

CD55 欠損症 (CHAPLE 症候群) 診療ガイドライン

研究分担者 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

「49 先天性補体欠損症及び 50 遺伝性血管性浮腫 (C1 インヒビター欠損症) に掲げるもののほかの先天性補体欠損症」が今回のガイドライン作成の対象である。IUIS 分類 2018 には 7 疾患含まれるが、そのうちの 6 疾患はほかの学会、厚労省研究班の診療ガイドラインで詳述されている。今回の報告では重複を避けるためこれら疾患については診療ガイドラインを作成しない。診療ガイドラインが策定されていない CD55 欠損症 (CHAPLE 症候群) が今回の検討の対象である。CD55 欠損症 (CHAPLE 症候群) は補体制御因子 CD55 遺伝子の機能喪失型変異によって生じる常染色体劣性 (潜性) の遺伝性疾患である。補体の過剰な活性化によってタンパク漏出性腸症、血栓症を来し、低ガンマグロブリン血症にともなう反復性感染、低アルブミン血症による全身の浮腫を生じる。2017 年に初めて報告された新しい疾患である。

A. 研究目的と背景

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「49 先天性補体欠損症及び 50 遺伝性血管性浮腫 (C1 インヒビター欠損症) に掲げるもののほかの先天性補体欠損症」について行う。IUIS 分類 2018 には、1) Factor I deficiency, 2) Factor H deficiency, 3) Factor H-related protein deficiency, 4) Thrombomodulin deficiency, 5) Membrane Cofactor Protein (CD46) deficiency, 6) Membrane Attack Complex Inhibitor (CD59) deficiency, 7) CD55 deficiency が含まれる。ただし 1) ~5) は非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical Hemolytic Uremic Syndrome: aHUS) の原因となるため、補体 C3, Factor B などとともに日本腎臓学会、日本小児科学会主導で作成された「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015」で詳述されており、6) についても厚労省特発性臓器障害に関する調査研究班が作成した「発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の参照ガイド平成 28 年度改訂版」において言及されている。他研究班、学会のガイドラインとの重複を避けるためこれら 1) ~6) については診療ガイドラインを作成しない。7) CD55 deficiency (CD55 欠損症) に焦点を絞って診療ガイドライン作成を行う。CD55 欠損症は CHAPLE 症候群とも呼ばれる。

B. 研究方法

本研究では先天性 CD55 欠損症を対象とする。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、CD55 欠損症の疾患トピックの基本的特徴の整理を行い、重要な臨床課題の検討、CQ の設定を行った。CD55 遺伝子異常によって生じる CD55 欠損症は 2017 年に初めて報告された疾患であり 1) 2)、症状、所見、治療法などについての知見がきわめて限られている。我が国からの報告もない。今後、症例が蓄積してくれば本ガイドライン改訂の必要性が生じる可能性がある。

C. 研究結果

【第 1 章】 疾患背景

CD55 は補体制御因子 Decay-accelerating factor (DAF) とも呼ばれる。CD55 は CD59 とともに補体活性化を抑制する。CD55 と CD59 はフォスファチジルイノシトールを含む糖脂質 (GPI) によって細胞膜につなぎ留められている GPI アンカー型タンパク質である。GPI アンカー型タンパク形成の最初のステップに働く *PIG-A* 遺伝子の後天的変異が起きると CD55、CD59 が細胞表面に存在できない。その結果、CD55 や CD59 が欠損した赤血球が補体の攻撃を受けて溶血する。この病態は、補体による血管

内溶血、骨髄不全および血栓症を呈する後天的かつ進行性の疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症 (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) と呼ばれる 3)。

本稿でとりあげる先天性 CD55 欠損症では CD59 は正常であるため PNH とは異なる病態を示す。たとえば溶血は認めない。その代わりに常染色体劣性 (潜性) の CHAPLE 症候群を発症する。CHAPLE は CD55/DAF deficiency with hyperactivation of complement, angiopathic thrombosis, and protein-losing enteropathy から命名された 1)。

原因・病態

原因は、CD55 の機能喪失 (loss of function: LOF) 型の遺伝子変異による。CD55 はほとんどの組織、細胞の表面に広く存在し、同じ細胞膜上に存在する C3 転換酵素、C5 転換酵素に結合し、崩壊を促進し、これらの酵素活性を失活させる。すなわち CD55 は補体活性化のもっとも重要なステップを抑制する分子である。CD55 欠損症は CD55 遺伝子の異常による常染色体劣性 (潜性) 疾患である。現在までに世界で 9 家系に 7 種類の CD55 遺伝子異常が報告されている。すべての患者の両親は近親婚であり、トルコ、シリア、モロッコ出身である 1)2)。

中心となる症状はタンパク漏出性腸症と血栓症であり、それらを引き起こす基本病態は、CD55 遺伝子異常による 1) 補体の過剰な活性化、2) サイトカイン産生異常の二つがあると考えられている 1)4)。

1) 補体の過剰な活性化：

正常な CD55 は補体活性化に最も重要な二つの酵素、C3 転換酵素ならびに C5 転換酵素の崩壊を促進させて補体系を抑制している。CD55 の LOF 変異がある CD55 欠損症 (CHAPLE 症候群) では、患者の腸管粘膜下細動脈への膜侵襲複合体 (membrane attack complex: MAC) の沈着を認める。また患者末梢血から分離した CD4+T 細胞表面では補体活性化が亢進している。

2) サイトカイン産生異常：

患者 CD4+T 細胞は T 細胞受容体刺激すると炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor: TNF) の産生が亢進しており、一方炎症抑制作用のあるインターロイキン 10 (IL-10) の産生は低下している。CD55 は CD4+T 細胞上の CD97 のリガンドとしての作用があり、正常な状態では IL-10 産生に寄与していることが知られている 5)。

上記の 2 つがどのように CHAPLE 症候群の病態に関与しているかについての詳細は不明で

ある。しかしながら抗ヒト C5 モノクローナル抗体 (エクリズマブ) が CHAPLE 症候群患者 3 名においてタンパク漏出改善に著効したという報告 2) を見ると、補体の過剰な活性化とその結果形成された MAC による組織障害が CHAPLE 症候群の病態の中心を占めていると推測される。

診断

タンパク漏出性腸症を呈する疾患が診断の鑑別に上がる。タンパク漏出性腸症とは、消化管内腔へタンパク質が異常に漏出し、低タンパク血症や浮腫をきたす疾患である。原因となる疾患は多岐にわたり、リンパ系の異常、毛細血管の透過性亢進、腸管粘膜上皮の異常などがある。原因となりうる基礎疾患 (うっ血性心不全や収縮性心外膜炎などの心疾患、炎症性腸疾患、アミロイドーシス、悪性腫瘍、SLE などの膠原病、結核など) を問診、診察、各種検査で除外する。

幼少時からタンパク漏出性腸症を発症しており、消化管粘膜生検にてリンパ管拡張症が認められれば、CHAPLE 症候群を含めた何らかの遺伝子異常をともなう疾患を疑う。報告例はすべて近親婚であることも参考になる。症状は低アルブミン血症、低ガンマグロブリン血症による顔面や四肢の浮腫、呼吸器などの反復性感染症である。吸収不良症候群としての慢性下痢、成長障害、貧血、微量元素欠損がある。血栓症も生じることがある。

CHAPLE 症候群患者では末梢血の赤血球や顆粒球、CD19+B 細胞の CD55 発現が著しく低下していることがフローサイトメトリーで確認されておりスクリーニング検査として有用である 1)2)4)。確定診断は CD55 遺伝子変異の証明による。

診断基準

Ozen らは CHAPLE 症候群の重要な特徴として以下の 5 点を挙げている。

1. 低タンパク血症 (低アルブミン、低ガンマグロブリン)：その結果としての顔面や四肢の浮腫、反復する感染症
2. 吸収不良症候群：慢性の下痢、成長障害、貧血、微量元素欠乏
3. 補体の過剰な活性化
4. 腸管のリンパ管拡張症と炎症
5. 内臓の血栓症を起こしやすい

ただ注意したいのは、症状は患者ごとに同一ではないこと、また一人の患者でも時期によって寛解、悪化があることであり、症状や病歴だ

けでは診断は困難である。

従って診断基準となりうるフローは次の3段階になる。1) 病歴、所見より CHAPLE 症候群を疑う、2) フローサイトメトリーにより末梢血細胞の CD55 発現を確認する (発端者では著減、両親で中等度低下)、3) 遺伝子解析で CD55 遺伝子のホモあるいはコンパウンドヘテロの変異を確認する。

治療

CHAPLE 症候群に対する根治療法はない。

一般的なタンパク漏出性腸症の治療に準じて、栄養治療、アルブミンやガンマグロブリンの補充療法、利尿剤投与などの保存的療法を行う。

少数例ではあるが抗ヒト C5 モノクローナル抗体 (エクリズマブ) が著効したとの報告がある²⁾。現在臨床試験が進行中である

(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03950804)。

重症度

肺炎などの感染症を反復したり血栓症を呈しうるため重症である。

予後

患者間で症状に幅があるため一概には言えない。しかしながら、死亡例が複数報告されていること、発症した例はほとんどが5歳未満であること、先天性遺伝性疾患で根本的治療法はないことなどを鑑みれば予後は不良といえる。

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) Ozen A, Comrie WA, Ardy RD, et al. CD55 deficiency, early-onset protein-losing enteropathy and thrombosis. *N Engl J Med* 377:52-61, 2017.
- 2) Kurolap RN, Eshach-Adiv O, Hershkovitz T, et al. Loss of CD55 in eculizumab-responsive protein-losing enteropathy. *N Engl J Med* 377:87-89, 2017
- 3) Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers* 3:article number 17028, 2017

4) Ozen A. CHAPLE syndrome uncovers the primary role of complement in a familial form of Waldmann's disease. *Immunol Rev* 287:20-32, 2019

5) Capasso M, Durrant LG, Stacey M, Gordon S, Ramage J, Spendlove I. Costimulation via CD55 on human CD4+ T cells mediated by CD97. *J Immunol* 177:1070-1077, 2006

6) Ikeda K, Nagasawa K, Horiuchi T, et al. C5a induces tissue factor on endothelial cells. *Thromb Haemost* 77:394-398, 1997

【第2章】

推奨

CQ1

CQ1	CD55 欠損症 (CHAPLE 症候群) の治療に抗ヒト C5 モノクローナル抗体 エクリズマブは有効か?
推奨文	CHAPLE 症候群 3 例に対してエクリズマブ投与を行いタンパク漏出性腸症の症状、検査値の大幅な改善を認めた報告が一つある。根治療法がないための緊急避難的な治療である。エクリズマブ投与の是非については現在進行中の臨床試験の結果を待つべきであると思われる。
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	弱い; 実施することを考慮する

コメント	エクリズマブ (商品名ソリリス®) はヒト補体 C5 に対するモノクローナル抗体であり、補体 C5 に結合して選択的に補体活性化を抑制することができる。現在エクリズマブの適応疾患は、夜間発作性ヘモグロビン尿症 (PNH)、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)、全身性重症筋無力症 (gMG) および視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) (NMOSD) の再発予防である。 CHAPLE 症候群の主たる病態であるタンパク漏出性腸症や血栓症には CD55 機能喪失変異によって抑制がはずれて過剰に活性化した補体が中心的な役割を果たしている可能
------	---

	性が高い。エクリズマブが有効であることは推測されるが、現時点ではごく少数の CHAPLE 症候群患者に投与した報告のみである。さらなる臨床研究の蓄積が待たれる。
--	--

D. 考察

タンパク漏出性腸症の原因は多彩である。基礎疾患を伴わない原発性タンパク漏出性腸症について次第に原因が解明されつつある。Noonan症候群、Hennekam症候群などはタンパク漏出性腸症に加えて低身長や特有の顔貌など多くの先天的異常を合併しており原因遺伝子も多数報告されている。CHAPLE症候群はこのような先天的異常は合併していない。CHAPLE症候群のようにタンパク漏出性腸症が単独でみられる疾患の原因は長らく不明であったが、Ozenら¹⁾、Kurolapら²⁾はその原因遺伝子の一つがCD55であることを明らかにした。今後、ほかの原発性タンパク漏出性腸症についても原因解明の扉が開かれたといっても過言ではない。

CD55遺伝子のLOF変異がCHAPLE症候群の原因である。CD55による制御が機能しないと補体の異常な活性化がさまざまな部位で生じる。とくに腸管粘膜はCD55による保護を強く受けている部分と考えられる。CD55の機能喪失は腸管粘膜下のリンパ管内皮障害、リンパ管拡張、リンパ球浸潤や細動脈へのMAC沈着を惹起する。生命予後を左右する血栓症についても補体と凝固系の深い関連を考えるとあり得ると思われる。たとえば代表的補体分解産物であるC5aは、凝固系を活性化させるtissue factorを血管内皮細胞から発現させることを我々は報告している⁶⁾。

タンパク漏出による低ガンマグロブリン血症によりCHAPLE症候群患者の血清IgGは平均100mg/dL台まで著減している。とくに肺炎などの呼吸器感染症を反復し、IVIgや抗生物質投与で治療されている。すなわちCD55欠損症（CHAPLE症候群）は原発性免疫不全症の側面を持っているとも言える。抗補体薬であるエクリズマブがタンパク漏出に対して著効したとの報告があり²⁾、現在進行中の臨床試験の結果が待たれる。

E. 結論

Mindsに準拠したCD55欠損症（CHAPLE症候群）の診療ガイドライン策定を行った。2017年に報告された新しい疾患であり症例の蓄積が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I: The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema- A systematic review. *J. Cutan. Immunol. Allergy* 1(4):126-138, 2018

2) Tsuji S, Matsuzaki H, Iseki M, Nagasu A, Hirano H, Ishihara K, Ueda N, Honda Y, Horiuchi T, Nishikomori R, Morita Y, Mukai T: Functional analysis of a novel G87V TNFRSF1A mutation in patients with TNF receptor-associated periodic syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 198(3): 416-429, 2019

3) Otani T, Hoshika S, Horiuchi T, Hashimura C, Sugihara S: Hereditary angioedema: Repeated attacks in a 10-year-old boy. *Pediatr. Int.* 61(1): 101-103, 2019

4) Ando T, Torii R, Kazuta T, Endo T, Araki A, Horiuchi T, Terao S, Katsuno M: Hereditary Angioedema Type 1 with Recurrent Dizziness. *Intern. Med.* 58(13): 1961-1963, 2019

5) Yokoyama K, Horiuchi T, Hashimura C, Yoshida A: A novel C1 inhibitor gene mutation in a family with hereditary angioedema: Use of genetic analysis to facilitate early diagnosis. *Allergol. Int.* 69(1): 148-149, 2020

6) 薬師寺泰匡、堀内孝彦：
遺伝性血管性浮腫（HAE）の最新治療戦略。
アレルギーの臨床 39(7): 28-31, 2019

7) 堀内孝彦、米田奈央、橋村知波：
遺伝性血管性浮腫（HAE）における最近の進歩。
アレルギー 68(8): 919-922, 2019

8) 前田豊樹、堀内孝彦：
遺伝性血管性浮腫—多彩な症状を呈する反復性浮腫—。
Medical Practice 37(1):148-150, 2020

2. 学会発表

1) 堀内孝彦、大澤勲：
遺伝性血管性浮腫（HAE）—診療の進歩と最新の診療ガイドライン—

第56回日本補体学会学術集会
2019年8月24日 東京

2) 堀内孝彦 :

遺伝性血管性浮腫 ―診断と治療の新展開―
日本アレルギー学会第6回総合アレルギー講習
会教育セミナー
2019年12月14日 横浜

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