

# I

特集 糖尿病性神経障害臨床のピットフォール —糖尿病および関連領域専門医それぞれの立場から—

## 糖尿病性多発神経障害の成因を考える —病理と生化学の関連—

水上浩哉<sup>1)</sup>, 八木橋操<sup>六</sup><sup>2)</sup>

1) 弘前大学大学院 医学研究科 分子病態病理学講座 講師

2) 弘前大学大学院 医学研究科 分子病態病理学講座 教授

糖尿病性神経障害は、「持続する高血糖が原因となり末梢神経に引き起こされる異常」と定義される。現在、糖尿病性神経障害の分類としては、Thomas PKによる分類が最もよく用いられている<sup>1)</sup>(表1)。この分類のうち、対称性多発神経障害(diabetic polyneuropathy; DPN)が一般にいう「糖尿病性神経障害」で、高血糖を原因として起こる神経障害としては最も頻度が高い。

DPNは糖尿病性合併症のなかでは最も早期から発症し、頻度も最も高いことが知られている<sup>2)</sup>。その症状としては、初期に感覚過敏、不快感、痛みが、その後には感覚低下(鈍麻)が挙げられる。これらの症状は、糖尿病により引き起こされる病理学的・生化学的変化とそれぞれ密接に関連している。糖尿病性神経障害の背景にある生化学的変化を理解することで、その結果もたらされる病理的変化をより正確に解釈でき、DPNを詳細に把握することが可能である。

本稿では、DPNにおける末梢神経系の生化学的変化と病理学的変化およびその関連と、治療によるDPNの病理学的変化の改善について解説していきたい。

表1 糖尿病性神経障害の臨床分類(文献1一部改変)

1. 高血糖性ニューロパチー
2. 対称性ポリニューロパチー

- 感覚性、自律神経性ポリニューロパチー
- 急性疼痛性糖尿病性ポリニューロパチー

3. 局所性および多巣性ニューロパチー

- 脳神経性ニューロパチー
- 胸部および腹部ニューロパチー
- 局所性四肢ニューロパチー
- 糖尿病性アミオトロフィー(筋萎縮)

4. 混合型

(aldose reductase; AR), それに続くソルビトール脱水素酵素(sorbitol dehydrogenase; SDH)からなっている(図1)。通常、ポリオール経路には細胞内に含まれたグルコースのうち3~5%しか流入しない。しかし、糖

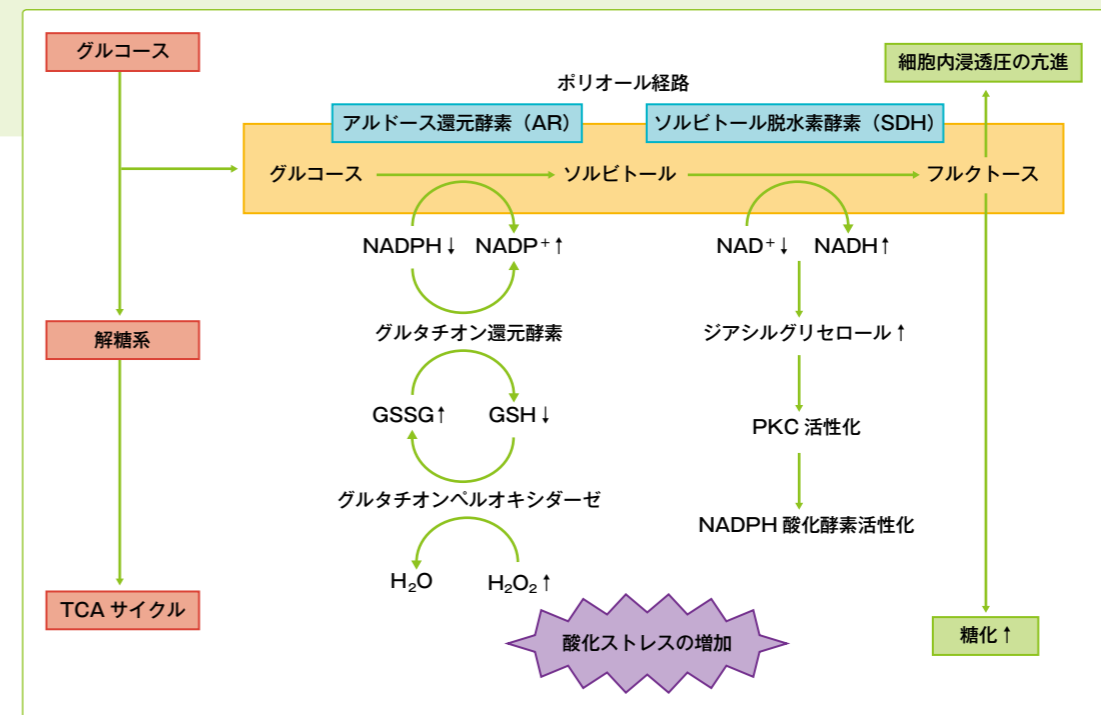


図1 DPNにおけるポリオール経路の活性化  
慢性的高血糖の結果、ポリオール経路が活性化される。ポリオール経路の活性化は、酸化ストレスの増加、糖化と細胞内浸透圧の亢進を引き起こし、神経組織を傷害する。

尿病状態では末梢神経細胞に多量のグルコースが流入するため、処理しきれない分がポリオール経路などの側副路に流入すると考えられている。

末梢神経において、ARはシュワン細胞、神経軸索、神経鞘内外の血管内皮細胞でその発現が認められる<sup>4)</sup>。ARの活性化には、補酵素であるNADPHが必須である。ポリオール経路にグルコースが過剰に流入してNADPHが枯渇した結果、一酸化窒素合成酵素(nitric oxide synthase; NOS)の活性低下、還元型グルタチオンの産生低下、protein kinase C (PKC)の異常活性化を惹起する<sup>5)</sup>。これらはそれぞれ、血管弛緩能の低下による血流不全や酸化ストレスに対する防御の低下を起し、最終的に末梢神経障害を引き起こす。また、ARはグルコースからソルビトールを産生する。ソルビトールは細胞内に蓄積して浸透圧を上昇させ、細胞機能を低下させる。SDHによって産生されたフルクトースは、糖化されて酸化ストレスを亢進させる。さらに、SDHの活性化はNAD<sup>+</sup>からNADHの産生亢進をもたらす。NADHは解糖系からジアシルグリセロール(DAG)の産生を亢進し、PKCの活性化を惹起する。このように、高血糖状態におけるグルコー

スの細胞内流入によるポリオール経路の活性化は、複数の機序によって末梢神経系の機能低下をもたらしていると考えられる。現在、アルドース還元酵素阻害薬(aldose reductase inhibitor; ARI)は日本において唯一認可されたDPN治療薬である。

### AGEとRAGE経路

糖尿病状態では、グルコースなどの還元糖は主に蛋白質のアミノ酸と非酵素的に反応して Schiff塩基・アマドリ転位生成物を形成する<sup>6)</sup>。その後、脱水と縮合をくりかえし、最終糖化産物(advanced glycation endproducts; AGE)形成に至る(図2)。糖尿病患者や腎不全患者では、血中AGEは高値を示す<sup>7)</sup>。AGE化により蛋白質の構造が変化すると、末梢神経系の機能低下が引き起こされる。とくに、ラミニンやフィブロネクチンなどの基底膜成分がメチルグリオキサールやグルコースによって糖化されると、神経節細胞の神経突起の進展が阻害される。また、アマドリ転位生成物は活性酸素によって酸化されてAGE化すると同時に、自身が活性酸素を発生させる。このとき発生した活性酸素種は、一酸化窒素(nitric oxide; NO)を

### DPNの生化学的変化

#### ポリオール経路

細小血管合併症を起こす腎臓などの他の臓器と同様に、末梢神経組織では糖の取り込みはインスリンに依存していない。そのため、血糖値に応じて神経細胞内へ糖が取り込まれることから、末梢神経組織は高血糖による糖代謝の変化を強く受けることになる<sup>3)</sup>。

高血糖状態における糖代謝を担う経路のひとつに、ポリオール代謝経路がある。ポリオール経路は解糖系の側副経路のひとつであり、律速酵素であるアルドース還元酵素