教育講演

3. 糖尿病性末梢神経障害の病態と治療

神田 隆

Key words : 糖尿病性末梢神経障害, ポリオール代謝, 自己免疫, 有痛性ニューロパチー

説する.

はじめに

糖尿病は先進諸国で最も頻度の高い末梢神経障害の原因疾患である. NIDDM (noninsulin-dependent diabetes mellitus) の診断時にはすでに 8% 強, 10 年後には 40% を超える患者が末梢神経障害を有するとの報告¹⁾があり, 糖尿病患者の QOL (quality of life) のみならず生命予後を考える上で, 末梢神経障害は無視できない地位を占める. 本邦で平成 19 年に施行された国民健康・栄養調査では, 「糖尿病が強く疑われる人」(ヘモグロビン A1c が旧基準値で 6.1% 以上または糖尿病治療中) は 890 万人, 「糖尿病の可能性を否定できない人」(同 5.6% 以上) を加えると 2,210 万人と推定されており, 日常臨床での糖尿病性末梢神経障害は今後ますます重要性を増していくものと思われる. 本稿では, 糖尿病性末梢神経障害の分類・病理と成因に関する最近の考え方を述べ, 続いて, 病態または現在起こっている症状に即した治療へのアプローチについて概

1. 糖尿病性末梢神経障害の病型

糖尿病性末梢神経障害の臨床病型分類は多数提案されているがいずれも一長一短があり, すべての病態を過不足なく説明できるものはない. 現在最も汎用されており, 筆者も妥当であると考える Thomas によるシンプルな分類法²⁾を表 1 に示す. 現在, 糖尿病性末梢神経障害の病因として①代謝障害説, ②血管障害説の二大原因の他, 第 3 の要因として③自己免疫の関与が指摘されており, それぞれの臨床病型はこの 3 つの病因と密接に関連している. 表 1 の分類にある左右対称性ポリニューロパチーでは主に①代謝障害が, 局所あるいは多巣性ニューロパチーでは②血管障害に加えて一部の症例で③自己免疫の要素が関与する, と一般的に考えられている. 実際の臨床現場では, 左右対称性ポリニューロパチーに局所あるいは多巣性ニューロパチーの要素が加わった混合型にも高頻度に遭遇する.

山口大学大学院医学系研究科システム統御医学系専攻 脳・神経病態制御医学領域 神経内科学分野
109th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational lecture : 3. Diabetic neuropathy : Pathomechanism and treatment.

Takashi Kanda : Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Japan.

本講演は, 平成 24 年 4 月 13 日 (金) 京都市・みやこめっせにて行われた.

表 1. 糖尿病性末梢神経障害の分類²⁾

-
- 左右対称性ポリニューロパチー
 - Sensory or sensorimotor polyneuropathy
 - Autonomic neuropathy
 - Symmetric proximal lower limb motor neuropathy
 - 局所性あるいは多巣性ニューロパチー
 - Cranial neuropathy
 - Trunk and limb mononeuropathy
 - Asymmetric lower limb motor neuropathy
 - 混合型
-

2. 糖尿病性末梢神経障害の成因

1) 左右対称性ニューロパチー

最も患者数が多いのは左右対称性・緩徐進行性で感覚障害優位のsensory or sensorimotor polyneuropathyである。この病型の原因としては、高血糖に起因する様々な代謝異常の関与が考えられており、現在想定されている代表的な原因仮説として(i)ポリオール代謝活性の亢進、(ii)プロテインキナーゼC (PKC) 活性の異常、(iii)非酵素性糖化反応の亢進、(iv)酸化ストレスの亢進、の4つのメカニズムが挙げられる。(ii)(iii)(iv)はいずれも(i)の下流に位置づけられ、ポリオール代謝の律速酵素であるアルドース還元酵素(aldose reductase: AR)を阻害するAR阻害薬は(ii)(iii)(iv)のすべてを是正することが報告されている。従って、原因療法としてAR阻害薬は理にかなったものであると言えることができる(治療の項で後述)。最近筆者らの教室ではヒト末梢神経神経内膜内微小血管由来内皮細胞と血管周細胞(ペリサイト)の不死化細胞株樹立に成功し、上記(iii)の産物であるAGEs(advanced glycation endproducts)の末梢神経微小血管系への効果を*in vitro*で解析した³⁾。この結果、AGEsは内皮細胞からのTGFβ(transforming growth factor β)とVEGF(vascular endothelial growth factor)放出を、ペリサイトからのVEGF放出をそれぞれ促進させ、TGFβはペリサイトに

作用して基底膜肥厚・増生を惹起し、VEGFは内皮細胞のタイトジャンクションを破壊して内皮細胞の過形成を促すことが明らかになった。糖尿病性末梢神経障害患者の神経内膜内小血管でみられる基底膜肥厚は虚血につながる重要な形態学的変化であり、ここでのAGEsの関与を初めて証明できた研究である。

2) 局所性あるいは多巣性ニューロパチー

糖尿病性末梢神経障害のもう一つの重要な病型である局所性あるいは多巣性ニューロパチーは、末梢神経栄養動脈の閉塞→虚血による末梢神経の梗塞が主因と考えられている。この虚血所見を直接的に呈示した論文は少ないが、Asburyらは、死亡1カ月前に糖尿病性動眼神経単麻痺をきたした剖検例で、海綿静脈洞内を走行する動眼神経中央部の虚血所見を証明した⁴⁾。虚血は局所性・多巣性ニューロパチーにとどまらず、左右対称性のsensory or sensorimotor polyneuropathyでも重要な病的機序であることがDyckら⁵⁾による剖検例の詳細な検討で示されており、末梢神経系の虚血に対する対策は、今後の糖尿病性末梢神経障害治療の大きな柱になるものと思われる。

この病型でもうひとつ見逃せないのが免疫系の関与であり、最もよく調べられている病型が糖尿病性筋萎縮症、またの名をdiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy (DLRPN)とよぶ一群である。やせ型の高齢者2型糖尿病患者に好発し、急性または亜急性に一侧大腿～腰部部

図 1. 左大腿部の痛みと筋力低下で発症した 50 歳代女性DLRPN症例，発症 2 週間後の腰椎MRI T1 強調ガドリニウム造影画像．左L3 神経根の造影が観察される（矢印）．

の痛みと筋力低下，引き続く筋萎縮で発症する．背景として左右対称性の感覚運動性ポリニューロパチーを伴っていることが多いが，筋力低下部位の感覚低下は目立たない．体重減少や自律神経障害を高率に合併し，発症時は片側性であっても両側に病変が拡大することが多い．脳脊髄液蛋白は増加し，造影MRI(magnetic resonance imaging)で障害高位に相当する神経根の造影効果がしばしば観察される（図 1）．免疫機序による神経内の微小血管炎が末梢神経栄養動脈の閉塞→虚血の原因として想定されている⁶⁾．

3. 糖尿病性末梢神経障害の病理

上述の 2 つの病的過程を反映し，かつ各症例の臨床症状とも一定の関連性をもつ病理所見が観察される．現在，腓腹神経生検は鑑別診断の一環として行われることがほとんどで，糖尿病性末梢神経障害そのものの検索目的にルチーンに行われる検査ではないが，本症の成立機序や治療方針に有用な示唆を与える所見が蓄積されている．

1) 有髄線維の減少

多くの末梢神経障害と同様，大径有髄線維の脱落がみられるが，小径有髄線維も同程度に脱落する例がしばしばみられるのが特徴のひとつである⁷⁾（図 2）．時には小径有髄線維優位に減少している症例も認められる．小径有髄線維は温痛覚を伝導するので，小径有髄線維の低下は後述のpainful diabetic neuropathyの発症と大きな関連があると考えてよい．緩徐進行性の経過を反映し，現在進行中の軸索変性を反映する所見（ミエリン球など）には乏しい．脱髄を示唆する髄鞘の菲薄な有髄線維が散見されるのも特徴の一つである（図 2）．

2) 無髄線維の減少

無髄線維の脱落も糖尿病性末梢神経障害の大きな特色のひとつであり，無髄線維の減少は有髄線維密度の低下とほぼ並行する⁷⁾．腓腹神経内無髄線維は約 3 割が交感神経の節後線維，残りが痛みを伝導するC線維と考えられており，前者の減少は糖尿病性自律神経ニューロパチーと，後者は小径有髄線維の減少と同じくpainful diabetic neuropathyと関連する重要な病理所見であ

図 2. 70 歳代, 30 年の罹患歴のある糖尿病性ニューロパチー. 神経内膜内小血管の基底膜部分の著明な肥厚が観察される (矢印). 有髄線維は大径線維, 小径線維共に減少し, 脱髄を示唆する髄鞘の菲薄な線維 (矢頭) が散見される. エポン包埋切片トルイジンブルー染色. bar=10 μ m.

図 3. 同患者の腓腹神経内肥厚小血管の電顕像. 何重にも重複した基底膜が血管を取り囲んでいる像が観察される. bar=5 μ m. (文献 7 より引用)

る.

3) 血管系の変化

神経内膜内微小血管は血液神経関門 (blood-nerve barrier : BNB) の局在する部位であるが, その周囲を取り巻く基底膜の肥厚や重複は, 糖尿病性末梢神経障害で見られる重要な病理学的変化であり, 末梢神経実質内の虚血を惹起する可能性のある所見である (図 2, 3). 末梢神経障

図 4. 1 本の有髄線維周囲をもう 1 枚の蛇行・肥厚した基底膜が取り囲んでいる (矢印). 右上に 2 本の正常と思われる無髄軸索 (*) も観察できるが, 軸索を失った Schwann 細胞の突起の集合体 (denervated band, 矢頭) がみられる. bar=2 μ m.

害のない糖尿病患者ではこの基底膜変化は軽微にとどまる⁸⁾. AGEがこの病理学的変化に大きく関わっている可能性は前述した³⁾. この他, Dyckらは1個の毛細血管あたりの内皮細胞核数が糖尿病性末梢神経障害例では有意に多く, また, 神経内膜微小血管のうち内腔が閉塞しているものの割合が, 非糖尿病患者や末梢神経障害のない糖尿病例と比較して有意に多いことを報告している⁹⁾.

4) 基底膜の肥厚

基底膜の肥厚所見は微小血管周囲にとどまらない. 糖尿病性末梢神経障害患者の Schwann 細胞にみられる最も特徴的な変化は基底膜の肥厚と重複である (図 4). 神経周膜細胞を取り囲む基底膜の肥厚もしばしば報告されており¹⁰⁾, 脾移植による糖尿病状態の改善によって肥厚が軽快したとの記載が見られる¹¹⁾.

4. 糖尿病性末梢神経障害の治療

1) 高血糖環境の是正

糖尿病性末梢神経障害の治療の王道は厳格な血糖コントロールである. このことは, 脾移植

後の患者は確実に末梢神経障害が改善するという事実¹²⁾によっても裏付けられる。また、1型糖尿病患者を対象としたDiabetes Control and Complications Trial (DCCT)¹³⁾とそれに引き続くEpidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study¹⁴⁾、2型糖尿病患者を対象としたUK Prospective Diabetes Study (UKPDS)¹⁵⁾等の血糖コントロールと糖尿病合併症に関する大規模臨床試験でも、より早期から厳格な血糖コントロールを行うことがニューロパシーを含む合併症の抑止に有効であることが示されている。しかし、いかに厳格な血糖コントロールを施行しても健常者と同様な24時間血糖プロフィールを得ることは不可能に近く、強化療法群であっても糖尿病性末梢神経障害が徐々に進行することが前述の大規模臨床試験で明らかになっている。また、最近施行された高齢糖尿病患者（平均62歳）を対象に厳格な血糖コントロール下における心血管合併症の経過をみたACCORD(the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) trialは、死亡率の上昇のため研究途中で中止となっている。厳密な血糖コントロールが末梢神経障害の進展阻止に直結するという基本線にゆらぎはないが、次の段階となる、“高血糖によってもたらされる代謝異常に対する治療”もまた、極めて重要であるという所以である。

2) 病態に基づく治療

(1) 高血糖に起因する病態に対して

AR阻害薬は、高血糖に起因する末梢神経障害の原因メカニズムのひとつである (i) ポリオール代謝活性の亢進を是正し、同時にこの下流にある (ii) プロテインキナーゼC (PKC) 活性の異常、(iii) 非酵索性糖化反応の亢進、(iv) 酸化ストレスの亢進、の3つも正常化することが示されている。本邦ではすでにepalrestatエパルレスタットが日常診療の場で広く用いられており、血糖コントロールが良好な症例ほど、エパルレスタットによる末梢神経障害進展抑制効果が大

であることが示されている¹⁶⁾。しかし、国際的にはAR阻害薬の有効性は未だ確立していない。近年行われた軽症～中等症sensorimotor neuropathyに対するranirestatの治験では、運動神経機能に対する有効性は認められたが、神経学的所見や定量的感覚検査を含む感覚神経機能には有意な改善を示すことができなかった¹⁷⁾。AR阻害薬以外では、(ii)に対するPKC β 阻害薬であるruboxistaurin¹⁸⁾、(iii)を抑制するAGE阻害薬であるaminoguanidine¹⁹⁾、(iv)フリーラジカルを介した酸化ストレスを抑制する作用を持つ α -リポ酸、などがヒトへの治験に導入されたが、いずれも大規模試験での有用性を示すには至っていない。

(2) 自己免疫に起因する病態に対して

DLRPN症例の多くは数年のうちに自然軽快するが、重度の麻痺・筋萎縮などを残す例が少なからず存在する。このため、免疫抑制療法の必要性がいくつかの論文で示されており、副腎皮質ステロイド薬^{20, 21)}、IVIg (intravenous immunoglobulin)^{22, 23)}、シクロホスファミド²⁰⁾などの有効性がいずれも小規模臨床例の検討で報告されているが、エビデンスレベルの高いRCT(randomized controlled trial)はまだfull paperとしては出版されていない。上記免疫療法によって疼痛の改善や罹病期間の短縮が期待できることから、疼痛の著しい症例や筋力低下・筋萎縮が急速に進行する症例では積極的な治療介入が望ましいものと思われる。

3) 対症療法

感覚鈍麻、無感覚、あるいは筋力低下といった末梢神経障害に起因する“陰性症状”を改善しうる対症療法は残念ながら存在しない。しかし、しびれ感、痛みで代表される“陽性症状”が顕著でQOLが阻害される場合は積極的な治療が必須である。糖尿病性末梢神経障害の中心病型であるsensory or sensorimotor polyneuropathy患者の中に、四肢末端の痛みを主徴とし日常生活に困難をきたす一群、“painful diabetic neuropathy”が存在することは最近とみに認識される

表 2. painful diabetic neuropathyに対する推奨薬²⁶⁾

レベルA	プレガバリン 300-600 mg/日
レベルB	ガバペンチン 900-3,600 mg/日
	バルプロ酸ナトリウム 500-1,200 mg/日
	ベンラファキシン 75-225 mg/日
	デュロキセチン 60-120 mg/日
	アミトリプチリン 25-100 mg/日
	デキストロメトルフアン 400 mg/日
	硫酸モルヒネ ~ 120 mg/日
	トラマドール 210 mg/日
	オキシコドン 平均 37 mg/日, 最大量 120 mg/日
	カプサイシン 0.075% 1日4回
	二硝酸イソソルビドスプレー
	経皮的電気刺激: 3-4 週間

ようになってきた。適切な投薬加療によって対症療法が奏効する、臨床家として腕の見せ所である。

(1) painful diabetic neuropathyの治療

米国では10年以上経過した2型糖尿病患者の21%にみられるとされ²⁴⁾、英国リバプール在住の555人の糖尿病患者を対象とした2003年の横断研究²⁵⁾では、同症の有病率は16.2%だが4割近くの患者は痛みに対する治療を受けていなかったことが明らかになっている。糖尿病性末梢神経障害では痛覚を伝える小径有髄線維・無髄線維の障害が強く、痛みが中核症状の一つとなるのはある意味では必然とも言える。表2にアメリカ神経学会を含む3学会合同の治療ガイドライン²⁶⁾による推奨治療法を示す。レベルBの中には本邦での未承認薬も多数含まれているが、レベルAの推奨薬であるプレガバリンは神経因性疼痛の中核薬としての地位を日本でも築きつつあり、painful diabetic neuropathyでも広く用いられることが期待される。

(2) しびれ感の治療

持続するしびれ感、ビリビリ感は糖尿病性末梢神経患者のQOLを阻害する重要な症状であるが、痛みと比べると等閑視されており、しびれ感の治療に関するエビデンスレベルの高い研究は皆無に等しい。筆者は上記のpainful diabetic

neuropathyの治療法をほぼ援用して差し支えないと考えているが、中でもプレガバリン、ガバペンチン、カルバマゼピン、アミトリプチリンなどがとくに推奨できる薬剤である。

おわりに

糖尿病性末梢神経障害の症状は軽微なものから足潰瘍・壊疽をきたす重症例までさまざまであり、かつ、患者の訴えも多様である。日本人は我慢強い患者が多く、足のしびれ感や痛みが日常生活を損なうような状況になっていても、“糖尿病のせいだから”“どうせ治らないから”と外来では自ら申告しないケースも多くみられる。“しびれ感”“痛み”などの陽性感覚症状に対する治療は着実に進歩を遂げている。血糖コントロールや病態に即した治療に加えて、末梢神経障害を積極的に見つけ出して治療することが今後更に重要になるものと思われる。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Partanen J, et al: Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 333: 89-94, 1995.

- 2) Thomas PK : Metabolic neuropathy. *J R Coll Physicians Lond* 7 : 154-160, 1973.
- 3) Shimizu F, et al : Advanced glycation end-products induce basement membrane hypertrophy in endoneurial microvessels and disrupt the blood-nerve barrier by stimulating the release of TGF-beta and vascular endothelial growth factor (VEGF) by pericytes. *Diabetologia* 54 : 1517-1526, 2011.
- 4) Asbury AK, et al : Oculomotor palsy in diabetes mellitus : a clinico-pathological study. *Brain* 93 : 555-566, 1970.
- 5) Dyck PJ, et al : The spatial distribution of fiber loss in diabetic polyneuropathy suggests ischemia. *Ann Neurol* 19 : 440-449, 1986.
- 6) Kelkar P, et al : Distinctive pathologic findings in proximal diabetic neuropathy (diabetic amyotrophy). *Neurology* 55 : 83-88, 2000.
- 7) 神田 隆 : 糖尿病性末梢神経障害の病理. *日本臨床* 63 : 482-487, 2005.
- 8) Giannini C, Dyck PJ : Basement membrane reduplication and pericyte degeneration precede development of diabetic polyneuropathy and are associated with its severity. *Ann Neurol* 37 : 498-504, 1995.
- 9) Dyck PJ, et al : Capillary number and percentage closed in human diabetic sural nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82 : 2513-2517, 1985.
- 10) Bradley JL, et al : A comparison of perineurial and vascular basal laminal changes in diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol* 88 : 426-432, 1994.
- 11) Beggs JL, et al : Regression of perineurial cell basement membrane in a human diabetic following isogenic pancreas transplant. *Acta Neuropathol* 79 : 108-112, 1989.
- 12) Navarro X, et al : Long-term effect of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 42 : 727-736, 1997.
- 13) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329 : 977-986, 1993.
- 14) Martin CL, et al : Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 29 : 340-344, 2006.
- 15) Adler AI, et al : UKPDS 59 : hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25 : 894-899, 2002.
- 16) Hotta N, et al : Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy : the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* 29 : 1538-1544, 2006.
- 17) Bril V, et al : Ranirestat for the management of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 32 : 1256-1260, 2009.
- 18) Danis RP, Sheetz MJ : Ruboxistaurin:PKC-beta inhibition for complications of diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 10 : 2913-2925, 2009.
- 19) Goh SY, Cooper ME : Clinical review:the role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 93 : 1143-1152, 2008.
- 20) Bradley WG, et al : Painful lumbosacral plexopathy with elevated erythrocyte sedimentation rate : a treatable inflammatory syndrome. *Ann Neurol* 15 : 457-464, 1984.
- 21) Said G, et al : Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 35 : 559-569, 1994.
- 22) Verma A, Bradley WG : High-dose intravenous immunoglobulin therapy in chronic progressive lumbosacral plexopathy. *Neurology* 44 : 248-250, 1994.
- 23) Krendel DA, et al : Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Arch Neurol* 52 : 1053-1061, 1995.
- 24) Benbow SJ, et al : Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. *QJM* 91 : 733-737, 1998.
- 25) Daousi C, et al : Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community : a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 21 : 976-982, 2004.
- 26) Bril V, et al : Evidence-based guideline : Treatment of painful diabetic neuropathy : report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 76 : 1758-1765, 2011.