

「先天性補体欠損症」の Minds 準拠診療ガイドライン改訂 2020 年版

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

補体系を構成するタンパク質のほぼすべてに先天性欠損症が報告されている。本研究班の取り扱う原発性免疫不全症の趣旨に合致する免疫不全・易感染性を生じる先天性欠損症を狭義の先天性補体欠損症としてここでは取り扱う。補体レセプター欠損症で生じる食細胞異常による免疫不全は広義の先天性補体欠損症ではあるが本研究班の他稿に譲る。2017 年に本研究班の前身である厚労省「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究班」（研究代表者：野々山恵章教授）において最初の Minds（Medical Information Network Distribution Service）準拠の先天性補体欠損症診療ガイドラインが作成された。今回は近年の補体学の進歩をふまえた改訂 2020 年版の診療ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

先天性補体欠損症について、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。ただし食細胞機能異常を呈する補体レセプター欠損症は他稿に譲る。

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。

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。なお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。

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

も抗ヒト C5 モノクローナル抗体が導入されていることも鑑み、この製剤による後天性補体欠損症についての CQ も今回の改訂版では作成した。

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。

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 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)) (註: C4bpは、7つの α 鎖と1つの β 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さまざま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發揮する。病原体の表面に結合したC3bはオプソニン作用によって食いの促進、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)(6)。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。

2019年12月~2020年3月にかけて、厚労省「原発性免疫不全症候群の診断基準および診療ガイドラインの確立に関する研究」研究班(研究代表者:野々山恵章教授)では、一般社団法人日本補体学会および一般社団法人日本免疫不全・自己炎症学会と共同ですべての先天性補体欠損症についてはじめての全国疫学調査を実施した。北海道から九州・沖縄まで報告があり、確診例は38例、疑診例は27例であった。C9欠損症が10例と最も多く、C7欠損症が5例と続いた。多くの先天性補体欠損症患者では、欠損症があっても感染症などの合併症を起す確率が低く、そのために臨床で発見されて診断される例が極めて少ないと推測される。

図1

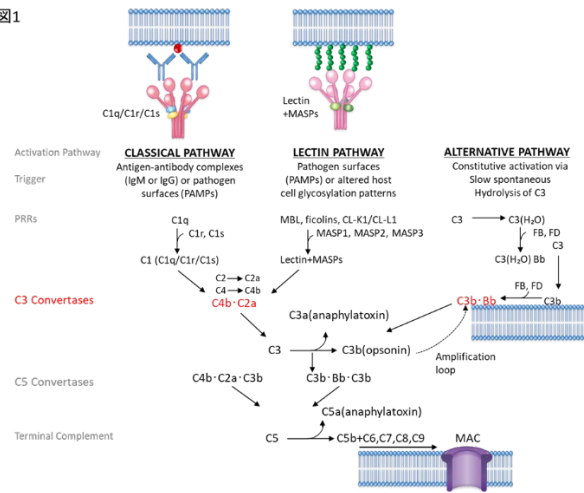


表1	先天性補体欠損症	頻度 ¹⁾	日本人での報告	主たる臨床所見	その他の所見	備考	
古典経路	C1q	++	+	SLE	再発性溶血症	93%にSLEまたはSLE様態	
	C1r	++	-	SLE, 免疫不全症	再発性溶血症		
	C1s	+	+	SLE, 免疫不全症	再発性溶血症, 糖尿病, VAHS		
	C4	++	+	SLE, 免疫不全症	再発性溶血症		
	C2	+++	-	SLE, 免疫不全症	再発性溶血症		
	レクチン経路	MBL	+++	+	感染症(細菌, ウイルス)	SLE, RA	ほとんど健康, 人種間差が5-10%に完全欠損あり
		CL-K1	+	+	3 MC溶血症		
		MASP-2	+	+	再発性溶血症	自己免疫疾患	多くは健康, 欧米では7-15/10,000で報告
		MASP-3	+	-	3 MC溶血症		MASP-3とMASP-1はMASP-1遺伝子のアイソフォームである
		Ficolin-3	+	-	再発性溶血症	SLE	F-ficolinまたはHikata antigenとも呼ばれる
第二経路		B	+	-	腫瘍免疫による溶血症		
	D	+	-	腫瘍免疫, 大腸癌, 肺炎球菌感染			
	P	+++	-	腫瘍免疫性溶血症		再発性, 死亡率が高い	
	C3	+	-	再発性溶血症			
	C3	++	+	再発性溶血症	SLE		
	終末経路	C5	++	+	腫瘍免疫性溶血症		多くは健康, ただし腫瘍発症のリスクは明らかに高い
		C6	++	+	腫瘍免疫性溶血症		多くは健康, ただし腫瘍発症のリスクは明らかに高い
C7		++	+	腫瘍免疫性溶血症		多くは健康, ただし腫瘍発症のリスクは明らかに高い	
C8 α - γ		++	+	腫瘍免疫性溶血症		多くは健康, ただし腫瘍発症のリスクは明らかに高い	
C8 β		++	+	腫瘍免疫性溶血症		多くは健康, ただし腫瘍発症のリスクは明らかに高い	
C9		+++	+	ときに腫瘍免疫性溶血症		ほとんどは健康, ただし腫瘍発症のリスクは高い, 日本人の0.1%に完全欠損	
補体制御因子		C1-INH	+++	+	再発性溶血性溶血	自己免疫疾患	常染色体優性
		I	+++	-	再発性溶血性溶血症	自己免疫疾患	再発性溶血症は多くを占め, sHUSはヘパロウイルスで発症
		H	+++	-	自己免疫性溶血症	MFGM1	多くはヘパロウイルスで発症
	C3bp	++	+	血管性浮腫, ポートパレット再発症			
	MCP (CD46)	++	-	sHUS		多くはヘパロウイルスで発症	
	DAF (CD55)	++	+	タンパク質輸送異常	血液型	後天性PIG-A遺伝子異常で, DAF, CD59が欠損したPNHとなる	
	CD59	++	+	血管浮腫, キラントレーン投与後			
	補体レセプター	CR2 (CD21)	+	-	再発性溶血性溶血症, 低ガンマグロブリン血症		
		CR3 (CD11b/CD18)	++	+	再発性溶血性溶血症		CR3(CD18)の欠損で主としてCR3(CD11b)を欠損して軽症再発性溶血症を呈す ²⁾
		CR4 (CD11a/CD18)	++	+	再発性溶血性溶血症		

1) 世界での報告数 ++ : <10%, + : <10-50%, +++ : >50%

2) CD11a/CD18欠損, CD11c/CD18 (CR4)欠損も合併する

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⁷⁾。

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)、溶血性貧血、糸球体腎炎などを招来する。DAF, HRF20 などは PI (phosphatidyl inositol) で細胞膜に結合しているが、PI アンカー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血色素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; PNH) を惹起することがある。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。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。

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。

臨床像と重症度分類

1. 臨床症状

1) 易感染性

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*) の感染を繰り返す。とくに第二経路欠損症、膜

侵襲経路欠損症では、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

感染症を伴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。

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。

4. 鑑別診断

CH50 のみが低下し、血清 C3、C4 が正

常の場合には、補体 Cold activation を除外する必要がある。

5.重症度分類

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。

合併症

古典経路の欠損症では、SLE などの免疫複合体病を合併することがある。

診断

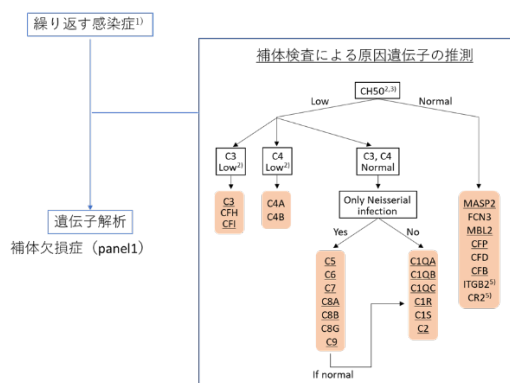
診断の手順ならびにフローチャート (図 2) を示す。

- 1.小児期から感染症を繰り返す。
- 2.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)。

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)。

図 2



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。

フォローアップ指針

肺炎や髄膜炎をうたがわせる所見に患者、主治医ともに注意する。

診療上注意すべき点

最終的な診断は遺伝子解析によるが、補体遺伝子は多型も多く結果の解釈には留意が必要である。

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) 堀内孝彦. 補体異常症. 概論およびトピック

クス. In:原発性免疫不全症候群—最新の疾患分類と新規疾患を中心に.日本臨床増刊号 461-7, 2020

7) Pickering MC, et al. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency and apoptosis. *Adv. Immunol.* 76: 227-324, 2000

Figure legends

表 1. 先天性補体欠損症の種類

図 1. 補体活性化経路

図 2. 先天性補体欠損症を疑った際のフローチャート

- 1) とくに *Encapsulated bacteria*: *S pneumoniae*, *Sagalactiae*, *H influenzae*, *Neisseria meningitides* など
- 2) C3、C4 あるいは 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、Cold 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。
- 5) 「補体欠損症(panel1)」に含まれる補体を下線で示す。この panel には補体レセプターに関わる遺伝子は含まれていない。ITGB2 は「食細胞機能異常症」、CR2 は「分類不能型免疫不全症(panel1)」に含まれており保険適用がある。

【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

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:2020年10月1日)に従い適宜行うことを推奨する。特に莢膜を有する細菌に対し易感染性であり、診断時にヘモフィルス

インフルエンザ菌 b 型 (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ことを推奨する。

根拠の確かさ C

要約

先天性補体欠損症(herited complement component deficiencies ; 以下 ICCD) の臨床像として、莢膜を有する細菌 (ヘモフィルスインフルエンザ菌、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 8)9)。

解説

インフルエンザ菌疾患について ICCD に関する文献はない。日本ではヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型(*Haemophilus influenzae type b*; Hib) ワクチンに関しては、2008 年 12 月に任意接種が可能になった。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 月より予防接種法による定期接種の対象となっている。その結果、小児の重症 Hib 髄膜炎発症はほぼ 100% 予防できる。今後、Hib 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今後の研究が、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 (Infectious Diseases Society of America) 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 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きており、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。

結合型ワクチン (Meningococcal conjugate vaccine; MCV4) は、A、C、Y、W-135 群の莢膜多糖体抗原を各種蛋白に結合した製剤である。多糖体ワクチンに比べて、獲得される髄膜炎菌に対する抗体も高値で長続きする。このため米国では、莢膜多糖体ワクチンよりも結合型ワクチンが推奨されている。米国では Meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine(MCV4-D)と Meningococcal oligosaccharide diphtheria CRM₁₉₇ conjugate vaccine (MCV4-CRM)が承認されている。MCV4-D は莢膜多糖体(各群 4 μ g)をジフテリアトキソイドに結合させたワクチンであり、MCV4-CRM は A 群(10 μ g)と C、Y、W-135 群(各群 4 μ g)を無毒化された変異ジフテリア毒素(CRM₁₉₇)に結合させたワクチンである。

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 10)。

参考文献：

- 8) Platonov AE, Beloborodov VB, Vershinina IV. Meningococcal disease in patients with late complement component deficiency studies in the U.S.S.R. Medicine (Baltimore). 72: 374-92, 1993
- 9) Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin. Microbiol. Rev. 4(3): 359-95, 1991
- 10) 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

CQ2-1. 先天性補体欠損症と診断された患者への追加ワクチンとしての Hib ワクチン接種スケジュールは？

推奨

過去に Hib 未接種の場合は任意接種とする。

根拠の確かさ C

要約

海外のガイドラインでも先天性補体欠損症の 6 週齢～18 か月齢のみに推奨されている。

解説

現在、わが国で接種されている Hib ワクチンは、乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)(アクトヒブ®)である。接種の対象者は 2 か月以上 5 歳未満の小児である 11)。

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¹²⁾。また海外に HibMenCY; MenHibrix (GlaxoSmith Kline) 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か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。

参考文献

- 11) 厚生労働 HP Hib 感染症
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekakukansenshou/hib/index.html
- 12) CDC (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
<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>

CQ2-2. 先天性補体欠損症と診断された患者への追加ワクチンとしての肺炎球菌ワクチン接種スケジュールは？

推奨

- ①PCV13 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か月空けてから、PCV13を接種することを推奨する。
- ②PCV13 既接種の場合； PCV13の接種後、8週間空けて PPSV23を接種することを推奨する。

根拠の確かさ C

要約

PCV13 接種の有無によってスケジュールは異なるが、いずれにしても肺炎球菌ワクチンの接種は推奨される。

解説

日本では2013年11月からPCV13が定期接種となっており、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

¹³⁾¹⁴⁾。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¹⁵⁾¹⁶⁾。

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。

参考文献

- 13) Lorry G et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin. Infect. Dis. 58(3): 26-30, 2013
- 14) Bennett 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). 61(40): 816-9, 2012
- 15) 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
http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=93
- 16) 二木 芳人, 他. 成人予防接種のガイドライン 2016 年改訂版. 日内会誌. 105 : 1472-88, 2016

CQ2-3. 先天性補体欠損症と診断された患者への追加ワクチンとしての髄膜炎菌ワクチン接種スケジュールは？

推奨

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 か月空けて投与することを推奨する。

また、以後は 5 年ごとに MCV4-D を再接種することを推奨する。

根拠の確かさ C

要約

わが国では MCV4-D のみ承認されている。わが国では 2 歳未満の幼児に対する有効性、安全性は確立していない。

解説

2020 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。

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 か月齢に MCV4-D (メナクトラ® 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。9～23 か月齢の患者の場合、投与は 3 か月間隔、2 歳以上の患者では、2 か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

17)18)19)20)。

しかし、2020 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。

参考文献

17) Platonov 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

18) Vu DM et al. Antibody persistence 3 years after immunization of adolescents with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. J. Infect. Dis. 193: 821-8, 2006

19) Fijen 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

20) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY-D) among children aged 9 through 23 months at increased risk for invasive meningococcal disease. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 60(40): 1391-2, 2011

註 1 :

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。

註 2 :

- ・ 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)

CQ3. 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

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。

根拠の確かさ C

要約

海外ではペニシリンなどの抗菌薬の予防投与を行っている場合もあるがエビデンスに乏しい。

解説

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。

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。先天性補体欠損症においては、ペニシリンなどの抗菌剤の併用による予防療法も有効であるとの報告がある²¹⁾。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 C6 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²²⁾。欧州の研究では先天性補体欠損症と診断された患者の約 7 割が、ワクチン投与とは別に抗菌薬予防投与を経験的に行われている²³⁾。

参考文献

- 21) Fries LF, O'Shea JJ, Frank MM. Inherited deficiencies of complement and complement-related proteins. Clin. Immunol. Immunopathol. 40(1):37-49, 1986
- 22) Potter 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
- 23) Turley AJ et al. Spectrum and management of complement immunodeficiencies (excluding hereditary angioedema) across Europe. J. Clin. Immunol. 35(2):199-205, 2015

CQ4. 先天性補体欠損症の治療として血漿補充療法は妥当か？

推奨

血液媒介の感染症や欠損補体タンパクに対する抗体の出現の可能性があり推奨されない。

根拠の確かさ C

要約

血漿補充療法はあくまでも補充療法であり完治は望めない。血液媒介の感染症を罹

患する可能性も否定できない。近年の自己免疫疾患の治療法の進歩を考えると血漿補充療法は推奨されない。

解説

C1q 欠損症、C2 欠損症などごく少数例に、合併した難治性全身性エリテマトーデス (SLE) に 4 年から 10 年間、血漿を定期的に補充して SLE の症状、所見が改善したとの報告がある²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾。C2 欠損症は欧米では 20,000 人に 1 人と比較的頻度が高いが、日本人では報告がないため、適応となる患者が極めて少ない。

遺伝子組み換えヒト C2 を作成したとの報告はあるが、ヒトでの投与はまだ報告されていない²⁷⁾。ただし欠損補体成分や血漿の補充療法によって、炎症の材料となる補体が補充されて自己免疫疾患が逆に増悪する可能性も否定できない。近年 SLE に対して効果がある免疫抑制薬や生物学的製剤が登場してきており、血液媒介の感染症や抗体の出現の危険まで冒して血漿を投与する必要性は乏しいと考えられる。

参考文献

- 24) Steinsson K, et al. Successful plasma infusion treatment of a patient with C2 deficiency and systemic lupus erythematosus: clinical experience over 45 months. Arthritis Rheum. 32: 906-13, 1989
- 25) Hudson-Peacock MJ, et al. Systemic lupus erythematosus complicating complement type 2 deficiency: successful treatment with fresh frozen plasma. Br. J. Dermatol. 136: 388-392, 1997
- 26) Mehta P, et al. SLE with C1q deficiency treated with fresh frozen plasma: a 10-year experience. Rheumatology (Oxford).49(4): 823-824, 2010
- 27) Martini PGV, et al. Recombinant human complement component C2 produced in a human cell line restores the classical complement pathway activity *in-vitro*: an alternative treatment for C2 deficiency diseases. BMC Immunol.11: 43, 2010

CQ5. 抗 C5 モノクローナル抗体 (エクリ

ズマブ) 投与時に、先天性補体欠損症と同様のワクチンなどの感染症対策は必要か？

推奨

エクリズマブを投与開始する2週間前までに、髄膜炎菌ワクチンを接種することを推奨する。

根拠の確かさ B

要約

エクリズマブ投与によってC5欠損症と同様の状態になっていると考えられる。実際にエクリズマブ投与後の髄膜炎菌感染症が増加しており死亡例も報告されている。髄膜炎菌ワクチンを接種することを推奨する

解説

エクリズマブ(ソリリス®)はヒト化抗C5モノクローナル抗体であり、初めての選択的抗補体薬である。わが国では発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)、全身性重症筋無力症(gMG)、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)(NMOSD)に対して保険適応が認められている。エクリズマブは補体C5に結合して、C5がC5aとC5bに限定分解されることを阻害することによって抗補体作用を発揮する。

エクリズマブ投与によって髄膜炎菌による感染症が1,000~2,000倍増加することがFDAから報告されており、米国では髄膜炎菌ワクチンの接種が推奨されている。わが国でもエクリズマブの添付文書には、「原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。」と記載されている(28)。

髄膜炎菌ワクチンをあらかじめ投与していた患者でも髄膜炎菌感染症を発症することが報告されている(29)。この原因菌はワクチンによって予防できない無莢膜型髄膜炎菌が多く認められる。欧米とくに英国、フランスではエクリズマブの投与中にはペニシリンの予防投与が推奨されている。しかしながらその予防効果については十分なエビデンスがない。従ってペニシリンなどの抗菌薬の予防投与は患者の個々の状況に

よって判断されるべきであり、一律には推奨されない。

参考文献

28) Food and Drug Administration. Alexion briefing information for the November 18, 2014, Meeting of the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee.

<https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/ucm423029.htm>

29) McNamara LA et al. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris®) despite receipt of meningococcal vaccine. MMWR. 66(27): 734-7, 2017

D. 考察

つい最近まで補体は感染防御をつかさどる免疫システムとしての機能のみが一般に認識されていた。しかし、補体の機能には多面性があることが次第に明らかになり、また選択的な抗補体薬が登場によって補体関連疾患の概念も新たに確立されつつある。100年以上も前に発見されて知見が出尽くしたと思われていた「古い」補体学は、時を経て今まさに「新しい」補体学へと変貌を遂げつつある。

選択的な抗補体薬としてはじめて抗C5モノクローナル抗体(エクリズマブ)が登場し、発作性夜間ヘモグロビン尿症

(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : PNH)、非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome : aHUS)、全身型重症筋無力症(generalized myasthenia gravis : 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)(neuromyelitis optica spectrum disorders: NMOSD)の再発予防に対する適応が認められ、さらなる適応拡大に向けた臨床研究が進められている。これらの疾患は明確に補体が病態に関与する疾患である。

エクリズマブによる後天的な補体欠損についても、いかなる対応と注意が必要であるかを今回の改訂版では考察した。今後も抗補体薬の開発が進むと思われるため、抗

補体薬による後天低補体欠損状態の認識、抗補体薬投与下での感染症などの合併症について改めて留意する必要がある。先天性補体欠損症の知見と経験をさらに蓄積、深化することが、抗補体薬の診療にも応用できると考える。

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、血漿補充療法について推奨文を提示した。

また抗補体薬エクリズマブによる後天的な補体欠損状態への対応についても今回新たに推奨文を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
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