

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

## 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

IUIS 分類 2019 には「50 及び 51 に掲げるもののほかの、その他の先天性補体欠損症」には 7 疾患含まれるが、そのうちの 6 疾患はほかの学会、厚生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を除外し、CD55 欠損症（CHAPLE 症候群）の診療ガイドラインを作成する。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潜性（劣性）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。

### A. 研究目的と背景

「50 先天性補体欠損症及び 51 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」の中には IUIS 分類 2019 では、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) についても厚生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）の参照ガイド令和 1 年改訂版」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、今回はこれら 1)～6)の疾患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

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。Minds は厚生省の委託を受けた公益財団法人日本医療評価

機構が推進しており、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。

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、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、補体による血管内容血、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 1)。令和 2 年 3 月、厚生省難治性疾患克服研究事業特発

性造血障害に関する調査研究班(班長 三谷絹子)の研究者を中心に構成されたワーキンググループによって「発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド令和 1 年改訂版」(責任者 金倉謙) (<http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/06v2.pdf>) が発表された。PNH の診断基準、診療について詳述されており参照されたい。

本稿でとりあげる先天性 CD55 欠損症は CD55 そのものの遺伝子異常であり 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潜性(劣性) 遺伝形式をとる極めてまれな CHAPLE 病 (MIM226300) 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 2)。

### 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 3)。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潜性(劣性) 疾患である。

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 遺伝子異常による補体の過剰な活性化、サイトカイン産生異常の二つがあると考えられている 2)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 病) では、CD55 による制御が機能しないため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 の機能喪失は患者において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膜侵襲複合体 (membrane attack complex: MAC) 沈着を惹起する 2)。補体の過剰な活性化が病態に関連していることを強く示唆する。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。たとえば補体分解産物の

代表ともいえる C5a は、tissue factor を血管内皮細胞から発現させて凝固系を活性化することを我々は報告している 5)。

#### 2. サイトカイン産生異常

患者 CD4<sup>+</sup>T 細胞の T 細胞受容体を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、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た 2)。CD55 は CD4<sup>+</sup>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 6)。

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 1 家系 3 名においてタンパク漏出改善に著効したという報告 7) 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た。最近、Ozen ら 8) はその研究を CHAPLE 病患者 14 家系 16 名に展開し、エクリズマブ投与が CD55 遺伝子異常の種類に関わらず有効であり、消化器症状、免疫グロブリンの喪失、感染症などの CHAPLE 病の症状を改善させたことを示した。

### 臨床症状と重症度分類

#### 1. 臨床症状

常染色体潜性(劣性) 遺伝形式をとるときわめて稀な疾患である。2017 年に初めて報告された 2)7)。世界で少なくとも 14 家系 32 名の患者がいると考えられる。トルコ人が多く、ほかにシリア人、モロッコ人がおり、すべて近親婚である。わが国からの報告はまだない。

Ozen ら 8) は CD55 欠損症 (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

ほかにも、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢、食思不振、体重減少などの症状を呈する。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。ほかにも

タンパク漏出による低ガンマグロブリン血症により CHAPLE 病患者の血清 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、免疫グロブリン製剤や抗菌薬で治療されている。すなわち CHAPLE 病は原発性免疫不全症の側面を持っているとも言える。補体 C5 を標的とするエクリズマブが CHAPLE 病の諸症状に対して有効である<sup>7)8)</sup>。

## 2. 重症度分類

すべての患者は重症のタンパク漏出性腸症を呈し、致死的な状態となる。25%は小児期に死亡しており、命を長らえたものも重症であり頻回の入院による治療が必要である<sup>8)</sup>。重症である。

## 診断

### 1. 鑑別診断

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。

### 2. 診断

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 病を含めた何らかの遺伝子異常をとまなう疾患を疑う。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 病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<sup>2)4)7)</sup>。確定診断は CD55 遺伝子変異の証明による。

### 3. 診断のフロー

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 病を疑

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複合ヘテロの変異を確認する。

## 治療

CHAPLE 病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。

抗ヒト C5 モノクローナル抗体（エクリズマブ）が著効する<sup>7)8)9)10)</sup>。18-20 か月程度の長期投与でも副作用なく安全に投与できている<sup>8)9)</sup>。

## フォローアップ指針

疑い例では早急に CD55 遺伝子検査を行う。

## 診療上注意すべき点

腸管からのタンパク漏出に伴う栄養不良、感染症に注意する。

## 予後、成人期の課題

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、発症した例はほとんどが 5 歳未満であること、患者の 25%が小児期に死亡していること、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。

## 社会保障

原発性免疫不全症候群（指定難病 65）の一つであるが、わが国での症例の報告はない。

## 参考文献

- 1) Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers* 3: article number 17028, 2017
- 2) 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
- 3) Dho SH, Lim JC, Kim LK. Beyond the role of CD55 as a complement component. *Immune Netw* 18:e11, 2018
- 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) Ikeda K, Nagasawa K, Horiuchi T, et al. C5a induces tissue factor on endothelial cells. *Thromb Haemost* 77:394-398, 1997

6) 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

7) 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

8) Ozen A, Kasap N, Vujkovic-Cvijin I, et al. Broadly effective metabolic and immune recovery with C5 inhibition in CHAPLE disease. *Nat Immunol* 22: 128-139, 2021

9) Kurolap A, Eshach-Adiv O, Hershkovitz T, et al. Eculizumab is safe and effective as a long-term treatment for protein-losing enteropathy due to CD55 deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 68(3): 325-333, 2019

10) Hagin D, Lahav D, Freund T, et al. Eculizumab-responsive adult onset protein losing enteropathy, caused by germline CD55-deficiency and complicated by aggressive angiosarcoma. *J Clin Immunol* 41: 477-481, 2021

## 第2章 推奨

**CQ1.** CD55 欠損症 (CHAPLE 病) 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

エクリズマブは有効と思われる。  
根拠の確かさ C

### 要約

CHAPLE 病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、検査値の迅速かつ大幅な改善を認めたとする報告がある (7)(8)。2 週間に 1 回のエクリズマブ維持療法で 18-22 か月の長期にわたって有効性、安全性は保たれている (8)(9)。

### 解説

エクリズマブ (商品名ソリリスR) 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ファースト・イン・クラスの抗補体薬である。

エクリズマブのわが国における適応疾患は 2022 年 1 月現在、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 病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。エクリズマブを CHAPLE 病に投与した研究は 2 つ報告されている。Kurolap ら (7)(9) が報告した 3 例、Ozen ら (8) が報告した 16 例いずれにおいても、エクリズマブは投与開始後すみやかに CHAPLE 病の諸症状を改善し、18-22 か月の長期投与でも有効性、安全性を示した。エクリズマブは CHAPLE 病に対する唯一の有効な治療薬であると考えられる。

### 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(ヌーナン)症候群、Hennekam (ヘネカム) 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、心疾患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。たとえばヌーナン症候群類縁疾患の原因遺伝子として、これまでにRAS/MAPK シグナル伝達経路に関与する分子である *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *RIT1*, *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, *SHOC2*, *CBL* 遺伝子等の先天的な異常が報告されている (難病情報センター <https://www.nanbyou.or.jp/Entry/4865>)。

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 (2)、Kurolap ら (7) 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)(8)、入院頻度の減少、アルブミン輸注回数の減少、血中アルブミン濃度の改善が認められる。

#### 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我が国からの報告も現時点ではない。今後の症例の蓄積が望まれる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hashimura C, Kiyohara C, Fukushi J-I, Hirose T, Ohsawa I, Tahira T, Horiuchi T: Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in Japan. *Allergy* 76(11):3529-3534, 2021. doi: 10.1111/all.15034.

Iwamoto K, Yamamoto B, Ohsawa I, Honda D, Horiuchi T, Tanaka A, Fukunaga A, Maehara J, Yamashita K, Akita T, Hide M. The diagnosis and treatment of hereditary angioedema patients in Japan: A patient reported outcome survey. *Allergol. Int.* 70(2): 235-243, 2021 doi: 10.1016/j.alit.2020.09.008.

##### 堀内孝彦 :

よみがえる補体学 ～補体関連疾患の新展開～  
臨床リウマチ 33(2):85-91, 2021

##### 堀内孝彦 :

補体の基礎および補体関連疾患の診断と抗補

体薬による最新の治療について教えてください

*Medicina* 58(10):1586-1589, 2021

##### 堀内孝彦 :

遺伝性血管性浮腫の治療の進歩  
炎症と免疫 29(6):518-522, 2021

##### 堀内孝彦 :

血管性浮腫—アレルギー性と遺伝性 病態の  
差異と新しい治療法について  
*infoAllergy* (日本アレルギー協会機関誌)  
2022 Mar in press

#### 2. 学会発表

廣瀬智也、大澤勲、堀内孝彦 :  
遺伝性血管性浮腫(HAE-C1-INH)の臨床的、  
遺伝学的特徴：日本人158例の解析からわかつたこと  
第57回日本補体学会学術集会  
2021年9月10日 大阪

#### 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