

## ■ 提 言 ■

## 原発性免疫不全症診療の現状；成果と課題と危惧

有 賀 正

北海道大学名誉教授/社会医療法人母恋理事長

近年の臨床医学は基礎研究の発展を基盤とし、様々な分野で目覚ましい臨床成果が得られていますが、免疫に関わる分野も例外ではありません。本稿では、様々な免疫に関わる疾患の中から、私の専門分野である原発性免疫不全症 (primary immunodeficiency; PID) 診療の現状について、近年の成果と課題、私が抱えている危惧をお話します。

PID は原則として遺伝性疾患であり、近年のPID 診療における目覚ましい成果の一つは分子遺伝学的技術の発展による診断面での進歩です。特に次世代遺伝子解析法の開発と普及は、既知の疾患の確定診断だけでなく、未診断の症例から新規の病因遺伝子・病因変異の同定・検出を容易にしました。その結果、新たなPID が続々と報告・確立されています。私がPID を専門にした頃の1983年の分類では、PID は5グループ47疾患数でした。以降、PID 新疾患は年々増加し、2017年の分類では300以上のPID が9グループに分けられて整理されました。この傾向は続いており、今回のPID 分類では400を超える疾患数になると予想されています。一方、重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency; SCID) を対象として新生児スクリーニングが欧米で広く始まっています。SCID は重症感染症罹患前の早期に診断すれば治癒が見込まれる疾患ですし、未診断SCID への生ワクチンの投与の問題もあり、わが国でも早急なスクリーニングの全国的普及が望まれます。治療面でも成果が見られます。まず、血液幹細胞移植の関連技術が改良され、様々なPID の予後が改善しました。また、遺伝子治療がadenosine

deaminase (ADA)欠損症、X-連鎖SCID (X-SCID) を対象として臨床応用され、Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) や慢性肉芽腫症などへと適用が拡大してきています。X-SCIDやWASにおける重大副作用が発生し、一時は遺伝子治療の実施が中断されました。しかし、ベクターの改善などによる安全性の強化によって治療が再開され、良い成績が報告されています。また、より生理的である修復遺伝子治療への期待が高まっており、将来的には遺伝子変異を同定し、変異を修復する遺伝子治療が血液幹細胞移植に先んじて適用となる時代が来るかもしれません。また、修復遺伝子治療の応用としてiPS細胞を用いた再生医療にも期待は高まっています。

しかし、課題も残っています。PID のグループの中に、免疫調整障害と自己炎症症候群というグループが加わりました。易感染性や発がんのリスクだけでなく、自己免疫や自己炎症といった病態 (特に年少者)もPID の表現系だという意識変革が必要です。遺伝子の変異の性状で従来とは異なる非典型例のPID も報告され、臨床像の見直しも重要です。また、網羅的遺伝子解析でも病因変異が検出できない場合の対策、検出したバリエーションの意味づけも課題です。さらに、一部のPID 発症機序においては複数の遺伝子、エピジェネティックに関わる環境の関与の解明が課題です。例えば、単純なメンデル遺伝性疾患と思われていた家族性地中海熱では、遺伝子解析だけでは混乱を招く場合があります。本疾患は多因子遺伝の疾患と単一遺伝子の疾患が混在しているためかもしれません。治療の面の課題としてPID には造血系だけの

異常にとどまらない疾患もあり、それらの疾患に対しては造血系だけを標的とした造血幹細胞移植や現状の遺伝子治療では治癒は困難で、それぞれの疾患病態に即した治療戦略が必要です。また、体細胞だけを標的とした遺伝子治療では、個人が治癒しても病因となる変異は子へ伝わります。これらの問題の解決には周産期での診断・治療や生殖細胞系への介入などの展開が必要であり、科学技術の発展のみならず生命倫理の観点から一般社会からの容認が必要で、時間を要すると思われま

す。それにしても、PIDの鑑別診断における近年の技術革新のスピードと診断法の変化に驚きと一抹の不安を覚えます。近い将来には根本の病因（遺伝子異常）を検出し、その遺伝子異常を修復する治療で患者さんは治癒が見込まれるという一連の

診療が予想されます。診断は診断専門施設に依頼し、AIを用いた臨床像の列記情報による鑑別診断と網羅的に次世代遺伝子解析で診断する。そして、治療は治療専門施設へ患者さんを移送し、変異に即した修復遺伝子治療を実施する。鑑別診断の知的作業から医師は解放（放逐？）され、医師としての主な仕事は患者さんから情報を引き出してデータやサンプルを提供し、結果を説明することになるのでしょうか。複雑な病態が病因と症状の間に存在していますが、診断と治療が完璧であればその病態を解析する意欲も薄れます。これらのことはPIDの診療に限りません。老婆心ながら、探求心、好奇心が薄れ、深く考える習慣を持たない小児科医が蔓延してくるのでしょうか。臨床の醍醐味が薄れ、臨床から基礎へのフィードバックが少なくなる、そんな近未来を危惧しています。

\* \* \*