

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 2022Update 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 2022Update 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。

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。2022 年 2 月までの発表論文今後、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

I 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が留められている 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、厚労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 金倉讓) (<http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/06v2.pdf>) が発表された。令和 1 年改訂版ではリサイクリング抗体技術を用いた次世代抗補体 C5 抗体といえるラブリズマブ

の臨床導入を中心として、さらに進歩した治療と病態の理解に基づいた記載がなされている。

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)。2017 年に初めて報告された 2) 3)。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。

【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 4)。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) 5)。

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)。これらの所見は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 6)。

2. サイトカイン産生異常

患者 CD4⁺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⁺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 7)。

上記の二つがどのように CD55 欠損症 (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 3) 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。

【臨床像と重症度分類】

1. 臨床症状

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、腸閉塞、食思不振、体重減少、関節痛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。2 歳以下で生じることがほとんどである 2)。

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 CD55 欠損症 (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患者の諸症状に対して有効である 7) 8)。

2. 身体所見

顔面・四肢の浮腫、成長障害、貧血、関節炎、血栓症

3. 検査所見

1) 低アルブミン血症

著明に低下しており、1g/dL以下になることもありうる5)8)。

2) 低ガンマグロブリン血症

著明に低下しており、100mg/dL以下になることもある8)。

3) 血小板増多

4) ビタミン、微量元素欠乏

血清中のビタミンB12、葉酸、鉄、亜鉛などの低下

5) 補体検査

血清中のC3a、C5aの上昇を認める8)。

4. 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。

5. 重症度分類

重症である。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、命を永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8)。

【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、CD55欠損症（CHAPLE病）を含めた何らかの遺伝子異常をともなう疾患を疑う。CD55欠損症（CHAPLE病）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と顔面や四肢の浮腫、低ガンマグロブリン血症、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、微量元素欠乏がある。血栓症も生じることがある。

CD55欠損症（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2)3)5)。確定診断はCD55遺伝子変異の証明による。

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CD55欠損症（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】

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3)8)9)10)。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8)9)。

【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) 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

4) Dho SH, Lim JC, Kim LK. Beyond the role of CD55 as a complement component. *Immune Netw* 18:e11, 2018

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

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

7) 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

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

11) Rondeau E, Cataland SR, Al-Dakkak I, et al. Eculizumab safety: five-year experience from the global atypical hemolytic uremic syndrome registry. *Kidney Int Rep* 4:1568-1576, 2019

12) Socie G, Caby-Tosi MP, Marantz JL, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol* 185:297-310, 2019

II 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。

エビデンスレベル	C
推奨の強さ	2

【要約】

CD55 欠損症 (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 3)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[®]) 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 11 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。

CD55 欠損症 (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 CD55 欠損症 (CHAPLE 病) に投与した研究は 2 つ報告されている。Kurolap ら 3)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 CD55 欠損症 (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。その一方で、25 歳で発症した一人の CD55 欠損症 (CHAPLE 病) 患者では、エクリズマブは有効であったが、エクリズマブ投与開始後 4 か月後に肝の悪性の血管肉腫を発症したと報告されている 10)。ただし PNH 患者、aHUS 患者では、エクリズマブが固形がんの発症リスクを上昇させるというデータはない 11)12)。

エクリズマブは CD55 欠損症 (CHAPLE 病) に対する適応は認められていないが、現時点では唯一の有効な治療薬と考えられる。

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³⁾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。また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³⁾⁸⁾、入院頻度の減少、アルブミン輸注回数減少、血中アルブミン濃度の改善が認められる。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。

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

Kimoto Y, Horiuchi T:
The complement system and ANCA associated

vasculitis in the era of anti-complement drugs.

Front. Immunol. 23 June;13:926044. 2022
doi.org/10.3389/fimmu.2022.926044

Kashiwado Y, Kimoto Y, Sawabe T, Irino K, Nakano S, Hiura J, Wang Q, Kawano S, Ayano M, Mitom H, Ono N, Arinobu Y, Niuro H, Hotta T, Kang D, Akashi K, Ohshima S, Takeuchi T, Horiuchi T.

Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with rheumatic diseases in Japan: Interim analysis of a multicenter cohort study.

Mod. Rheumatol. 2022 Apr 12 doi:
10.1093/mr/roac030. Online ahead of print.

Oku K, Kimoto Y, Horiuchi T, Yamamoto M, Kondo Y, Okamoto M, Atsumi T, Takeuchi T: Risk factors for hospitalization or mortality for COVID-19 in patients with rheumatic diseases: Results of a nationwide JCR COVID-19 registry in Japan.

Mod. Rheumatol. 2022 Sep 6;roac104. doi:
10.1093/mr/roac104. Online ahead of print.

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)
99: 4, 2022 Mar

柏戸佑介、堀内孝彦:

リウマチ科専攻医のための補体知識
リウマチ科 67(4): 482-490, 2022

堀内孝彦:

巻頭言:企画にあたって 新時代を迎えた補体学

日本臨牀 80(11): 1702-1705, 2022

2. 学会発表

日浦惇貴、塚本浩、木本泰孝、森尾友宏、野々山恵章、若宮伸隆、井上徳光、堀内孝彦:
先天性補体欠損症全国疫学調査研究の報告
第5回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会
2022年2月11-12日 東京都

日浦惇貴、日本補体学会補体欠損症全国調査グループ:
我が国のHAE with normal C1-INH (HAE3型) の特徴

第58回日本補体学会総会・学術集会
2022年8月19-20日 江別市

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