

# 8

特集 糖尿病と神経障害

## 糖尿病性神経障害の治療 2 成因に則った治療

神谷英紀<sup>1)</sup>，中村二郎<sup>2)</sup>

1) 名古屋大学大学院 医学系研究科 CKD地域連携システム講座

2) 名古屋大学大学院 医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学 准教授

糖尿病性神経障害は糖尿病患者で高頻度にみられる3大合併症のひとつであり，2型糖尿病患者の世界的さらには爆発的な増加に伴い，その患者数は増加の一途をたどっている．糖尿病性神経障害の臨床症状は多彩であり，糖尿病患者の生活の質（QOL）を著しく低下させるのみならず，生命予後に及ぼす影響も計り知れないものがあり，有用な治療法の開発が望まれている．現在までにさまざまな治療薬が開発され，基礎的研究においてその有効性が確認されているが，実際に臨床応用されている治療薬はアルドース還元酵素阻害薬（ARI）のみである．本稿では，糖尿病性神経障害の成因に則った治療について，現在開発・研究中の薬剤も含めて概説したい．

### 糖尿病性神経障害の成因

糖尿病性神経障害の成因として，慢性高血糖の状態を反映したポリオール代謝活性の亢進，プロテインキナーゼC（PKC）活性の異常，酸化ストレスの亢進およびグリケーションの亢進が挙げられ，その結果として神経系細胞の機能および形態異常，血管内皮細胞および平滑筋細胞の機能および形態異常（神経血流量の低下）が引き起こされると想定されている（**図1**）．これらの代謝異常により，神経周囲組織における神経栄養因子の欠乏が惹起され，神経変性に強く関与することが示されている．つまり，糖尿病性神経障害の成因としては，①代謝障害，②血流障害および③神経栄養因子の欠乏が重要な要素となっており，これらが重なり合うことで，神経障害は発症・進展すると考えられている（**図2**）．このため糖尿病性神経障害の“成因に則った治療”は，代謝障害の是正，血流障害の改善および神経栄養因子の供給という観点からの治療ということになる．

糖尿病性神経障害の治療においては，良好な血糖コントロールを維持することが最も重要であることはいうまでもないが<sup>1)</sup>，合併症の発症・進展を阻止する厳格な血糖コントロールを維持することは難しく，また，いったん神経障害が発症してしまった場合は，血糖コントロールだけで神経障害を治療することは困難である．さらに神経障害が進行し，組織学的変化の完成した重症神経障害に対しては，再生医療が必要になる．本稿では，成因に則った治療を中心に概説し，その他の血糖コントロール，再生医療および対症療法による治療については他章を参照してほしい．

### 代謝障害を是正する治療

#### アルドース還元酵素阻害薬

糖尿病性神経障害の発症メカニズムに則った薬剤のなかで，その臨床的有用性に関するエビデンスが最も集積さ

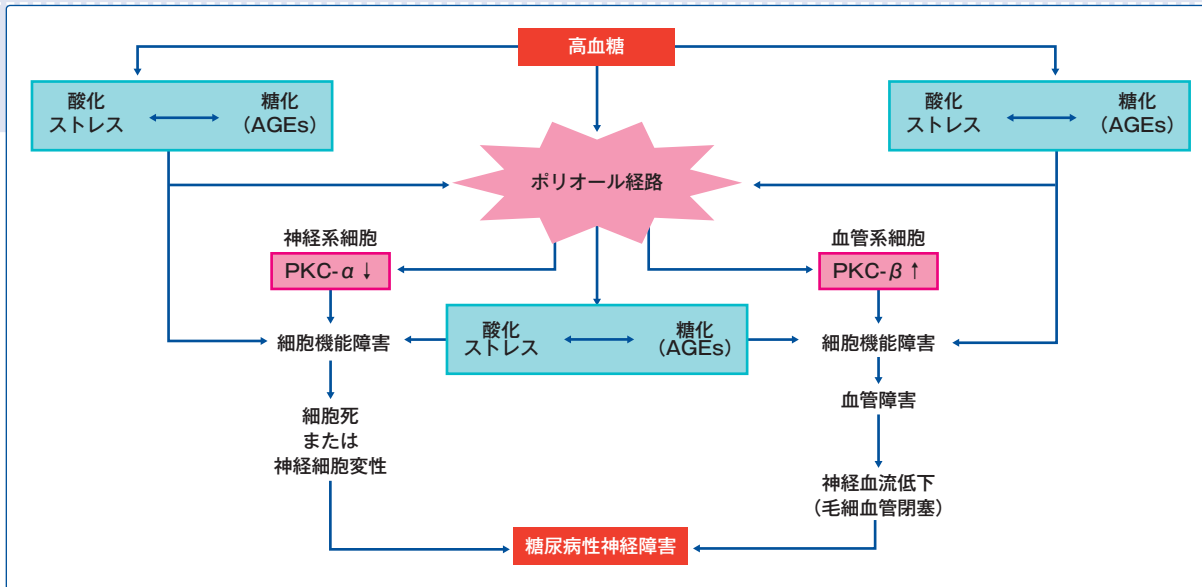


図1 糖尿病性神経障害の発症メカニズム

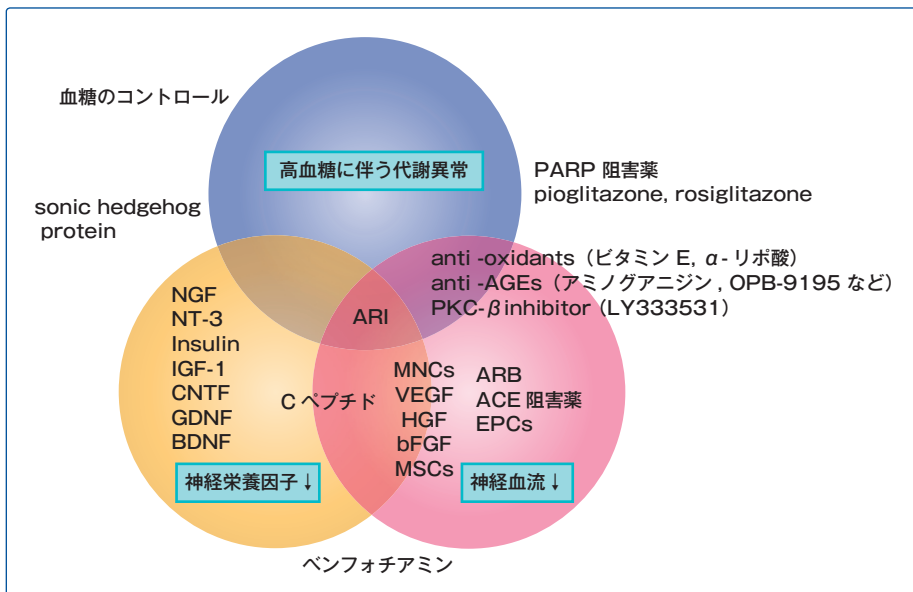


図2 糖尿病性神経障害の成因とそれに則った治療

れているのが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 阻害薬であり、唯一日本においてエパルレストアットが汎用されている。エパルレストアットは神経系細胞<sup>2)</sup> や血管平滑筋細胞<sup>3)</sup> を用いた細胞実験および糖尿病動物実験のみならず、臨床的にもその有効性が報告されている<sup>4, 5)</sup>。とくに ARI-Diabetes Complications Trial (ADCT) においては、エパルレストアットの神経障害進展阻止効果が明らかとなった。この研究においては<sup>4)</sup>、軽症の神経障害を有する糖尿病患者 594 名を対象とし、神経機能に対する効果を前向き

に 3 年間検討し、エパルレストアットが正中神経における運動神経伝導速度の遅延および F 波最小潜時の延長を有意に抑制すること (図 3)、またその層別解析の結果、血糖コントロールが良好なほど、神経障害が軽度なほど AR 阻害薬の効果が大きいことが明らかとなり、早期から AR 阻害薬を開始するとともに、血糖コントロールを良好に維持することの重要性が示唆された (図 4)。また同じ研究において、神経障害の自覚症状に対しても同様の報告がなされている<sup>5)</sup>。つまり、エパルレストアットは神経障害の自覚症状の改善に有効であり (図 5)、またその層別解析の