

Activated PI3K-delta syndrome（活性化 PI3K- δ 症候群, APDS）の 診療ガイドラインの作成について

研究分担者 野々山恵章 防衛医科大学校小児科学講座
研究協力者 關中佳奈子 防衛医科大学校小児科学講座
關中 悠仁 防衛医科大学校小児科学講座

研究要旨

APDS は、クラス IA PI3K の触媒サブユニット p110 δ （責任遺伝子 *PIK3CD*）の機能獲得型変異により発症する疾患として報告された。反復性気道感染・気管支拡張症を特徴とし、多くの患者でリンパ節腫脹を呈する。抗体産生不全（高 IgM、低 IgG、低 IgA 血症など）を認めるほか、EBV・CMV に対する易感染性を認める。CD4 陽性 T リンパ球の減少、CD45RA 陽性ナイーブ T リンパ球の減少などの T 細胞機能異常のほか、CD27 陽性メモリーB 細胞の減少などが特徴的である。2014 年には p110 δ の制御サブユニットである p85 α （責任遺伝子 *PIK3RI*）の機能喪失型変異が、2016 年には PIP3 を脱リン酸化する *P TEN* の機能喪失型変異が、原因遺伝子として同定され、それぞれ、APDS 1、APDS 2、APDS-L と分類するようになった。APDS 患者の病態は多彩で、重症度にも幅があることから、適切な治療・管理方法を選択する必要がある。

本研究班では、疾患概要や診断のフローチャートを作成し、さらに重症度分類、治療などをまとめた。また、クリニカルクエスションの策定を行なうことにより診療ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

本研究では APDS に関して、Minds に準拠した診療ガイドラインを作成することが目的である。

疾患名(日本語)： 活性化 PI3K δ 症候群

疾患名(英語)： APDS

OMIM 番号： 615513

B. 研究方法

文献検索システムを用いて、APDS に関する過去の文献的報告を検討し、臨床所見、検査所見を取りまとめ、診療ガイドラインを策定した。

(倫理面への配慮)

本研究は文献に基づいた診療ガイドライン作成であり、患者臨床情報や検体を取り扱うものではないため。倫理的に問題を伴うものではない。

疾患背景

APDS (Activated PI3Kinase-Delta syndrome、活性化 PI3K- δ 症候群) は、2013 年に原因遺伝子が明らかになった原発性免疫不全症で、クラス IA PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) の触媒サブユニット p110 δ （責任遺伝子 *PIK3CD*）の機能獲得型変異により発症する疾患として報告された[1,2]。小児期早期から始まる反復性気道感染・進行性気道破壊・気管支拡張症を特徴とし、多くの患者でリンパ節腫脹を呈し、免疫学的には、抗体産生不全（高 IgM、低 IgG、低 IgA 血症など）を認めるほか、EBV (Epstein-Barr Virus)・CMV (Cytomegalovirus) に対する易感染性

C. 研究結果

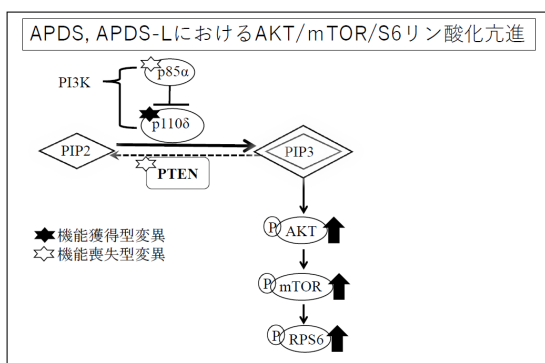
以下のように調査検討結果をまとめた。

を認める。末梢血リンパ球 FACS 解析では、CD4 陽性 T リンパ球の減少、CD45RA 陽性 ナイーブ T リンパ球の減少などの T 細胞機能異常のほか、CD27 陽性メモリー B 細胞の減少などの所見を示すことが報告された [1,2]。

さらに、2014 年に p110 δ の制御サブユニットである p85 α (責任遺伝子 *PIK3R1*) の機能喪失型変異が、APDS に類似した症状を呈する患者で同定された [3,4] ことから、*PIK3CD* の機能獲得型変異によるものを APDS type 1 (APDS 1)、*PIK3R1* の機能喪失型変異によるものを APDS type 2 (APDS 2) と分類するようになった。また、2016 年には、*PTEN* 機能喪失型変異による APDS が同定された。*PTEN* は PIP3 の脱リン酸化反応を触媒し、その発現を抑制して AKT/mTOR/S6 経路を抑える作用を持つことから、*PTEN* 機能喪失型変異は PIP3 の過剰発現を引き起こし、結果として APDS と類似の病態を呈する [5]。*PTEN* 機能喪失型変異による免疫不全症を APDS-L (APDS-like immunodeficiency) と呼ぶ。

病因・病態

APDS では、クラス IA PI3K の恒常的な活性化による PIP3 の過剰発現により、PI3K シグナル経路の過剰活性化が誘導され、下流に存在する AKT/mTOR/S6 の過リン酸化状態が引き起こされる [1-4]。AKT は細胞の増殖や分化、成長、代謝を制御する重要な分子であり、過リン酸化の結果、リンパ球の異常活性化やリンパ組織腫大を引き起こす [6]。*PTEN* は PI3K を抑制する働きがあるため、*PTEN* 遺伝子変異によりその機能が損なわれると、PI3K が優位に働き、結果的に APDS と同様の病態を引き起こすとされている [5]。



臨床症状

1. 小児期早期から始まる反復性下気道感染、副鼻腔炎、中耳炎や気管支拡張症
2. 全身リンパ節腫脹、リンパ組織過形成
3. EBV・CMV に対する易感染性 (持続感染、重症感染)

身体所見

全身リンパ節腫脹や肝脾腫、腸管リンパ濾胞過形成などを呈する。

検査所見

1. 血清免疫グロブリン値は低 IgG、低 IgA、正常～高 IgM を呈することが多い。
2. 末梢血 B 細胞数正常～減少、CD27 陽性メモリー B 細胞 (Bmem) 減少、CD19 陽性 CD38 陽性 IgM 陽性 Transitional B 細胞 (Btr) 分画の増加
3. CD4 陽性 T 細胞数減少、CD45RA 陽性 ナイーブ T 細胞減少、CD8 陽性 effector memory T 細胞増加、濾胞ヘルパー T 細胞 (Tfh) 増加、CD57 陽性 CD8 T 細胞増加
4. *PIK3CD* 遺伝子機能獲得型変異 (N334K、C416R、E1021K に変異集積)
5. *PIK3R1* 遺伝子機能喪失型変異 (p85 α のエクソン 11 のスキップを引き起こす splice-site mutations など)
6. *PTEN* 遺伝子機能喪失型変異
7. 患者活性化 T リンパ球における AKT 及び S6 蛋白のリン酸化亢進

鑑別診断

高 IgM 症候群や分類不能型免疫不全症 (CVID) と臨床的に診断されている症例の中に本疾患が相当数含まれていることが報告されており、原因遺伝子の特定されていない高 IgM 症候群患者や CVID では本疾患である可能性を考慮する。

重症度分類

抗体産生不全による易感染性を認める場合は、免疫グロブリン製剤の定期補充や予防的抗菌薬が必須であり、重症と判定する。

合併症に対する治療や定期観察が必要な症例も重症と判定する。

合併症

肝脾腫、リンパ組織過形成、気管支拡張症は共通して認められる合併症である[7,8]。

・APDS 2 では約半数に成長障害や軽度の精神発達遅滞の合併が報告されている。そのほか、悪性腫瘍（特に B 細胞性リンパ腫）、自己免疫疾患（血球減少等）、気管支拡張症、慢性下痢の合併を認める[8]。

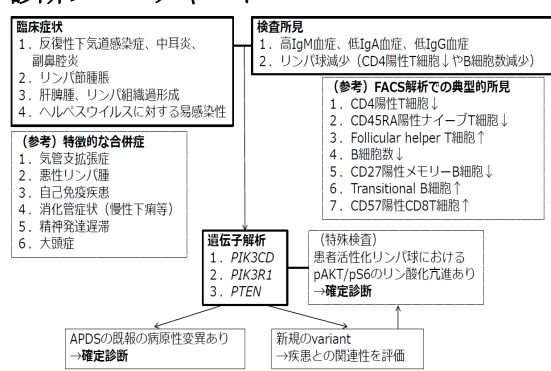
・APDS-L では、軽度の精神発達遅滞や大頭症の合併を認める[5]。

診断

反復性副鼻腔炎、下気道感染症と肝脾腫・リンパ組織の過形成を認める患者では、低ガンマグロブリン血症や高 IgM 血症の有無、末梢血リンパ球 FACS での CD4 陽性 T 細胞数減少、CD45RA 陽性ナイーブ T 細胞減少、Tfh 増加、Bmem 減少、Btr 増加などの免疫学的な評価を組み合わせることで APDS を疑うことが可能である。大頭症や精神発達遅滞の合併にも注意する。

確定診断は、遺伝子診断や患者活性化 T リンパ球における AKT 及び S6 蛋白のリン酸化亢進の証明による。後者の検査は一部の研究機関でのみ検討可能であり、必須の検査ではない。（検査実施可能施設：広島大学大学院医系科学研究科小児科学講座）

診断フローチャート



治療

抗体産生不全による易感染性に対しては免疫グロブリン製剤の定期補充、予防的抗菌薬投与 (ST 合剤やアジスロマイシン等) を行う。抗ヘルペス薬などによる予防と、EBV・CMV 感染症に関する定期的なモニタリングを行う。T 細胞機能不全を合併する症例や、悪性リンパ腫を合併した症例では造血幹細胞移植の適応となりうる。自己免

疫疾患に対する免疫抑制療法 (リツキシマブ、シロリムスなど) が必要になる症例もある。[7~12]

近年、APDS 患者のリンパ組織過形成に対して、mTOR 阻害剤や選択的 p110 δ 阻害薬が有効であった症例が報告されており、将来的に治療の選択肢の一つとなりうる可能性がある[13,14]。(本邦では保険適用外)

フォローアップ指針

・免疫学的評価：白血球数、リンパ球数、リンパ球サブセット解析、血清 IgG/IgA/IgM、TREC/KREC など

・EBV・CMV 感染症のモニタリング：EB ウイルス関連抗体価、CMV 抗原血症検査、血中 EBV/CMV ウイルス量定量検査など

・呼吸機能評価：下気道感染症の反復による気管支拡張症の合併に注意する。胸部レントゲン、胸部 CT 検査も必要に応じて評価する。

・リンパ組織過形成の評価：表在リンパ節腫脹や肝脾腫の有無の確認に加え、画像評価 (CT/MRI 検査、FDG-PET など) も考慮する。

・悪性腫瘍のサーベイランス：リンパ腫の発生に注意する。

・そのほかの合併症に対する評価

診療上注意すべき点

・遺伝形式は常染色体優性遺伝であるが、同一家系内でも多彩な臨床症状や検査所見を呈する。

・特に APDS 2 患者では、悪性腫瘍（特に B 細胞性リンパ腫）を高率に合併することから適切な経過観察や画像評価が必要である。

予後、成人期の課題

APDS における悪性腫瘍の発生率は APDS 1 で 13%、APDS 2 では 28%とも報告されており、特に B 細胞性リンパ腫の発症が多い。APDS 患者の 16%がリンパ腫関連の合併症により死亡しているとの報告もあり、適切な経過観察と治療が予後の改善に直結する[12]。

岡野らの報告 (APDS 1 患者 23 症例、うち 9 症例で造血幹細胞移植を実施) によると、30 歳時点での Overall Survival が 86.1%、Event-free Survival が 39.6%であり、小児・

思春期から合併症（感染症・リンパ組織腫大など）の発症を多く認めている[10]。特にリンパ組織腫大に関しては有効な治療法が限られていることが大きな課題である。

また、Elkeim ら[8]の報告（APDS 2 患者 36 症例の報告）によると、生存年齢中央値は 18 歳（3～56 歳）で、死亡例 5 名のうち 4 名は悪性リンパ腫による死亡である。

社会保障

小児慢性特定疾患

細分類 24, 告示番号 7 分類不能型免疫不全症

指定難病

65 番 原発性免疫不全症

クリニカルクエスト

CQ1.APDS の診断に必要な検査はなにか。

①APDS の診断には遺伝子診断が必要である。

根拠の確かさ B

②患者活性化 T リンパ球における AKT および S6 蛋白のリン酸化亢進を証明する。

根拠の確かさ B

要約

確定診断は、遺伝子診断や患者活性化 T リンパ球における AKT および S6 蛋白のリン酸化亢進の証明による。

（AKT 及び S6 蛋白のリン酸化検討実施可能施設：広島大学大学院医系科学研究科小児科学講座）

解説

APDS は臨床症状、検査所見が多岐にわたるが、特異的な検査は *PIK3CD* 変異、*PIK3R1* 変異、*PTEN* 変異の同定である。*PIK3CD* 変異、*PIK3R1* 変異には集積性がある。患者活性化 T リンパ球における AKT および S6 蛋白のリン酸化亢進の証明が可能な場合は、診断のより確実な根拠となりえるが、国内では一部の研究機関のみで実施可能であり、必須の検査ではない。

文献 1)~(6),15)

CQ2. APDS の治療はなにか

推奨

①抗体産生不全による易感染性に対しては免疫グロブリン製剤の定期補充、予防的抗菌薬投与を行う。

根拠の確かさ B

②EBV・CMV の定期的なモニタリングを行い、抗ウイルス薬などによる治療・予防投与を実施する。

根拠の確かさ C

③自己免疫疾患を合併した場合、免疫抑制療法（ステロイド、リツキシマブなど）を行う。

根拠の確かさ C

④T 細胞機能不全を合併し、感染のコントロールが不良な症例や、悪性リンパ腫を合併した症例、重度のリンパ組織過形成を呈する症例では造血幹細胞移植の適応となりうる。

根拠の確かさ C

要約

APDS 患者の臨床症状は多彩であり、重症度もさまざまであるため、個々の患者の状態に合わせた治療法を選択する。下記の治療法があげられる。

①免疫グロブリン補充療法、予防的抗菌薬投与

②EBV・CMV ウイルス量のモニタリングを行う。抗ウイルス薬による治療、予防投与については患者ごとに適応を決定する。

③自己免疫疾患（血球減少、炎症性腸疾患など）に対する免疫抑制療法

④造血幹細胞移植の適応となる症例も存在する。

解説

①APDS 患者に認められる反復性気道感染症に対して、免疫グロブリン製剤の定期補充、予防的抗菌薬投与は有効であることが複数の論文で報告されている。特に、気管支拡張症を合併する症例では必須の治療である。

②APDS 患者の多くでヘルペスウイルス属に対する易感染性が認められ、一部の症例では重症感染症へ進展する。ウイルス量などを用いた定期的なモニタリングは必要だが、予防投与の有効性について明らかな根

拠は乏しく、重症感染の既往がある症例など、個別に予防投与の適応を検討する必要がある。

③APDS 1 の約 40%、APDS 2 の 17%に自己免疫疾患や炎症性疾患の合併が報告されており、免疫抑制療法としてステロイドやリツキシマブの投与が行われ、一定の有効性が報告されている。

④T 細胞機能不全を合併し、感染のコントロールが不良な症例では、ほかの複合免疫不全症と同様に造血幹細胞移植の適応となりうる。ただし、移植前処置を含め治療方法が確立されておらず、移植合併症が多いという報告もあることから、適応は慎重に検討する。悪性リンパ腫合併例の報告では、化学療法、造血幹細胞移植を施行した場合の予後は比較的良好とされている。また、免疫抑制療法が無効な重度のリンパ組織過形成に対しても、造血幹細胞移植が考慮される。

文献 1)~4), 7)~11)

CQ3.APDS 患者のリンパ組織過形成に有効な治療法はなにか。

推奨

①免疫抑制剤（リツキシマブなど）の投与を検討する。

根拠の確かさ B

②mTOR 阻害剤や選択的 p110 δ 阻害薬が一部の症例で有効とされている。

根拠の確かさ C

③免疫抑制療法が無効な重度のリンパ組織過形成に対して、造血幹細胞移植が考慮される。

根拠の確かさ C

要約

APDS 患者で認められるリンパ組織過形成に対する有効な治療法は限られており、下記の選択肢があげられるが、効果・安全性に関するさらなる検証が必要である。

- ①免疫抑制剤（リツキシマブなど）
- ②mTOR 阻害剤、選択的 p110 δ 阻害薬（本邦では保険適用外）
- ③造血幹細胞移植

解説

APDS 患者の多くで認められるリンパ節腫脹、肝脾腫といったリンパ組織過形成に対して、リツキシマブの投与が有効な症例があると複数の研究で報告されているが、B 細胞減少が持続することから、注意が必要である。また、近年、mTOR 阻害剤（シロリムス）や選択的 p110 δ 阻害薬（Leniolisib など）の有効性が報告されている。mTOR 阻害剤により、肝脾腫やリンパ節腫脹の軽減、ナイーブ T 細胞分画の増加、T 細胞増殖と IL-2 分泌の回復が報告されており、Maccari らの報告によると、25 人中 8 人が CR、11 人で PR と高い有効性を示した。しかし、治療終了後の再燃や、長期的使用による副作用についても報告されている。一方で、選択的 p110 δ 阻害薬はより副作用を軽減し、有効性を得られる治療として注目されている。

Rao らの報告（6 名の APDS 患者が対象）では、Leniolisib（経口内服薬）投与 12 週間後には、リンパ節腫脹の改善（平均 40%）および脾腫の改善（平均 39%）が全患者に認められた。さらに、免疫学的にも Transitional B 細胞の正常化や血清 IgM の正常化などを認めた。今後の研究成果が期待される薬剤である。

PI3K δ の恒常的活性化をきたしている異常リンパ球を置換するという目的で、造血幹細胞移植も一部の症例で施行されているが、効果・安全性について十分なエビデンスは得られていない。

文献：7),9),13),14)

文献

検索式

Pubmed で 2020 年 12 月 16 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 15 件を参考文献とした。

1. " Activated PI3K-delta syndrome" 61 件
2. " Activated PI3K-delta syndrome "AND "PIK3CD" 37 件
3. " Activated PI3K-delta syndrome "AND "PIK3R1" 17 件
4. " Activated PI3K-delta syndrome "AND "PTEN" 2 件
5. " Activated PI3K-delta syndrome " AND "Hyper-IgM" 3 件
6. " Activated PI3K-delta syndrome "

AND “Treatment” 19 件
7. ” Activated PI3K-delta syndrome ”
AND “Stem cell transplantation” 11 件

1. Angulo I, Vadas O, Garçon F et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*. 2013 Nov; 15:342(6160):866-71.
2. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2014 Jan;15(1):88-97.
3. Deau MC, Heurtier L, Frange P et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest*. 2014 Sep;124(9):3923-8.
4. Lucas CL, Zhang Y, Venida A et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med*. 2014 Dec 15;211(13):2537-47.
5. Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K et al. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase δ syndrome-like immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Dec;138(6):1672-1680.
6. Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. *Nat Rev Immunol*. 2003 Apr;3(4):317-30.
7. Coulter, TI, Chandra A, Bacon CM et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: A large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb;139(2):597-606.
8. Elkaim E, Neven B, Bruneau J et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul;138(1):210-218.
9. Nademi Z, Slatter MA, Dvorak CC et al. Hematopoietic stem cell transplant in patients with activated PI3K delta syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3):1046-1049.
10. Okano T, Imai K, Tsujita Y et al. Combined Immunodeficiency and Progressive Lymphoproliferative Diseases of Activated PI3K δ Syndrome Rescued by Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):266-275.
11. Coulter TI, Cant AJ. The Treatment of Activated PI3K δ Syndrome. *Front Immunol*. 2018 Sep 7;9:2043
12. Durandy A, Kracker S. Increased activation of PI3 kinase- δ predisposes to B-cell lymphoma. *Blood*. 2020 Feb 27;135(9):638-643.
13. Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A et al. Disease Evolution and Response to Rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome: The European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome Registry. *Front Immunol*. 2018 Mar 16;9:543.
14. Rao VK, Webster S, Dalm V et al. Effective "activated PI3K δ syndrome"-targeted therapy with the PI3K δ inhibitor leniolisib. *Blood*. 2017 Nov

23;130(21):2307-2316.

15. Asano T, Okada S, Tsumura M et al. Enhanced AKT Phosphorylation of Circulating B Cells in Patients With Activated PI3K δ Syndrome. *Front. Immunol.* 2018 April;568(9), 1-10.

D. 考察

今回作成したフローチャートに従って、臨床症状、検査所見から本疾患を疑い、遺伝子解析を行うことにより、典型例の診断は可能であると考えられる。APDS 患者の病態は多彩で、重症度にも幅があることから、適切な治療・管理方法を選択する必要がある。

E. 結論

APDS の診療ガイドラインを作成した。

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