

3) 糖尿病性神経障害

新潟大学脳研究所神経内科 田中恵子

Diabetic Neuropathy

Keiko TANAKA

*Department of Neurology,
Brain Research Institute,
Niigata University*

Diabetic neuropathy is a common complication of diabetes and occurs in approximately 50–70% of diabetic patients. The common presentation of diabetic neuropathy is chronic, symmetric distal sensory loss and hyporeflexia, which usually occurs in longstanding forms of either type of diabetes. The pathogenesis is multifactorial, such as changes in polyol pathway flux, oxidative stress, non-enzymatic protein glycation, endothelial dysfunction leading to reduced nerve blood flow and deficits in neurotrophic factors. Examination with magnetic resonance spectroscopy revealed that endoneurial edema initiates deterioration of physiological functions in nerve without clinical symptoms, followed by abnormal findings on neurological examination which meant reversibility of the neuropathy in early stages of the diabetic condition. Drugs that improve the nerve micro environment might be beneficial in the early phase of neuropathy, whereas in the late stage, drugs that enhance nerve regeneration might restore neurological function.

Key words: diabetic neuropathy, autonomic neuropathy, pathogenesis,
pharmacotherapy
糖尿病性神経障害, 自律神経障害, 病因, 治療

はじめに

糖尿病の三大合併症のうち神経障害は最も頻度が高く、早期から末梢神経障害を主体とした多彩な神経症候を合併する。神経障害は主に高血糖に起因する代謝異常性のもので、血管障害を介する虚血性のもので大別される。病期により多岐にわたる複合的要因が関与し、可逆的病態から非可逆的障害に連続性に進行していくと考えられ

る。ここでは、糖尿病に伴う多彩な神経障害を概説し、特に末梢神経障害についてその病因・病型・治療の面から解説する。

I. 中枢神経障害

糖尿病は脳血管障害の危険因子として重要な位置を占め、脳梗塞や脳出血を合併しやすいとされる。また治療経過中に繰り返す低血糖に伴う中枢神経障害も考えられ

Reprint requests to: Keiko TANAKA,
Department of Neurology,
Brain Research Institute,
Niigata University,
Niigata City, 951-8585, JAPAN.

別刷請求先: 〒951-8585 新潟市旭町通1番町
新潟大学脳研究所神経内科 田中恵子

る。高血糖によるケトアシドーシス昏睡や非ケトン性高血糖性昏睡は意識障害の鑑別として重要な病態である。今回は、中枢神経障害については詳細を割愛する。

II. 末梢神経障害

多くの病型が知られ(表1)、糖尿病の50%前後に見られるとされ、電気生理学的診断も加えて患者の全経過を追跡すると、ほぼ100%に見られるともいわれている。以下に各病型について特徴を述べる¹⁾。

1. 慢性多発神経障害型

1) 感覚性運動性ポリニューロパチー

感覚障害は糖尿病性神経障害の症候として最も頻度が高く、特に、経過の長い糖尿病で、緩徐進行性に発現してくる多発ニューロパチーの病型を呈することが多い。通常下肢の症状を呈するが、時に手袋-靴下型の分布を呈することもある。症状は対称性で、緩徐進行性ながら、初期の適切な血糖コントロールで症状が消失することもある。症状はジンジンする異常感や感覚低下が多く、進行すると、下肢遠位部の筋力低下を生じる。時に高度の痛みを伴う。アキレス腱反射は低下し、振動覚の低下が見られる。神経伝導速度は遅延する。初期は神経鞘内浮腫による可逆性の軸索輸送障害が主体で、長期経過で非可逆の神経線維変性・脱落を生じるものと考えられる。

2) 感覚障害優位型ポリニューロパチー

糖尿病では、有髄線維のうちでも小径線維が障害されることが多く、運動神経より感覚神経や自律神経が障害されやすい。感覚障害優位型では、無痛性に下肢潰瘍を形成することがある。また、内臓痛覚の障害により無痛性心筋梗塞が見逃されたり、逆に腰部神経根障害による強い疼痛のため急性腹症と間違われることもある。

3) 自律神経ニューロパチー²⁾

自律神経障害が前景となるが、感覚性・感覚運動性ポリニューロパチーと共存することが多い。自律神経障害は本症の生命予後を規定することがあり、起立性低血圧は失神・脱力を生じるとともに、重篤な不整脈による突然死を来すことがある。また、安静時頻脈も注意を要する病態である。消化管の運動障害による習慣性便秘や糖尿病性下痢もよく見られ、また胃の蠕動不全にもとづく胃内容流出遅延は、血糖コントロールを困難にする一因となる。神経因性膀胱も頻度が高く、排尿筋収縮力低下を初発とし、感覚神経障害のため膀胱充満感に気付かず、尿路感染を繰り返すことが多い。また陰萎は自律神経障害のうち最も頻度が高い。

表1 糖尿病性末梢神経障害の病型

1. 慢性多発神経障害型
1) 感覚・運動神経混合型
2) 感覚神経優位型
3) 自律神経優位型
2. 急性多発神経障害型
1) 悪液質型(血糖コントロール不良)
2) インスリンニューロパチー (血糖コントロール良)
3. 単神経障害型
1) 多発性単神経障害
2) 糖尿病性アミオトロフィー
3) 脳神経障害
4) 脊髄神経障害
4. 絞扼性神経障害

2. 急性多発神経障害型ポリニューロパチー

1) 急性軸索型

急性経過の多発神経障害は、糖尿病のコントロール不良の状況下で、急性に出現する下肢の強い疼痛を伴うしびれで、特に夜間、足に激痛を生じ不眠を招来する。急速な体重減少を来した高齢者に多い。

2) インスリンニューロパチー (painful posttreatment neuropathy)

インスリン治療導入後しばらくして、急性発症の下肢の有痛性異常感覚を主体とする多発神経障害が出現することがある。インスリンニューロパチーあるいは painful posttreatment neuropathy といわれるもので、感覚神経伝導速度が遅延し、組織学的に有髄線維の脱落・軸索変性・節性脱髄が見られる。

組織のエネルギー代謝を、高血糖期にはグルコースに依存する嫌気性解糖系を利用していたものが、急激な血中グルコース濃度の低下によりエネルギー代謝異常を生じたと考えられる。

3. 単神経障害型

単一の神経に急性・一過性に病変を生じるもので、脳神経、特に一側の動眼神経麻痺および外転神経麻痺を生じることが多い。しばしば眼痛を伴い、眼瞼下垂および眼球運動制限を認める。単神経障害は、神経鞘内小動脈の病変で虚血を生じたためと考えられ、動眼神経線維の最外層を走行する内眼筋支配神経は保たれるため対光反射は保たれる。脊髄神経では、尺骨・橈骨・腓骨神経障害が多い。2~3ヶ月で自然軽快する。単神経障害が多発性に生じるものを多発単神経障害というが、この特殊な型として、糖尿病性アミオトロフィーが挙げられる。

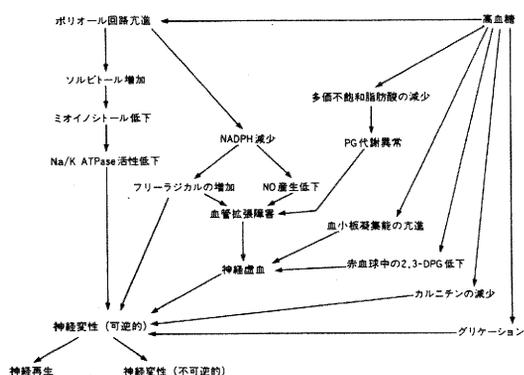


図1 高血糖による神経障害発症機序 (牧田ら, 1996⁶⁾より)

これは腰仙髄領域の多発単神経障害により下肢近位筋の疼痛・筋力低下・筋萎縮を生じるもので、糖尿病コントロールの不良な50歳以降の例に急性発症する。自然経過で2～3ヶ月で軽快するが、下肢近位部に生じる病変の分布から筋炎などのミオパチーとの鑑別上問題となる。

Ⅲ. 糖尿病性神経障害の病因と治療³⁾⁴⁾

糖尿病性神経障害の病態機序は極めて多岐に渡り、経過中、様々な要因が複雑に絡み合ってくるものと考えられる。大別して、高血糖による組織代謝の障害と血管障害による組織虚血の二大要因にわけて考えることが多い(図1)。また糖尿病患者では神経栄養因子のレベルが低下しているとのデータがあり、神経再生の過程に障害があるとの考えもある。

高血糖で細胞外グルコースが高くなると、浸透圧格差が生じ、インスリン非依存性に細胞内にグルコースが流入し、その結果、アルドース還元酵素が活性化されグルコースがソルビトールに変換され浸透圧の維持に働くと考えられる。この際、ミオイノシトールはグルコースとの競合阻害により細胞内濃度が低下し、Na/K ATPaseの活性低下により神経伝導速度が遅延する。これと並行してNADPHがNADPに変換され、活性酵素種が増加して細胞に酸化ストレスを与え、血管が収縮し神経の虚血を生じると考えられる。この変化は可逆的な病期初期のもので、アルドース還元酵素阻害剤や血管拡張剤投与により伝導速度の改善が得られる。一方、高血糖は、各種蛋白を非酵素的に糖化し、蛋白の機能異常を生じ、フリーラジカスカベンジャーである superoxide dismutase などが機能障害を生じていることなどが考

えられる。また、糖尿病では神経鞘内血管の内膜増殖や基底膜肥厚、血小板機能異常などを生じ、血流低下による神経の虚血変性を生じる。糖尿病患者の腓腹神経生検組織をみると、神経線維束毎に有髄線維の脱落程度に差があり、神経鞘内微小循環障害による選択的な虚血変化と考えられる。

これらの病態機序から考えられる原因療法は、ポリオール経路を阻害するアルドース還元酵素阻害剤(エンバルレスタット(キネダック))、血流改善効果を狙ったプロスタグランジン製剤、蛋白の非酵素的糖化を防ぐAGE阻害剤、血小板凝集抑制剤であるシロスタゾール(プレタール)での循環改善効果、糖尿病性神経障害の末梢神経で減少しているとされるメチル B₁₂投与などが挙げられるが、アルドース還元酵素阻害剤とメコバラミン以外はまだ治験段階であり実際の効果は定まっていない。Eatonら⁵⁾は糖尿病154例の末梢神経MRSを施行し、病期のステージによって神経組織内の水分含量が異なり、臨床的にsubclinicalな時期に神経組織内に浮腫が見られ、その後伝導速度の遅延や自覚的・他覚的末梢神経障害が顕在化してくることを示した。これは発病早期のアルドース還元酵素阻害剤や循環改善剤などの投与がその後の症状進展を防止できる可能性を示唆しており、早期診断が重要になってくる。

症状が非可逆性になった慢性期には、症状に応じた対症療法が行われる。しびれ、疼痛には抗てんかん薬や抗うつ薬が使われるが、最近抗不整脈剤である塩酸メキシレチンが痛性末梢神経障害に有用とされる。

生命予後を決める自律神経傷害に対しては、起立性低血圧の場合酢酸フルドロコチゾンやメチル硫酸アマジニウム、塩酸ミドドリンなどが投与され、また下肢に弾性包帯をまきつけるなどの方法が工夫されている。胃腸運動障害に対してはメトクロプロミド、ドンペリドン、シサプリドなどが用いられる。

参 考 文 献

- 1) Pourmand, R.: Diabetic Neuropathy. Neurol. Clin., 15: 569～576, 1997.
- 2) Spallone, V. and Menzinger, G.: Autonomic Neuropathy. Clin. Neurosci., 4: 364～358, 1997.
- 3) Feldman, E. L., Stevens, M. J. and Greene, D. A.: Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. Clin. Neurosci. 4: 365～370, 1997.
- 4) Biessels, G.-J. and Stytz Van Dam, P.: Diabetic Neuropathy: Pathogenesis and current treatment

- perspectives. *Neurosci. Res. Commun.* **20**: 1~10, 1997.
- 5) Eaton, R. P., Qualls, C., Bicknell, J., Sibbitt Jr, W. L. King, M. K. and Griffey, R. H.: Structure-function relationships within peripheral nerves in diabetic neuropathy: the hydration hypothesis. *Diabetologia* **39**: 439~446, 1996.
- 6) 牧田善二, 菊地誠志, 田代邦雄: 糖尿病の治療と神経障害. *Clin. Neurosci.* **14**: 90~93, 1996.

4) 糖尿病性腎症に対する腎移植

新潟大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 高橋公太教授)

齋藤 和英・高橋 公太

Kidney Transplantation in Diabetic Nephropathy

Kazuhide SAITO and Kota TAKAHASHI

*Department of Urology,
Niigata University School of Medicine.
(Director: Prof. Kota TAKAHASHI)*

Kidney transplantation is the ultimate treatment for end-stage renal failure (ESRD) patients. Because of diabetic complications, diabetic nephropathy patients are at high surgical risk. Specifically, they are at high risk of cardiovascular disease, malnutrition and infection. However, kidney transplantation itself may sometimes represent the optimal treatment for such complications. Detailed preoperative evaluation and sophisticated perioperative management are necessary.

Key words: Diabetic nephropathy, Chronic renal failure, Kidney transplantation.

糖尿病性腎症, 慢性腎不全, 腎移植

はじめに

糖尿病性腎症による慢性腎不全はアメリカ合衆国においては, 新規透析導入患者の約1/3, 年間約1万3千

例行われている腎移植患者の20%を占めている。我が国においても1995年の新規透析導入患者に占める糖尿病性腎症の比率は31.9%と増加の一途をたどっている。欧米では腎移植は糖尿病性腎症の治療として確固たる位

Reprint requests to: Kazuhide SAITO,
Department of Urology, Niigata
University School of Medicine.
Niigata City, 951-8510 JAPAN

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部泌尿器科学教室 齋藤 和英