

1. 副腎疾患の最前線

大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座 柴田 洋孝

原発性アルドステロン症は副腎皮質病変から自律的にアルドステロン過剰分泌を呈する疾患で、高血圧、高アルドステロン血症、低レニン血症を目安に診断される。内分泌性高血圧の中で最も多く、同程度の血圧値の本態性高血圧患者と比べて脳卒中や心血管疾患の罹患率が高い。片側病変に対しては腹腔鏡下片側副腎摘出術の適応が推奨され、両側病変、手術希望がない症例、手術不能な症例ではMR拮抗薬を中心とする薬物治療が推奨される。

クッシング症候群は慢性的にコルチゾールが自律的に過剰分泌を呈する疾患で、皮膚の菲薄化などの特徴的な身体所見(クッシング徴候)で疑い、24時間尿中遊離コルチゾール高値、夜間血清コルチゾール高値、デキサメタゾン1mg抑制試験(一晩法)により診断される。血漿ACTH値よりACTH非依存性であれば副腎病変、ACTH依存性であればACTH産生下垂体腫瘍によるクッ

シング病か異所性ACTH症候群の鑑別を行い、原則として外科手術による腫瘍摘出術が推奨される。しかし、全身状態不良や手術不能例ではコルチゾール合成阻害薬を用いた高コルチゾール血症の軽減により重篤な感染症や血栓症の治療を行う。

褐色細胞腫・パラガングリオーマは副腎髄質または副腎外に発生するカテコラミン産生腫瘍であり、カテコラミン過剰症状や副腎・副腎外偶発腫瘍などを疑い、随時尿、24時間蓄尿および血漿メタネフリン分画の測定により診断される。CTや¹²³I-MIBGシンチグラフィ、FDG-PETにより原発巣や転移巣の検出を行う。周術期には、 α 1遮断薬の投与と循環血液量を十分に補充して、腫瘍摘出術を検討するが、手術不能例で高カテコラミン血症がコントロールできない症例ではチロシン水酸化酵素阻害薬メチロシンなども有効である。

2. 左室駆出率の保たれた心不全の病態と治療：最近の進歩

奈良県立医科大学循環器内科学講座 彦惣 俊吾

心不全は高齢化に伴い近年増加傾向であり、その適切な診療は喫緊の課題である。心不全は心臓の収縮機能の指標である左室駆出率を元に分類されるが、近年、主に心臓の拡張機能異常を主因とすると考えられる、左室駆出率が保たれた心不全(Heart Failure with preserved Ejec-

tion Fraction: HFpEF) が特に増加している。しかし、その病態は複雑で不明な点が多く、効果の証明された標準的治療は限られている。

拡張機能障害の原因としては、心筋細胞肥大、心筋線維化、微小循環障害などが考えられており、さらにその上流に加齢、肥満、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病などに伴う慢性炎症の関与が想定されている。また拡張機能障害に加えて、

各演者の略歴は145~150頁に記載

心房細動や心拍数上昇反応異常などの心血管系の異常や、貧血、腎機能低下、フレイル、サルコペニアなどの全身性の異常も関与しており、病態は複雑かつ多様性に富んでいる。それを反映して診断も困難であり、診断のためのスコアリングシステムが開発されている。治療に関しては、有効な内科的薬物治療は長らく不明であったが、近年、SGLT2阻害薬や非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の有効性が大規模臨床試験で示され、標準的治療の幅が広がっている。しかし病態の複雑さや多様性から、全

てのHFpEF患者を対象とした画一的な治療は効果が限定的であり、病態に基づく患者の層別化とそれに応じた特異的治療が必要であると考えられている。これまでに、性別、肥満の有無、左室駆出率などによる患者層別化と、治療薬の有効性の違いが検討されているが十分とは言いがたく、今後更なる検討が望まれており、複数の因子を用いたクラスタリングによるフェノタイプングも試みられている。本講演では、HFpEFの病態、診断、治療の現況、最近の進歩と今後の展望について解説したい。

3. 筋ジストロフィー治療の最前線

山口大学大学院医学系研究科臨床神経学 中森 雅之

筋ジストロフィーは、進行性の筋力低下と筋萎縮を特徴とし、多くは遺伝子変異に起因する難治性疾患群である。近年、基礎研究から臨床応用に至るまで飛躍的な進展がみられ、治療開発は新たな転換期を迎えている。

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) においては、核酸医薬を用いたエクソスキッピング療法が先行し、わが国においても承認薬が登場したほか、新規薬剤の治験が次々と進められている。加えて、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いた遺伝子補充療法は欧米を中心に臨床試験が進展し、日本においても適応拡大が期待されている。

一方、筋強直性ジストロフィー (DM1)、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD)、福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) など多様な病型に対しても、それぞれの分子病態に即した新規治療の開発が進められている。とりわけDM1では、リピートRNAを標的とする核酸医薬や

低分子化合物の治験が進行中であり、さらに植物由来蛋白を基盤とした人工RNA結合蛋白の開発も前臨床段階で有望な成果を示している。FSHDにおいては、病態の根幹をなすDUX4発現の抑制を目指す治療戦略が国際的に模索されている。FCMDに対しても、核酸医薬によるエクソスキッピング治療の臨床試験がわが国で開始されている。

また、臨床研究を支える基盤整備も急速に進展している。疾患特異的バイオマーカーの確立や自然歴研究の充実、治療効果を適切に評価するための土台となりつつある。さらに国際的レジストリの構築や多施設共同研究の推進によって、希少疾患研究に不可欠な症例集積と臨床試験実施が加速している。

このように、筋ジストロフィー治療は、分子標的治療の革新と臨床試験を支える連携体制の整備により、かつてない速度で実用化へと近づきつつある。