

1

特集 糖尿病性神経障害の病態解明と治療戦略

糖尿病性神経障害：
オーバービュー

三澤園子

千葉大学大学院 医学研究院 脳神経内科学

糖尿病による神経障害は最も頻度の高い末梢神経障害の原因である。前糖尿病状態から神経障害が生じることが示されており、非常に早期から起きる合併症であると言える。有病率が高いため、非常に積極的に研究されているが、病態にはまだ不明な点が多い。それゆえに、効果的な疾患修飾薬の開発に至っていない。簡易診断基準や神経伝導検査などの評価法は古くから確立されている。しかし、有効な治療薬が存在しないことにより、実臨床の現場においては注目度が高いとは言えず、適切な診断や評価が十分になされていないという現実がある。一方、画像診断技術の進歩により、客観的かつ定量的な新しい評価法が開発されつつある。糖尿病性神経障害を原因とした疼痛については、複数の治療薬が実用化されており、活用されている。しかし、疼痛改善効果はまだ十分とは言えず、今後の発展が期待される。

はじめに

糖尿病の有病率は増加の一途をたどっている。そのため現代においては、最も頻度の高い末梢神経障害の原因である。一方、非常に身近な神経障害であるにもかかわらず、理解やケアが十分に進んでいるとは言えない。病態にはまだ不明な点が多く、進行を効果的に抑制できる治療はない。また、診断や評価法も十分に確立されているとはいえない。さらに、すべての患者に必要なケアが行き届いているとも、やはり言えない。有病率の高い疾患であるにもかかわらず、解決すべき課題が山積されている。本稿は特集「糖尿病性神経障害の病態解明と治療戦略」のオーバービューとして、糖尿病性神経障害の現状と今後の展望について広い視点から概説する。

疫学

糖尿病性神経障害は、動眼神経麻痺、腰神経叢障害などの局所性神経障害と多発神経障害の大きく2つに大別される。最も有病率が高く一般的なのは、両足のしびれを主徴とする遠位優位の対称性多発ニューロパチーである^{1,2)}。対称性多発ニューロパチーの有病率については複数の研究がある。要約すると、1型糖尿病では、発症から20年時点で、少なくとも20%に対称性多発ニューロパチーが生じる¹⁾。2型糖尿病では、診断時に少なくとも10~15%にすでに対称性多発ニューロパチーが生じており、その後10年の経過で有病率は50%まで上昇する¹⁾。

耐糖能異常などの糖尿病になる前の段階でも、10~30%にニューロパチーが生じていることも示されている^{1,3,4)}。Michigan Neuropathy Screening Instrument (足の変

形、振動覚、腱反射、モノフィラメントテスト)を診断尺度として用いた報告では、多発ニューロパチーを有する頻度は、糖尿病で28%、耐糖能異常で13%、空腹時血糖異常で11%、正常血糖で7%であった⁵⁾。つまり、前糖尿病状態でも、わずかではあるが、多発ニューロパチーの頻度は上昇していることがわかる。

一方、耐糖能異常の状態表皮内の小径線維の脱落が生じることが示されている^{3,4)}。小径線維の脱落は無症候の場合もあるが神経障害性疼痛を生じる場合もある^{3,6)}。食餌制限や運動により小径線維の脱落は改善することも示されている^{3,6)}。また、皮膚生検を用いた検討により、障害の程度は下肢の遠位と近位で差がないことが示されており、病態は遠位優位の対称性ニューロパチーとは異なり、神経の長さ依存しない可能性が指摘されている⁷⁾。したがって、対称性多発ニューロパチーと小径線維のニューロパチーは、背景にある病態が異なる可能性がある。小径線維のニューロパチーが進展した結果として一般的な対称性多発ニューロパチーとなるかについても結論は出されておらず²⁾、今後の課題の1つである。

病態

糖尿病性神経障害の病態として、いくつかのメカニズムが研究されているが、未解明な点も多い⁸⁾。ポリオール経路亢進、後期糖化生成物の蓄積、酸化ストレス、ミトコンドリア異常などの関与が指摘されている^{8,9)}。しかし、疾患修飾薬の開発につなげるには、詳細なメカニズムをさらに明らかにする必要がある⁸⁾。神経障害の成因にアプローチ可能な薬剤として本邦で実用化されているのは、現時点ではアルドース還元酵素阻害薬であるエパルレストットのみである¹⁰⁾。

神経障害の病態を考えるにあたり、危険因子についての知見も重要である。血糖コントロールは神経障害の進展の最大の危険因子であるが、その位置づけは1型糖尿病と2型

糖尿病により異なる。1型糖尿病では厳格な血糖コントロールによりニューロパチーの発現は60~70%抑制される^{11,12)}。一方、2型糖尿病では血糖コントロールで抑制されるのは5~7%に留まる^{13,14)}。つまり、2型糖尿病では高血糖以外の他の要因も神経障害を進展させることが推測される。最近注目されているのは肥満である¹⁵⁾。また、心血管系の危険因子である、中性脂肪やコレステロールの上昇、高血圧、喫煙なども、神経障害を進展させる因子であると考えられている^{16,17)}。したがって、とくに2型糖尿病では、血糖コントロールのみでは神経障害の進展を抑制するのに不十分であり、その他の多因子を含めたアプローチが必要である。

一方、上記のような危険因子の検討は欧米からの報告が多くを占める。本邦では肥満の頻度も程度も欧米より低く、危険因子の重みづけも異なる可能性が高い。また、糖尿病治療薬の進歩に伴い、2型糖尿病患者の血糖コントロールも改善しつつある。本邦における大規模な疫学研究の実施は今後の課題となりうる。

診断

すべての糖尿病患者において必要となるのは、最も有病率の高い対称性の多発ニューロパチーの診断である。しかし、疾患修飾薬が実用化されていない現在、実臨床の場において、診断や評価が十分かつ適切にされていないという現状がある。

多発ニューロパチーに特異的なバイオマーカーは存在しない。そのため臨床症状に基づいて診断する。国内においては、糖尿病性神経障害を考える会が提唱する簡易診断基準は妥当性が高く、日常診療に使用しうる(表1)^{18,19)}。その他、国際的にはTronto Diabetic Neuropathy Expert Groupの基準がある²⁰⁾。上述のように、糖尿病患者においては、症状や症候の有無を問わず、耐糖能異常の段階