

## 糖尿病性神経障害の病態と治療における最近の進歩

朝 日 寿 実

富山医科薬科大学内科学第1教室

### はじめに

糖尿病性神経障害は、網膜症、腎症と比較して、より早期に出現し、合併頻度も高くかつ多彩な症状を呈し、神経障害の進行は日常生活を著しく障害する。したがって、糖尿病性神経障害の病態の解明と実地臨床上の有効な治療に対する期待は大きい。本稿では糖尿病性神経症の成因、分類、治療に関して述べるとともに、近年注目されている糖尿病患者の自律神経障害に基づく突然死、あるいは呼吸・心停止に関して我々の成績も交え概説したい。

### 成 因

糖尿病性神経障害の発症成因には種々の仮説が唱えられているが、現時点では代謝障害説・血管障害説が有力である。

体内のグルコースは主に解糖系で代謝を受けるが、一部はアルドース還元酵素 (AR) によってソルビトールに代謝され、続いて脱水素されてフルクトースが生成される (ポリオール代謝経路)。この AR 活性は血糖が正常域にある場合は極めて低いが、血糖値の上昇に伴い急速に亢進する。したがって、糖尿病の高血糖下では AR の局在部位であるシュワン細胞でのソルビトール産生が亢進し、かつソルビトールが細胞膜を通過しないことから、細胞内にソルビトールが蓄積する。

その結果、細胞内の浸透圧上昇、水分流入、浮腫、アノキシアが起こり、細胞機能が障害され、脱髄という組織変化につながると考えられる<sup>1)</sup>。AR は末梢神経のみならず、網膜、水晶体、腎などの組織にも存在が証明されている。

糖尿病性神経障害においては以上のようなポリオール代謝の亢進ばかりでなく神経におけるミオイノシトール含量の低下が存在する。神経ミオイノシトール含量は、①細胞内への取り込みステップでのグルコースとの競合的阻害、② $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase 活性の低下、③ポリオール代謝の活性の亢進によって図1に示す機序を介して低下することが提唱された<sup>2)</sup>。このミオイノシトールの低下に伴い、細胞膜のフォスフォイノシチッドの合成・代謝が障害され、逐次 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase の活性低下、神経インパルスの不完全な伝達、神経伝導速度の遅延をきたすと考えられている。

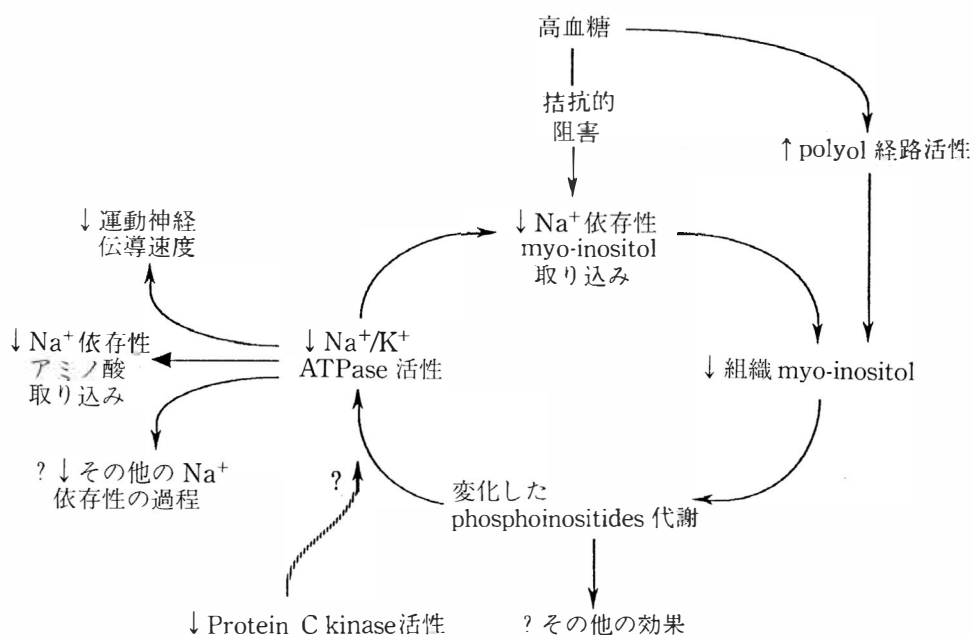


図1 糖尿病性神経障害の成立メカニズム—polyol 代謝, myo-inositol 代謝および $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase の相互関与からみた仮説—  
(Greene D. A., Lattimer S. A. 1987 を一部改変)

一方、神経組織の血流の低下、血液成分の異常および神経鞘内微小血管内皮の異常に基づく血管透過性の亢進などの血管性因子の障害の関与の重要性も報告されている。この代謝障害説、血管障害説の二説は実験的および臨床的に広範な成績に基づいて立てられた仮説であるが、実際はこれらの二つの要因が互いに関連しあって病態を形成していると考えられる。

## 分 類

表1に Joslin Clinic の Locke らが提唱した解剖学的立場からの分類を示す<sup>3)</sup>。この分類に沿って、この病態の特徴を述べる。

### 1) 根神経症 (Radiculopathy)

原因として神経根栄養血管の虚血性閉塞が考えられており、臨床症状として胸・腹部の脊髄後根に支配される皮膚支配領域の疼痛、知覚消失あるいは知覚過敏が認められる。末梢神経障害の中では頻度は稀であるが、予後は良好で通常数カ月から1年以内に回復する。

### 2) 単神経症 (Mononeuropathy)

原因として細小血管の微小血栓が考えられており、単一の脊髄神経や脳神経が障害され、その支配領域の疼痛や知覚障害が生ずる。単一の神経が複数障害され、mononeuropathy multiplex (多発性単神経症) となることもある。障害を受ける神経としては、

尺骨、正中、腓骨神経が多く、また、脳神経の中ではⅢ、Ⅵ、Ⅶ神経が多い。

### 3) 多発神経症 (Polyneuropathy)

糖尿病性神経障害の中で最も頻度の高いもので、glove-and-stockings type の知覚鈍麻やしびれをきたす。通常、下肢の方が早期に障害される。このしびれは特に夜間に増強するのが特徴的で、不眠やうつ状態を伴うこともしばしばである。

### 4) 糖尿病性筋萎縮症 (Diabetic amyotrophy)

原因は不明であるが、殿筋、腰筋などの骨盤周囲筋や大腿四頭筋などの近位筋の萎縮、筋力低下を生じ、ときに疼痛を伴うことがある。この筋萎縮症はコントロール不良の中老年者に多く、重症例では座位からの起立が困難になる。

### 5) 自律神経障害 (Autonomic neuropathy)

心血管系、消化器系、泌尿・生殖器系を中心として種々の障害が認められる。特に発症頻度の高い症状として、起立性低血圧、発汗異常、インポテンツ、弛緩性膀胱、下痢などがある。また、生命予後にかかわる障害として心・呼吸停止があるが、これに関しては後述する。

## 治 療

現在糖尿病性神経症に対して種々の治療法が試みられている (表2)。

### 1) 血糖コントロール

表1 糖尿病性神経障害の分類

Diabetic Neuropathy	Affected Structure	Probable Etiology	Signs and Symptoms
Radiculopathy	Nerve root	Vascular	Pain and sensory loss in distribution of a dermatome
Mononeuropathy	Mixed spinal or cranial nerve	Vascular	Pain, weakness, reflex change, sensory loss in distribution of mixed spinal or cranial nerve
Polyneuropathy	Nerve terminals	Metabolic (sorbitol)	Glove-and-stockings sensory loss, mild peripheral weakness, absent reflexes
Diabetic amyotrophy	Nerve terminal? Muscle?	Unknown	Anterior thigh pain, weakness of pelvic girdle muscles, muscle atrophy, cachexia
Autonomic neuropathy	Sympathetic ganglion	Unknown	Postural hypotension, anhidrosis, impotence, gastropathy, diarrhea, vesical atony, gustatory sweating, cardiorespiratory arrest

(Kozak G. P.:1982 より引用)

糖尿病性神経障害に限らず、合併症の全てに通じることであるが、治療の基本は良好な血糖コントロールを維持することである。しかしごく一部の症例では、インスリン治療開始後に四肢の疼痛が増悪することがある。これは post treatment neuropathy と呼ばれている。この発症機序としては、急速な血糖是正による細胞内外の浸透圧差が考えられているが、これは一過性で、経過と共に徐々に軽快する。

## 2) 糖尿病性神経障害の薬物療法の現状

鎮痛剤としては、一般的にサリチル酸製剤、非ステロイド消炎剤が用いられる。また、種々の鎮痛剤で効果が認められない場合には、抗けいれん剤の投与を行う場合もある。さらに痛みによる不眠でうつ状態を伴った場合には三環系抗うつ剤を併用することもあるが効果は一定していない。その他、ビタミン剤（特に B<sub>1</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub> 製剤）の投与も試みられているが、確実な効果は得られないのが現状である。したがって、漫然と投与することは慎むべきである。

## 3) 最近話題の新しい治療薬（アルドース還元酵素（AR）阻害剤について）

糖尿病性神経障害の新しい治療薬として、AR 阻害剤が動物実験のみならず臨床的試験からも有効性が確認され、昨年5月市販された。この薬剤は、前述したポリオール代謝経路の最初のステップの律速酵素である AR の活性を阻害することによりソルビ

トールの細胞内蓄積を抑制する。さらに AR 阻害剤は、臨床的には糖尿病患者で赤血球内ソルビトール蓄積を有意に抑制するとともに、糖尿病ラットにおける坐骨神経内ミオイノシトール含量・Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase 活性の低下を改善することも認められている。

この AR 阻害剤の投与に際しての留意点としては①糖尿病の罹病期間が比較的短く、症状が初期から中等症の症例には有効例が多いが、神経組織の障害が不可逆的段階まで進行しているような重篤な症例には効果はほとんど期待できない②通常の糖尿病治療を行った上でなお HbA<sub>1c</sub> 値が7.5%以上のコントロール不良例に対して投与を考慮する③しかし、無効例もあり、いたずらに漫然と投与するのではなく、3ヶ月間の投与で臨床症状の改善が認められない場合には他の治療法に切り替えることが望ましい、などが挙げられる。

現在、わが国で開発された AR 阻害剤はエパルレストタットのみであるが、その他臨床試験が進行の AR 阻害剤は4種類あり、今後の臨床応用に期待がもたれるところである。

また、現時点ではエパルレストタットの適応は糖尿病性神経障害に限られているが、堀田らは軽～中等度の糖尿病性網膜症に対しても蛍光眼底造影の改善を認めたと報告しており、今後、糖尿病性神経障害のみならず糖尿病性合併症の予防・治療に大きな成果をもたらすことが推測される。

その他、prostaglandin E<sub>1</sub>(PGE<sub>1</sub>)製剤、ganglioside 製剤の有効性も報告されている。さらに、有痛性の神経障害に対しては最近では抗不整脈剤である mexitiletine の有効性も報告されているが、副作用として特に心臓の伝導障害に注意すべきである。

## 糖尿病患者における突然死

### —換気応答異常と睡眠時無呼吸症候群について—

近年、糖尿病性自律神経障害に基

表2 糖尿病性神経障害の治療

- A. 血糖コントロールと糖尿病代謝異常の是正
- B. 薬物療法
  - 1. 消炎鎮痛剤
  - 2. 鎮静剤
  - 抗けいれん剤：diphenylhydantoin (phenytoin), carbamazepin
  - 4. 抗うつ剤：amitriptyline HCl, imipramine HCl
  - 5. 血管拡張剤：prostaglandin E<sub>1</sub>
  - 6. 抗血小板剤
  - 7. 抗凝固剤
  - 8. ビタミン剤（B<sub>1</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>）
  - 9. Aldose reductase 阻害剤（ARI）
  - 10. 漢方薬：八味地黄丸、牛車腎気丸、桂枝加朮附湯
  - 11. 抗不整脈剤：mexitiletine
  - 12. その他：ganglioside, myo-inositol
- C. 理学療法
- D. 心理療法

づく突然死あるいは呼吸・心停止を生じることが報告されている。我々は呼吸停止による突然死を来した症例<sup>4)</sup>を経験したことより、多数の糖尿病患者を対象として換気応答能を検討した。その結果、1) 低酸素換気抑制 (HD), すなわち低酸素下で増加すべき換気量が逆に低下する現象が潜在的に多数存在すること, 2) 罹病期間や血糖コントロール状態からはその異常は推測しえないこと, 3) 従来の自律神経機能検査でこのような換気応答異常を予測することは困難であること, 4) HD の発症機序として、末梢化学受容器 (頸動脈小体) 自体の機能障害、あるいは舌咽神経よりなる求心路の障害が考えられることを明らかにした<sup>5)</sup>。さらに、突然死の可能性を有する疾患の一つである睡眠時無呼吸症候群が HD 症例で高率に認められることも明らかにしている<sup>6)</sup>。

糖尿病患者の突然死に関して、我々は呼吸停止が死因となる自律神経障害例について研究を進めてきた。他方、心停止が死因となり得る場合、すなわち、致死的な不整脈や QT 延長に起因した突然死も指摘されている。今後、呼吸停止、心停止の両側面から自律神経障害に基づく突然死をとらえ、かつその high risk 患者をより早期にしかも正確に同定する必要があると考えられる。

### ま と め

糖尿病性神経障害の病態と治療における最近の進歩を概説した。現時点では AR 阻害剤が最も有力な

治療薬といえるが、今後、病態の多様性も明らかにされるとともにさらに確実な効果を期待できる予防・治療薬の開発が望まれる。

### 文 献

- 1) Gabbay K. H. : The sorbitol pathway and the complications of diabetes. *N. Engl. J. Med.* **288** : 831—836, 1973.
- 2) Greene D. A. and Lattimer S. A. : Altered myo-inositol metabolism in diabetic nerve. In *Diabetic Neuropathy* (Dyck P. J. et al. eds.) : 289—298. W. B. Sanders Co., Philadelphia, 1987.
- 3) Kozak G. P. : Diabetic neuropathy. In *Clinical Diabetes Mellitus* : 288—301. W. B. Sanders Co., Philadelphia, 1982.
- 4) 朝日寿実, 大角誠治, 沢 丞ほか : 著明な自律神経障害を伴い、心・呼吸停止発作を反復したインスリン依存型糖尿病の 1 例. *糖尿病* **32** : 391—398, 1989.
- 5) 朝日寿実, 大角誠治, 沢 丞ほか : 糖尿病患者における低酸素および高炭酸ガス負荷に対する換気応答能の評価. *糖尿病* **34** : 227—236, 1991.
- 6) 朝日寿実, 岡部源一, 平井康子ほか : 糖尿病患者における睡眠時無呼吸症候群 — 換気応答異常との関連について —. *糖尿病性合併症* **5** : 341—346, 1992.