, 2017

堀内孝彦：  
先天性補体欠損症。  
In: 日本免疫不全研究会編:原発性免疫不全症候群 診療の手引き  
pp. 124-129、診断と治療社、東京、2017

堀内孝彦：  
遺伝性血管性浮腫（HAE）。  
In: 日本免疫不全研究会編:原発性免疫不全症候群 診療の手引き  
pp. 130-135、診断と治療社、東京、2017

堀内孝彦：  
非ステロイド系抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs）。  
In: 矢崎義雄 総編集:内科学 第11版  
pp. 155-157、朝倉書店、東京、2017

### 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

### 3. その他

該当なし



図1 補体活性化経路

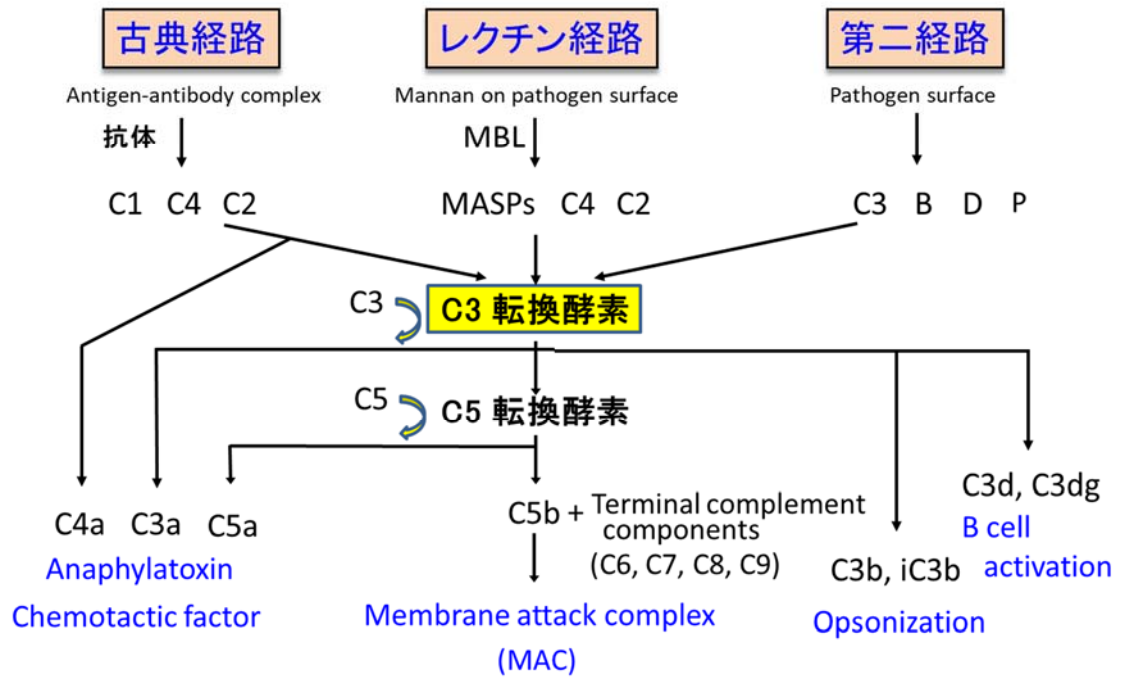
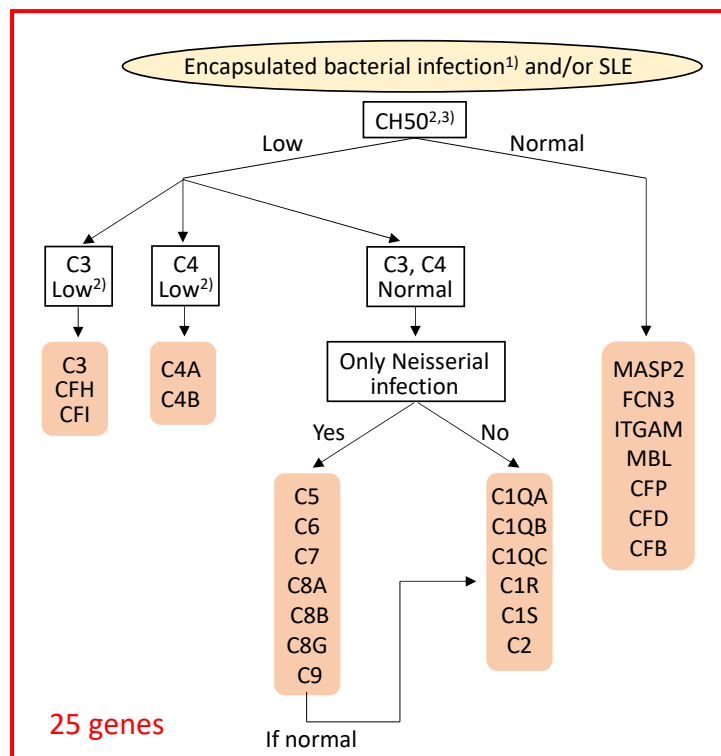


図2

VIII. Complement deficiencies



- 1) Encapsulated bacteria: S pneumoniae, S agalactiae, H influenzae, Neisseria meningitides など
- 2) C3, C4, CH50 低値の場合、できるだけ数か月程度の十分な間隔をあけて再検査した上で再現性を確認し、Gold activation、自己免疫疾患、腎炎、肝障害、DIC などによるものを十分除外した後に上記の遺伝子検査に進むこと。
- 3) C1~C8 欠損症ではCH50 は通常検出感度以下になる。C9 欠損症では、通常 CH50 は正常値の 1/2 程度に低下する。
- 4) 遺伝子異常が確認されない場合は、他の疾患によるものを再検討すること。

表1. 補体欠損症の種類と特徴  
補体欠損症 報告数<sup>a</sup>

レクチン経路	日本人での報告	主たる臨床所見	その他の所見	備考
MBL	+++	感染症 (細菌, ウイルス) 9名中8名は健康	SLE, RA	人種を問わず5-10%に完全欠損症あり ほとんど健康
MASP-2	+	再発性感染症		第1例目は再発性感染症、慢性炎症性疾患 1例のみの報告
Ficolin-3	+			
古典経路				
C1q	++	SLE	再発性感染症	C1qA, C1qB, C1qC の欠損症 93% にSLE またはSLE様症状
C1r	++	SLE, 免疫複合体病	再発性感染症	
C1s	+	SLE	慢性糸球体腎炎, 橋本病, VAHS	
C4	++	SLE, 免疫複合体病	再発性感染症	
C2	+++	SLE, 免疫複合体病	再発性感染症	
第二経路				
B	+	髄膜炎菌による菌血症		1例のみの報告
D	+	髄膜炎菌、大腸菌、肺炎球菌感染		
P	+++	髄膜炎菌性髄膜炎		伴性劣性、致死率が高い
C3	++	再発性感染症	SLE	
膜侵襲複合体				
C5	++	髄膜炎菌性髄膜炎		
C6	++	髄膜炎菌性髄膜炎		
C7	++	髄膜炎菌性髄膜炎		
C8 $\alpha$ - $\gamma$	++	髄膜炎菌性髄膜炎		多くは健康であるが髄膜炎のリスクは 明らかに高い
C8 $\beta$	++	髄膜炎菌性髄膜炎		
C9	+++	ときに髄膜炎菌性髄膜炎		
制御分子				
C1 Inhibitor	+++	遺伝性血管性浮腫		常染色体優性
I	++	再発性感染症、非典型型溶血性尿毒症症候群, C3 腎症		
H	++	再発性感染症、非典型型溶血性尿毒症症候群, C3 腎症		
C4bp	+	血管性浮腫、ペーチェット病様症状		1例のみの報告
MCP	++	非典型型溶血性尿毒症症候群		
DAF	++	蛋白漏出性胃腸症、血栓症		
CD59	++	発作性夜間へモグロビン尿症、多発性神経障害		
DAF, CD59	+++	発作性夜間へモグロビン尿症		後天性 PIG-A 遺伝子異常
補体レセプター				
CR2	+	再発性感染症、低ガンマグロブリン血症		1例のみ報告
CR3	++	再発性感染症		$\beta$ 鎖(CD18)の欠損で生じるため $\alpha$ 鎖(CD11b, Mac-1) も欠損して好中球機能異常を呈する <sup>b</sup>

<sup>a</sup>, 世界での報告数 + : <10例, ++ : 10例~50例, +++ : 50例以上 b, CD18/CD11a欠損, CD18/CD11c欠損 (CR4欠損) も合併する