

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

原発性免疫不全症候群の全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究

「診療ガイドライン改訂、成人診療体制構築、患者会連携」

活性化 PI3K- δ 症候群

研究分担者 金兼弘和

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児地域成育医療学講座 寄附講座教授

研究要旨

活性化 PI3K- δ 症候群 (activated PI3 kinase-delta syndrome: 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。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大を呈し、免疫学的には、抗体産生不全を認めるほか、EBV・CMV に対する易感染性を認める。さらに、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、*PIK3CD* 変異によるものを APDS 1、*PIK3R1* 変異によるものを APDS 2 と分類する。また、*PTEN* 機能喪失型変異による免疫不全症を APDS-L と呼ぶ。遺伝形式は常染色体顕性遺伝であるが、同一家系内でも多彩な臨床症状や検査所見を呈する。APDS、特に APDS2 患者では、B 細胞性リンパ腫を始めとする悪性腫瘍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。本研究では APDS の診療ガイドラインの改訂を行った。

A. 研究目的

活性化 PI3K- δ 症候群 (activated PI3 kinase-delta syndrome: 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である。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大を呈し、免疫学的には、抗体産生不全 (高 IgM 血症、低 IgG 血症など) を認めるほか、EBV・CMV に対する易感染性を認める。さらに、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ことから、*PIK3CD* の機能獲得型変異によるものを APDS 1、*PIK3R1* の機能喪失型変異によるものを APDS 2 と分類するようになった。また、APDS に類似した症状を呈する 2 例において、*PTEN* 機能喪失型変異が同定された。*PTEN* 機能喪失型変異による免疫不全症を APDS-L と呼

ぶ。本研究では APDS の診療ガイドラインの改訂を行った。

B. 研究方法

APDSに関する文献をPubMedで渉猟し、診療ガイドラインを作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は患者検体を用いたり、治療介入を要するものではなく、インフォームドコンセントを要さないため、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

いくつかのCQを策定し、それらに関する文献検索を行い、エビデンスに基づいた推奨文を作成した。

CQ1. APDSの診断に必要な検査はなにか？
推奨

① APDSの診断には遺伝子診断が必要である

- (エビデンスレベル B 推奨の強さ 1)。
- 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(エビデンスレベル B 推奨の強さ 1)。

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(エビデンスレベル B 推奨の強さ 1)。
- ② EBV・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(エビデンスレベル C 推奨の強さ 1)。
- 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(エビデンスレベル C 推奨の強さ 1)。
- ④ 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細胞移植の適応となりうる(エビデンスレベル C 推奨の強さ 1)。

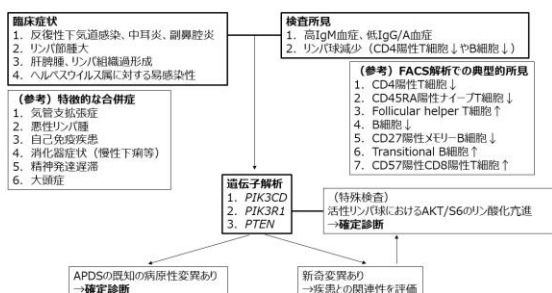
CQ3. APDS患者のリンパ組織過形成に有効な治療法はなにか?

推奨

- ① 免疫抑制剤(リツキシマブなど)の投与を検討する(エビデンスレベル B 推奨の強さ 1)。
- ② mTOR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(エビデンスレベル C 推奨の強さ 1)。
- 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、造血細胞移植が考慮される(エビデンスレベル C 推奨の強さ 1)。

D. 考察

診断フローチャートを下図に示す。



遺伝形式は常染色体顕性遺伝であるが、同一

家系内でも多彩な臨床症状や検査所見を呈する。APDS、特にAPDS2患者では、B細胞性リンパ腫を始めとする悪性腫瘍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。

E. 結論

APDSの診療ガイドラインの改訂を行った。本ガイドラインによってAPDSが早期診断され、適切な治療が行われ、患者QOLの向上に繋がることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

原著論文

- 1) Wada S, Namiki T, Ebata A, Takeichi T, Akiyama M, Yamada M, Hijikata A, Shimomura Y, Kanegane H, Okiyama N. Generalized pustular psoriasis that developed in a patient with an NFKB2 variant. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2024 Jan;22(1):118-120.
- 2) Takagi M, Hoshino A, Bousset K, Röddecke J, Martin HL, Folcut I, Tomomasa D, Yang X, Kobayashi J, Sakata N, Yoshida K, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Morio T, Dörk T, Kanegane H. Bone Marrow Failure and Immunodeficiency Associated with Human RAD50 Variants. *J Clin Immunol*. 2023 Nov;43(8):2136-2145.
- 3) Nishimura A, Uppuluri R, Raj R, Swaminathan VV, Cheng Y, Abu-Arja RF, Fu B, Laberko A, Albert MH, Hauck F, Bucciol G, Bigley V, Elcombe S, Kharya G, Pronk CJH, Wehr C, Neven B, Warnatz K, Meyts I, Morio T, Gennery AR, Kanegane H. An International Survey of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for X-Linked Agammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 2023 Nov;43(8):1827-1839.
- 4) 金兼弘和. 成人における先天性免疫不全症の診察. 臨床血液. 2023 Aug; 64(8): 772-81.

総説

- 1) Moriya K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Endo A, Kanegane H, Morio T, Imai K, Nonoyama S. Clinical practice guideline for activated phosphatidyl inositol 3-kinase-delta syndrome in Japan. *Immunol Med*. 2023 Dec;46(4):153-157.

2. 学会発表

A(8)別添 4

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- 1) **Kanegane H.** Flow cytometry use in Primary Immunodeficiency disorders. Mini-symposium: Inborn errors of immunity. 2023 Oct. 27. 香港.
- 2) **金兼弘和**, 遠藤明史, 岡田賢, 大西秀典, 石村匡崇, 西小森隆太, 村松英城, 和田泰三, 今井耕輔, 野々村恵章, 久我敦, 坂本航, Russo-Schwarzbaum Sharon, Liang-Hui Chu, McCoy Barbara, Li Zhaoyang, Yel Leman. 原発性免疫不全症候群(PID)日本人患者を対象に 20%皮下注免疫グロブリン製剤を毎週または遠隔投与した第三相試験. 第 55 回日本小児感染症学会・学術集会. 2023 Nov. 26. 名古屋.
- 3) 小林杏珠, 友政弾, 佐倉文祥, 浅野孝基, 土方敦司, 内山徹, 岡田賢, 森尾友宏, 高木正稔, **金兼弘和**. 成人期に診断された ADA 欠損症. 第 14 回関東甲信越免疫不全症研究会. 2023 Sept. 24. 東京.
- 4) 星野顕宏, 高木正稔, 友政弾, 小林純也, 坂田尚己, 森尾友宏, **金兼弘和**. RAD50 欠損症による骨髓不全と免疫異常症. 第 162 回小児血液腫瘍免疫懇話会. 2023 Sept.8. Web 開催.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし