

2. ニューロパチー診療の進歩—核酸医薬を中心に—

信州大学脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, 信州大学バイオメディカル研究所 関島 良樹

ニューロパチーはcommonな神経疾患であり, 本邦における有病率は糖尿病性が400万人, アルコール性が150万人, 抗がん剤などによる薬剤性が60万人, 手根管症候群が300万人と推計されている. アミロイドーシスによるニューロパチーは比較的希な病態と考えられていたが, 近年核酸医薬などの画期的な治療の出現により注目を集めている. また, 野生型ATTRアミロイドーシスが高齢者の手根管症候群の主要な原因であることも明らかになっている.

ATTRアミロイドーシスは, トランスサイレチン(TTR)を前駆タンパクとするアミロイドーシスで, 遺伝性(ATTRv)と野生型(ATTRwt)に分類される. ATTRvアミロイドーシスは, TTR遺伝子変異に起因する常染色体顕性遺伝疾患で, 本邦の患者数は1,000名程度と推測される. 本症に対する疾患修飾療法としては1990年代から肝移植が実施され患者予後が劇的に改善したが, 侵襲性などの問題があった. 2000年代に入りTTR四量体の不安定化が本症の原因であることが明

らかになり, 四量体安定化薬であるタファミジスの有効性が証明され, 2013年に本邦で認可された. 続いてTTR mRNAを標的とした低分子干渉RNA (siRNA) 製剤であるパチシランが開発され, 本剤が血中TTR濃度を約80%低下させ, 末梢神経障害の進行を停止させることが示された. パチシランは世界初のsiRNA治療薬として2019年に本邦で認可された. さらに, 2022年には第2世代のsiRNA製剤であるプトリシランの有効性が証明され認可された. 現在, CRISPR-Cas9システムを利用した*in vivo*ゲノム編集薬であるNTLA-2001の治験も進行中である.

ATTRwtアミロイドーシスは高齢者のcommon diseaseであり, 近年診断例が急増している. 本症の初発症状としては手根管症候群が最多であり, 手根管症候群の約3割がATTRwtアミロイドーシスであることが明らかになっている. 今後は手根管症候群の段階で本症を診断し, 早期治療介入につなげることが重要である.

3. 日常診療における低ナトリウム血症

名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学 有馬 寛

低ナトリウム血症は血清ナトリウム濃度が135 mEq/l未満と定義され, 最も頻度の高い電解質異常である. また, 血清ナトリウム濃度が120 mEq/l未満の場合は脳浮腫や脳ヘルニアから死に至ることもあるため重症と判断され, 入院下で血清ナトリウム濃度の速やかな補正を要する. 一方, 血清ナトリウム濃度の過度の補正は浸透圧性脱髄症候群 (osmotic demyelination syndrome :

ODS) の発症に繋がり得る. ODSは意識障害や四肢麻痺など重篤で不可逆な症状を呈し, ひとたび発症すると有効な治療法は存在しない. そのため, 重症低ナトリウム血症における血清ナトリウム濃度の補正は24時間で10 mEq/l以下, 48時間で18 mEq/l以下とすることが推奨されている.

低ナトリウム血症は1) 体液量増加, 2) 体液

量正常，3)体液量減少の病態に分類される。そして病態により治療法も異なる。1)に関しては浮腫などの存在からその判断は比較的容易であるが，2)と3)の鑑別はしばしば困難であり，その際には3)の治療に用いる生理食塩水をまずは投与して反応を見ることもある。

Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)は，低ナトリウム血症にも関わらず抗利尿ホルモンであるバソプレシンの分泌が抑制されない病態であり，体液量が正常の低ナトリウム血症に分類される。近年，

バソプレシンのV2レセプターのアンタゴニストであるトルバプタンがSIADHの治療薬として本邦でも承認された。がん患者がSIADHを合併する際には，化学療法に伴う補液により低ナトリウム血症がさらに悪化することがしばしばあるが，トルバプタンを使用できるようになり，がん治療においても低ナトリウム血症を回避できる機会が増えた。ただし，トルバプタンを使用する際にもODSが発症しないように十分に留意する必要がある。

4. 関節リウマチの最新の治療

京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 森信 暁雄

関節リウマチは自己免疫を背景に多関節炎を呈し関節破壊と機能障害をきたす疾患である。発症早期からの抗リウマチ薬 (DMARDs) 治療開始により関節破壊を抑えられることが証明され，早期診断と早期治療の重要性が認識されている。

治療開始に当たっては，医師と患者の両者で意思決定することが重要であり，目標を設定して治療を開始する。治療目標は臨床的寛解が基本であり，定期的に疾患活動性を評価する。目標達成のためにはDMARDsを変更するなど治療法を再考する。

治療の基本はDMARDsである。特にメトトレキサート (MTX)，生物学的製剤 (bDMARDs)，JAK阻害薬は臨床試験のエビデンスが豊富である。DMARDs療法の基本は，MTXを開始し，治療目標に到達しない場合はbDMARDsやJAK阻害薬を使用し，効果が得られた場合はそのDMARDsを継続する，というものである。現在は作用機序の異なるDMARDsが使用可能な状況

にあるため，治療選択肢は広がってきている。ただし，bDMARDsやJAK阻害薬の選択基準に関するエビデンスは少なく，今後の課題である。寛解が得られたのちはDMARDsの減量や投与間隔延長などを考慮する。

現在では7割の患者で寛解ないし低疾患活動性に到達している。残りの患者は，複数のDMARDs治療に抵抗性である，合併症や副作用のためにDMARDsが十分に使えない，自覚症状が改善しない，などの理由で治療目標に達していない。臨床的に重要な課題であり，今後検討されなければならない。また，寛解に至った患者でも現時点では治療薬の完全な中止，すなわち治癒は難しい。

本講演では，治療薬の変遷の概略を解説し，各DMARDsの作用機序や特徴，使用上の注意を概説する。さらに，合併症，高齢者，治療困難関節リウマチなど最近の臨床上的の問題点につき最新の知見を紹介する。