

## 糖尿病性ニューロパチーの病態と治療

安田 齋\*

**要旨：**糖尿病性ニューロパチーはもっとも頻度の高いニューロパチーである。しかしながら、その病態は複雑であり病型分類や治療法は確立していない。糖尿病多発ニューロパチーが主要病型であるが、多くの患者は他病型、他疾患に起因する疾患を併発することが多い。治療に当たっては正確な病態把握をおこなう必要がある。発症予防には、血糖管理以外に禁煙、禁酒、血圧管理が有効である。治療に際して、至適レベルのHbA<sub>1c</sub> 6.5%以下に管理することは難しい。唯一の治療薬、アルドース還元酵素阻害薬を使用するに際しては評価に神経機能検査を実施すべきである。今後、成因仮説に立脚した薬物開発を推進すると共に神経組織への効率の良い標的化を目指し、より強力な治療法の開発が望まれる。

(臨床神経, 49 : 149—157, 2009)

**Key words :** 糖尿病神経障害, 病型分類, 発症機序, 治療, 神経因性疼痛

### はじめに

糖尿病性ニューロパチー (DN) は糖尿病合併症の中でもっとも高頻度とされる。末梢神経障害中でも、少なくとも先進国ではもっとも高頻度である。DNの臨床像は多彩である上、DNと紛らわしい多くの他疾患を合併しやすく、DN個々の病型や他疾患の中には“treatable neuropathy”がふくまれるので病態の見極めが必要になる。DNの主要病型は糖尿病多発ニューロパチー (DP) であり、通常、DNといえばDPを指していることが多い。DPは感覚神経および自律神経障害主体の病像を呈する。とくに自律神経障害は患者の生命予後に深く関与し、患者のQOLを大きく損なう。感覚障害の中でも陰性症状は生命予後にかかわる壊疽などの誘因となる。一方、日常診療では症状の有無が診断に重要視されがちであるが、無症状でありながら神経障害を有する患者は多く、神経学的診察がきわめて重要である。

DPの治療に際しては、血糖管理が重要であることは勿論であるが、多因子の関与が推定され、多くの実験的検討と臨床試験が実施されてきたが、世界的な見地から有効性が確立した薬剤は開発されていない。

本稿では、難攻不落な“DNの病態と治療”に焦点を当て、知っておきたい基本的事項と共に最近の動向・考え方について、できるだけ客観的に、しかし私見もふくめて概説したい。

### 1. 糖尿病性ニューロパチーの病型分類と臨床像

DNの病態の理解は病型分類と表裏一体であり、病型分類

を詳細に吟味することで病態の理解がえられる。100年前から多くの分類が提唱されてきたが、DNの病態をもっとも把握しやすいのは1997年発表のPK Thomasによる分類<sup>1)</sup>と思われるので、これに準拠した米国糖尿病学会 (ADA) の分類<sup>2)</sup>を対比して最近の進歩をふくめ概説する (Table 1)。

#### 1. 高血糖性ニューロパチー (hyperglycemic neuropathy)

糖尿病をはじめ指摘された時や血糖コントロールが悪い時に観察される四肢感覚異常で、通常、血糖正常化にともないすみやかに消失する。DNの経過中のいかなる時期においても血糖コントロールの悪化に対応して一時的に出現すると考えられる。器質的変化をとまなうのではなく機能的異常に対応すると考えられる。その意味で病型分類に入れる必然性はなく、“一過性の血糖コントロール不良に起因する神経機能異常”で、こと足りるとも考えられ、この病態を病型分類に入れることは必ずしも糖尿病の専門家においてもコンセンサスがえられている訳ではない。しかし病型を入れることによりDNの病態の全貌を把握するのに有用と考えられる。

#### 2. 対称性ポリニューロパチー (Symmetric polyneuropathy)

##### 1) 感覚・自律神経性ポリニューロパチー (Sensory/autonomic polyneuropathy)

DNの主要病型はDPであり、DNは狭義にはDPを指し、広義にはモノニューロパチーをふくむ。DPは感覚神経障害優位であるが、通常、感覚自覚症状は足関節を越えて近位に広がることは少なく、足趾や足底部のしびれや疼痛などで初発する。この時期には手指は無症状で“足袋型”の感覚症状を呈し、日常診療ではこのパターンが多い (Fig. 1)。後期になると、いわゆる“手袋靴下型”の感覚異常を呈する。前胸部や頭頂部

\*Corresponding author: 滋賀医科大学医学部看護学科地域生活看護学講座〔〒520-2192 大津市瀬田月輪町〕

滋賀医科大学医学部看護学科地域生活看護学講座

(受付日: 2008年12月10日)

Table 1 糖尿病性ニューロパチーの病型分類と発症機序仮説

a.		b.
高血糖性ニューロパチー	代謝異常 (一過性機能障害)	対称性多発ニューロパチー
対称性ポリニューロパチー	(器質的変化あり)	急性感覚性
感覚・自律神経性ポリニューロパチー	代謝異常, 虚血	慢性感覚運動性
急性有痛性糖尿病性ニューロパチー	虚血 + (?)	自律神経性
局所性ニューロパチー	(器質的変化あり)	局所性ニューロパチー
脳神経障害	虚血	脳神経性
胸腹部ニューロパチー	虚血, 神経節炎	体幹性
果性四肢ニューロパチー	絞扼, 虚血	四肢性
糖尿病性筋萎縮症	血管炎, 自己免疫異常	糖尿病筋萎縮症
混合型		CIDP 併発性

(Thomas PK, Diabetes 46 (suppl), 1997) 改変

(Boulton AJM et al, Diabetes Care 28 (ADA statement), 2005)

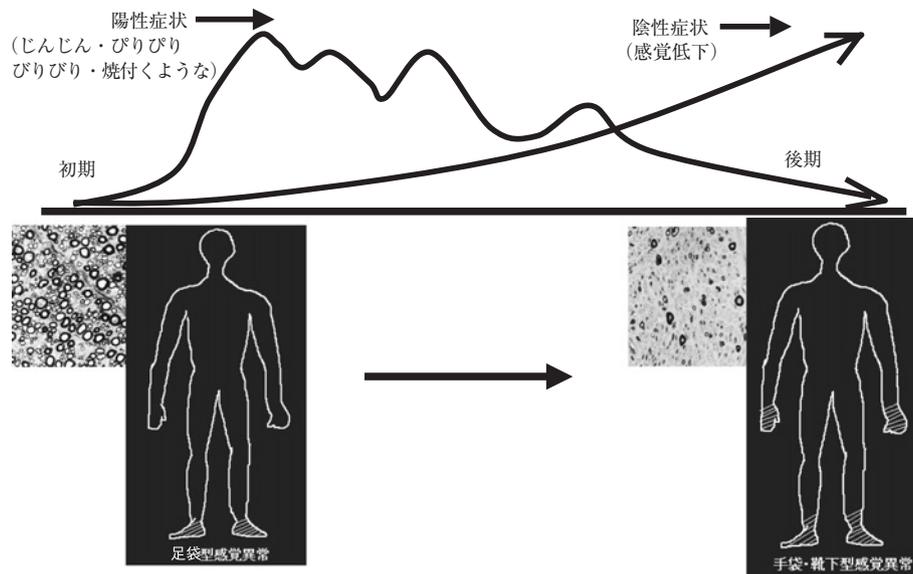


Fig. 1 糖尿病多発ニューロパチーの感覚障害自然史

にまで感覚症状が拡大した DP 患者も報告されている<sup>3)</sup>. このような神経症状パターンは軸索変性の発症進展様式に起因し, 上肢より下肢神経が長いことから生じる. 高身長を DP の危険因子と指摘する疫学調査が多いのも同じ意味合いであろう. DP は, 緩徐進行性のため, 上肢と下肢の症状の解離が比較的長期間にわたると考えられる. また, 通常, 感覚障害は, 病初期から中期には足部のしびれ・疼痛などの陽性症状を, 末期においては感覚低下などの陰性症状を示す. しかし, 疼痛は発症機序の複雑さを反映してどの病期にもおこりうる. 陰性症状は神経線維の脱落にともなう後期の変化である. 痛覚低下は傷害防御機転の低下を介して足壊疽やシャルコー関節の重要な原因になる. DP は通常, 病初期から自律神経機能異常, 遅れて自律神経症状を呈しうるが, 運動神経障害は遅れて明らかになる. 病期分類に際しても, 下肢遠位部の筋力低下は後期に問題とされる<sup>4)5)</sup>. すなわち, 平均的には感覚神経→自律神経→運動神経の順に障害による臨床症状は発現する. しかし, 糖尿病以外に病因を求められない緩徐進行性の対称性

の遠位運動ニューロパチーの存在<sup>6)</sup>など, 病態の完全な解明にはいたっていない.

DP は, 感覚神経障害と自律神経障害が臨床的に優位な病型でありながら, 通常, sensorimotor neuropathy の用語の方が使われることが多い. 実際, ADA のコンセンサス<sup>2)</sup>では, Thomas の分類に準拠しながら, この用語を採用して, autonomic neuropathy は別項に分類されている (Table 1). この辺の用語法の最適化の議論については重要と考えるが, 本稿ではこれ以上踏み込まない.

臨床的に重要なことは自律神経障害があると生命予後が悪いことである. 緒家の報告があるが Vinik らのメタアナリシスでは, 2.14 倍のオッズ比を報告している<sup>7)</sup>. 糖尿病では突然死が多いことが知られ, とくに自律神経障害に関連した不整脈の関与が指摘されているが, 突然死への関与は一義的には大きくはないとの報告もある<sup>8)</sup>.

## 2) 急性有痛性糖尿病性ニューロパチー

本来, Thomas はこの病型を高血糖の持続下で急性発症す

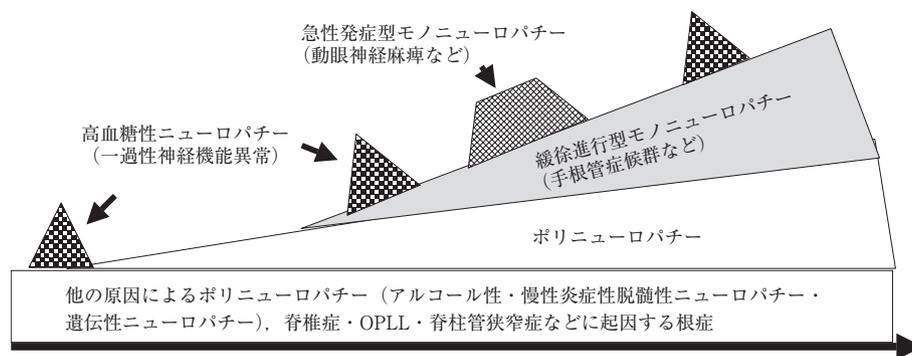


Fig. 2 糖尿病患者の神経障害の臨床像と自然史

るニューロパチー<sup>9)</sup>を指している。頻度などを考慮すると、治療後神経障害の方が重要と考えられる。実際、ADAのコンセンサスでは、上記の二病態および高血糖性ニューロパチーもふくめて急性感覚性ニューロパチーという用語をもちいている (Table 1)。急性に疼痛を呈するニューロパチーの亜型は、これら以外にも、胸腹部神経障害や糖尿病筋萎縮症などがあるが、これらは後述の局所性ニューロパチーに分類されよう。

### 3. 局所性ニューロパチー Focal and multifocal neuropathy

脳神経障害でもっとも頻度が高いのは動眼神経麻痺で瞳孔調節障害などの内眼筋麻痺をともなわないのが特徴とされる。外転、顔面神経麻痺の報告例も多い。多くは単発するが、同時あるいは時期を変えて多発することもある。神経栄養血管の血栓症などに起因すると考えられる。予後は良くほとんどが半年以内に治癒する。胸腹部神経障害では体幹に分節状に痛み・しびれをきたす。運動神経麻痺の結果、腹壁膨隆を呈しうる。心筋梗塞、虫垂炎、胆嚢炎などの内臓疾患とまちがえられることがある。成因は神経節炎や虚血が考慮されている。手根管症候群は四肢神経障害の中でもっとも頻度が高い。電気生理学的な診断では糖尿病患者の約3分の1にみとめられるが、有症状は5.8%で、無症状のものが多い<sup>10)</sup>。術後の電気生理学的回復は糖尿病のない患者より悪いとされる。糖尿病性筋萎縮症は比較的罹病期間の短い糖尿病患者に急性から亜急性の経過で非対称性の下肢筋力低下をきたし、同部の深部疼痛をともなうことも多い。通常、自然緩解するが、後遺症を残すこともある。近位運動神経障害<sup>11)</sup>など多くの同義語が使われるが、上肢や体幹部の筋力低下・疼痛をともなうこともあり、血管炎仮説<sup>12)</sup>を考慮すると、Saidらの提唱する multifocal diabetic neuropathy<sup>13)</sup>の病名のもとに類似症例を一括分類した方が適切かもしれない。病態解明が望まれる。

### 4. 混合型

個々の患者はDPをベースとして他の病型を種々の割合で併せ持つ。さらに、DN以外の多発ニューロパチーや種々の病因に起因する根症や閉塞性動脈硬化症や脳血管障害などを併せ持っていることが多いので、正確な鑑別を要する (Fig. 2)。

### 5. IGT ニューロパチー

耐糖能異常 (IGT) 患者で、疼痛をともなう小径神経障害が

多いことが欧米で指摘されている<sup>14)15)</sup>。我が国での実態は不明である。IGTでDPを惹起することは国内外の疫学的研究<sup>16)</sup>で報告されているが、それとは視点が多少ことなり、メタボリック症候群で惹起されることも報告<sup>17)</sup>されている。成因は明らかではないが、大血管症や他の細小血管症で推測されているように、食後高血糖やインスリン抵抗性にともなう酸化ストレスや組織サイトカイン産生に起因する血管内皮障害を推測する研究者<sup>18)</sup>もいる。食事療法や運動療法のみで改善することが報告<sup>19)</sup>されているが、すべての症例が本当にIGTのみでニューロパチーが惹起されているのか、また、逆にIGTはストレスなどに起因する一時的な検査結果ではないかなど疑問を投げかける糖尿病専門家も多い。一方、高脂肪食で飼育したマウスは肥満とIGTを示し、血中インスリン・FFA高値、神経ソルビトール増加と共に、アロディニア・痛覚過敏を示すが、普通食+アルドース還元酵素阻害薬 (ARI) 投与ですべての指標の改善がえられたという<sup>20)</sup>。IGTやメタボリック症候群に起因する神経障害の成因を考慮する上で興味深い。

## II. 糖尿病多発ニューロパチーの発症機序仮説

### 1. 成因仮説の概略 (Fig. 3)

DPの成因は大きく代謝異常<sup>21)</sup>、血管障害 (血流低下)<sup>22)</sup>、神経再生障害<sup>23)</sup>などに大別されるが、基本的に多因子の関与が推測される。最近では酸化ストレスに起因するポリADPリボースポリメラーゼ活性の亢進<sup>24)</sup>やサイトカインの関与した炎症性機序<sup>25)</sup>も考慮されている。また、インスリン<sup>26)</sup>やCペプチド<sup>27)</sup>の神経に対する直接作用の作用不足の重要性を各受容体との関連で示唆する報告もある。これらの成因仮説の正当性は動物モデルをもちいた投与実験により検証されている。多くの成因仮説は相互に関連しており、ポリオール代謝異常は中核にあってもっとも重要な成因仮説と考えられる。ARノックアウトマウスは糖尿病にしても軽微なNCV低下しか呈さないことから強く支持される<sup>28)</sup>。しかし、ARIをふくめ多くの薬物が臨床試験では無効か有効性は低い。この理由として、1) 理想的な糖尿病動物モデルの欠如、2) 患者では治療開始時に非可逆的な組織変化がおこっている、3) 薬剤の神経組織への移行性が悪い、などが考慮されるが、未知の重要な成因

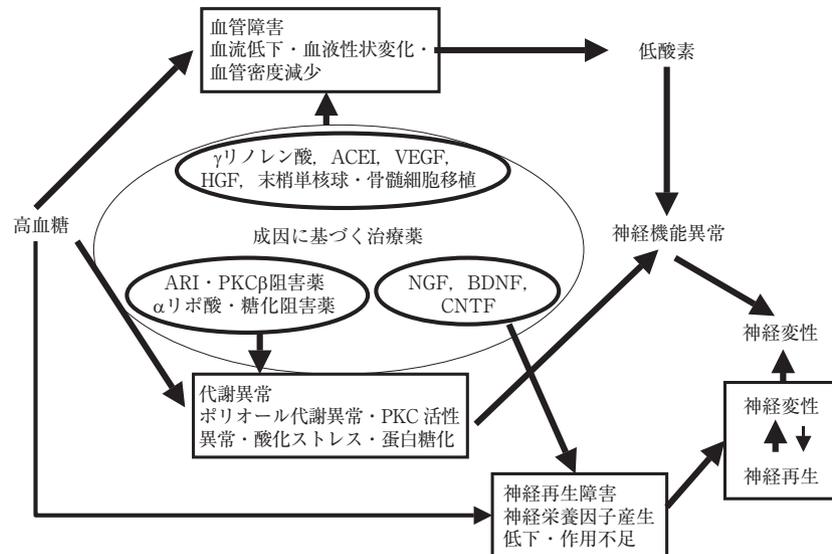


Fig. 3 糖尿病多発ニューロパチーの成因に基づく治療薬

が明らかになっていない可能性も否定できない。

#### 2. 新規成因仮説<sup>29)</sup>

糖尿病状態で骨髄由来のプロインスリン・TNF $\alpha$ 産生細胞が発現することが明らかとなっている。この細胞は、多臓器もふくめ、後根神経節や末梢神経(軸索・シュワン細胞)内に侵入し、細胞融合をおこす。この融合細胞ではCaホメオスタシスが障害され、アポトーシスをおこす。インスリン治療により、これら異常細胞は出現しなくなる。糖尿病では骨髄由来細胞が組織保護ではなく、組織障害に関与する点が興味深い。

### III. 治療

DPの治療は上記の発症機序仮説をもとに実施されるが、いずれの因子も高血糖から惹起されるので、血糖コントロールが一義的に重要である。

#### 1. 成因に基づく治療

##### 1) 治療戦略

DP予防には大規模臨床研究によりHbA<sub>1c</sub>6.5%以下が推奨されているが、日常診療では、この数字を達成するのは必ずしも容易ではなく、多くのばあい、成因に基づく治療薬を併用せざるをえない。しかし、現在、世界的に治療薬として確立したものはない(Table 2)。我が国でARI製剤が認可されているのみである。薬剤投与の際は、末梢神経の不可逆性を考慮して早期から薬物療法を開始することが、推奨されるが、皮膚神経長の改善を考慮しても有効性に個人差がある<sup>30)</sup>ことから、responderの見極めが必要であろう。しかし、判定には症状のみでは不十分であり、神経機能検査による評価が必要であることから通常年余を要する。また、神経症状のないDP患者も治療の対象となることを銘記すべきである。さらに、近年、糖尿病で併発しやすいニューロパチーとして慢性炎症性脱髄性

多発ニューロパチー(CIDP)が注目され、ADAの病型分類にも合併病型が一病型として分類されているが、“treatable neuropathy”をDPとまちがって見逃さないことがきわめて重要である(Table 1)。

血糖管理以外に大きな治療効果が期待できない現状では、早期からの予防対策が重要となる(Fig. 4)。そのため、血糖管理と共に飲酒・喫煙・高血圧などのDPの危険因子を排除するよう努めることが推奨される。神経障害を有さない1型糖尿病患者1,172名を対象としたDPの危険因子探索のための疫学研究の成績では、糖化Hbと糖尿病罹病期間で調整して、喫煙(オッズ比:1.55)と高血圧(1.92)があらためて有意な危険因子であることが実証され<sup>31)</sup>、とくに血圧管理の重要性が神経障害にも当てはまることが示唆されている(Fig. 4)。

DPの病期後期においては対症療法が中心となる。適切な対症療法は患者のQOL向上のみならず生命予後の改善のために重要である。心臓自律神経障害などに基づく致死的不整脈は、薬物による管理のみならず誘発しうる薬物の回避の対象となる。末梢神経障害が主要因の足病変は適切な対症療法を施行しないと足壊疽へと進展増悪し時には死にいたる。胃麻痺では胃排出障害のために血糖が不安定となりやすく、血糖管理の増悪は神経障害の進展増悪の遠因にもなりうる。

##### 2) 血糖コントロール

神経障害の発症因子として血糖管理の重要性がEDIC研究<sup>32)</sup>でことなる視点から改めて支持された。DCCT後、インスリン強化群および従来群は、8年間観察された。DCCT終了時の両群のHbA<sub>1c</sub>約2%の差(7% vs 9%)は、8年後には無くなったが(8.0 vs 7.9%)、神経症状・神経学的所見スコアの差は持続した。これは、血糖管理状態の良否により一旦できた神経症候の差は容易に埋まらないことを示しており、DP発症進展を阻止のために血糖値を早期から最良に維持する必要性と有用性を示唆する。実際、DPの発症には血糖、糖尿病罹病

Table 2 糖尿病性ニューロパチーの治療薬開発の現況

薬剤		開発段階	病型	状況	コメント
アルドース還元酵素阻害薬 ARI フィダレストアット	国内	第2相 (279例:1年)	I & II	Diabetes Care 2001	正中神経 F 波潜時・FCV の有意な改善・下肢の異常感覚・感覚鈍磨などの有意な改善
ARI ラニレストアット	国外	第2相 (101例:3カ月・60週)	II	Diabetes Care 2004 & 2006	神経ソルビトール・フルクトース改善, 感覚神経伝導速度・正中神経 F 波潜時改善
ARI エパルレストアット	国内	第4相 (594例:3年)	II	Diabetes Care 2006	正中神経伝導速度・F 波最少潜時の低下の阻止, HbA1c 9%以下で薬効あり.
PKCβ 阻害薬	国外	第2相 (205例:1年)	I & II	Clin Ther 27, 2005	比較的軽症 (subgroup) の高用量群で症状改善と振動覚閾値の改善あり.
		第3相 (3年間)			実施中
	国内	第2相	I & II	終了 (未報告)	用量反応性試験: 無効
αリボ酸 (静注)	国外	4 試験メタアナリシス (3週間)		Diabetes Med 21, 2004	症状スコア (足), 神経障害スコア (下肢): 改善
αリボ酸 (経口)	国外	Sidney2 (257例4群:6週間)		Diabetes Care 29, 2006	症状スコア改善, 神経障害スコア一部改善, 伝導速度改善なし
γリノレン酸 (経口)	国外	多施設二重盲検 111例:1年間		Diabetes Care 16, 1993	感覚・運動・反射の改善あり, 神経伝導検査改善あり
Cペプチド (皮下)	スウェーデン	多施設二重盲検 139例:6カ月	I	Diabetes Care 30, 2007	神経障害スコアの改善, 感覚神経伝導速度の改善
Acetyl-L-Carnitine (経口)	米国・欧州・カナダ	多施設 (26施設) 二重盲検 1,346例:1年間	I & II	Diabetes Care 28, 2005	有意な改善: 神経線維数・再生線維集数・振動覚閾値 改善なし: 神経伝導速度・振幅
神経成長因子 (皮下)	米国	第3相 (1,019例:12カ月間)		JAMA 284, 2000	下肢症状スコア・冷覚・熱痛覚: 改善なし Global assessment of symptom: ごく一部に改善あり

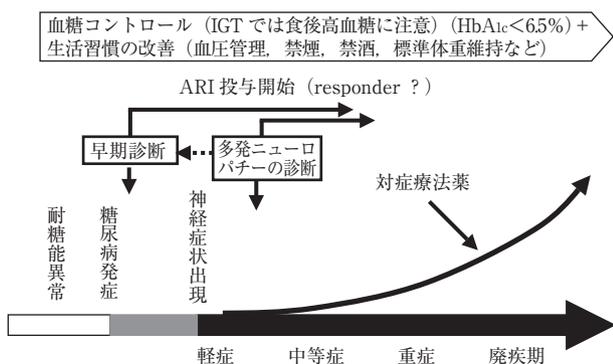


Fig. 4 糖尿病性ニューロパチーの治療戦略

期間, 発症時年齢が関与し, それぞれに係数を掛けて算出した指標で予知しうる事が報告されている<sup>33)</sup>.

3) 薬物療法

多くの ARI 製剤が無効あるいは副作用のために開発が断念された。唯一, エパルレストアットが我が国で認可され臨床応用されている。本薬をもちいた多施設比較臨床試験の成績によると, 非投与群で観察された経年的な正中神経 NCV の低下が本薬の投与により阻止された<sup>34)35)</sup>。この効果は血糖コントロールが良好な程大きく (多重ロジスティック解析で HbA1c<7% および 7~9% 群で神経機能改善のオッズ比は有意に大), また DP 罹病期間の短い程 (3年未満 vs 3年以上), 効果が大きかった。興味あることに, 症状改善のない患者の中で投与群の NCV 低下は非投与群より有意に阻止された。

ARI 製剤フィダレストアットが第3相試験で, 神経機能や神経症状の改善における有効性が実証された<sup>36)</sup>。しかし, 開発は中断している。同剤ラニレストアットについても第2相臨床試験での神経機能の改善が報告されている<sup>37)</sup>。γリノレン酸投与により神経症状・機能の改善が報告<sup>38)</sup>されているが, その後の開発状況は明らかでない。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は動物実験のみならず二重盲検試験で神経機能の改善が実証されている<sup>39)</sup>が, 多施設大規模試験で有用性を確認する必要がある。酸化ストレスの改善薬αリボ酸は, 開発国ドイツのみならず, 国際的な大規模試験でも有用性は示唆されている<sup>40)</sup>。だが症状に対する項目のみ有用である。

現在まで, 臨床試験で有効と判定された神経栄養因子はない<sup>41)</sup>。神経組織に高濃度で集積させることが課題となっている。近年, 期待された PKC-β 阻害薬は, 米国で第 III 相臨床試験, 我が国で第 II 相臨床試験まで実施されたが, 有効性は実証されず開発は中止された (Table 2)。

4) 遺伝子・再生療法

糖尿病で低下した神経血流を改善する見地から, vascular endothelial growth factor (VEGF) をコードする naked DNA (phVEGF165) の遺伝子導入はすでに米国でヒトでも検討が加えられているが<sup>42)</sup>, 長期効果には問題点が多いという。また, hepatocyte growth factor についても臨床試験がおこなわれようとしている。細胞療法としては, 自家末梢血単核球細胞移植治療などが試みられているが, 確立した治療法にはなっていない。実験段階ではあるが, 血管内皮前駆細胞, 骨髄単核球, 骨髄間葉系細胞などの移植の有効性が検討されている。

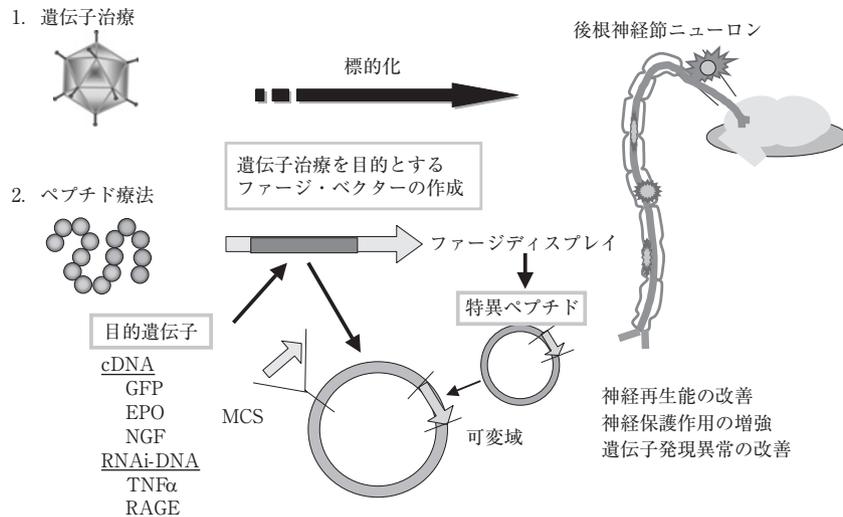


Fig. 5 糖尿病性ニューロパチーに対する新たな治療戦略

### 5) 標的療法<sup>43)</sup>

成因仮説に基づく治療薬剤が有効性を示すためには標的組織に十分な濃度で運搬される必要がある。とくに神経栄養因子などでは drug delivery の問題が明らかになっている。DP は感覚神経が優位に障害される病態であり、とくに神経保護作用などを有する薬物の標的化のためには感覚神経の細胞体である DRG ニューロンに効率良く運搬する方法を確立する必要がある。このためには、後根神経節の血管内皮あるいはニューロンの表面に表出するペプチドを標的とする分子に神経保護作用を有する因子を結合させて運搬し、ニューロンに取り込ませる方法が有用と考えられる。われわれはファージ・ジスプレイ法をもちいて DRG ニューロン特異的ペプチドを同定したが、ニューロンを選択的に識別して効率良く結合するこれらのペプチドをもちいて当該遺伝子・ペプチドなどを組み込んだファージベクターを作成し、新たな治療法開発が期待できる (Fig. 5)。

### 2. 局所性ニューロパチー

脳神経障害や腓骨神経障害などは、通常、自然に寛解するが、自己免疫機序が考慮される病態では、的確な治療をおこなわないと後遺症を残す可能性がある。糖尿病筋萎縮症では血管炎の関与が重要とされておりステロイド<sup>44)45)</sup>、免疫抑制剤<sup>44)45)</sup>、免疫グロブリン<sup>46)</sup>などの有効性が報告されている。しかし、通常は自然緩解することが多く、自然史の解明と治療指針の確立が急務である。

### 3. 疼痛に対する対症療法

#### 1) 治療後神経障害

長期にわたって高血糖が持続する患者、とくに神経障害のある患者の血糖を急速に正常化させたばあいに、急性の経過でおこる。通常、1年以内に疼痛は軽快するので、患者を安心させ患者の不安を取り去ることが重要である。メキシレチンや三環系抗うつ薬などの投薬を単独あるいは併用投与が推奨される。

#### 2) 糖尿病性神経因性疼痛

DN では、ほとんどすべての病型で疼痛がおこりうる。糖尿病性神経因性疼痛は、通常、DP に併発する疼痛を指す。同疼痛の発現機序の全貌は明らかではないが、少なくとも末梢神経の Na<sup>47)</sup>、Ca チャネル<sup>48)</sup>活性化の関与が大きく、阻害作用を有するメキシレチンや抗けいれん薬が有効である。慢性化するにしたいが、脊髄後角もふくめた中枢側での活性化の関与が大きくなり、下行性抑制系の賦活(三環系抗うつ薬、SSRI、SNRI)、MND A 受容体拮抗作用などが治療薬の作用点として重要となる。従来、無効とされたオピオイド(トラマドール、オキシコドン)の有効性も報告されている。メタアナリシスによる解析では、三環系抗うつ薬がもっとも有効であるとされている<sup>49)~51)</sup>。近年、有用性の評価には疼痛に対する有効性のみならず、副作用も合わせて評価する必要性が指摘されるようになった<sup>51)</sup>。三環系抗うつ薬は、両面から、比較的すぐれていることが指摘されているが、アミトリプチリンなどの3級アミンよりも、眠気・ふらつきなどの副作用の少ない2級アミン(ノルトリプチリンなど)の使用を推奨する指摘もある<sup>51)</sup>。

また、抗けいれん薬の中では、従来タイプであるカルバマゼピン・フェニトインなどが、新しいタイプ(Ca チャネル  $\alpha 2\delta$  リガンド)のガバペンチンやプレガバリンより、有効性と副作用の両方ですぐれていると指摘する systematic review がある<sup>52)</sup>。しかし、評価対象の総数は後者の方が多く、後者を最初に使用すべき薬物として位置付け、前者は3番手の薬物と位置付けているガイドラインもある(DN 以外のニューロパチーもふくむ)(Table 3)<sup>51)</sup>。一方、有効性を高めるためにも、また長期投与の副作用を防止する意味でもことなる作用を有する薬物の少量の併用<sup>53)</sup>(ガバペンチン+モルヒネなど)の試みが積極的に展開されるべきであろう。薬物の市場化は我が国では遅れているが、すでにプレガバリンとデュロキセチンは欧米で糖尿病性神経因性疼痛に対する薬物として認可され

Table 3 神経因性疼痛の管理ガイドライン

段階	薬物と選択順位		対応
1	1) 疼痛の評価 → 診断確定 2) 診断・治療が不明 → 疼痛専門家へ照会 3) 薬物治療で影響を受けたり、投与量の調整や経過観察を要する併発疾患の同定 4) 患者への説明		
2	1st line grade A	三環系抗うつ薬 (2級が原則) (ノルトリプチリン・デシプラミン)	適応があれば単独又は併用にて開始
		SNRI (デュロキセチン・ベンラファキシン)	
		Caチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド (ガバペンチン・プレガバリン)	
		リドカイン塗布薬	局所性疼痛：本剤の単独塗布あるいは1st lineの薬物併用
		オピオイド・トラマドール	急性痛・痙痛・急性増悪痛、上記薬物での投与量調整中の一時的疼痛などの場合に、単独又は1st lineの薬物と併用投与
3	疼痛・QOLの再評価を頻回実施：1) 疼痛軽減が3/10以下で副作用に耐えうる場合、治療薬継続。2) 疼痛の程度が4/10以上の場合、1st lineの薬剤を1種類追加。3) 疼痛改善ない場合(30%以下の改善)は、他の1st lineの薬物に変更		
4	2nd line grade A	オピオイド・トラマドール	1st lineの薬物の併用でも効果ない場合、2ndあるいは3rd lineの薬物を考慮するか疼痛専門医師・疼痛センターに照会
	3rd line grade B	抗けいれん薬・SSRI・メキシレチン・NMDA受容体拮抗薬・カプサイシン塗布薬	

Recommendation : grade A : 投薬が強くと進められる。 grade B : 投薬が勧められる。(文献51を改変)

ている。我が国では、平成20年11月現在、数種類の薬物が臨床試験中あるいは準備段階にある。

一方、疼痛に対する治療薬の臨床試験の問題点が指摘されている。疼痛の評価指標の主要項目はVAS (visual analogue scale) やNRS (numerical rating scale) などの主観的指標がもちいられ、バイオマーカーや画像評価法などをもちいた客観的評価法の開発が強く望まれる。

### おわりに

DNの全貌は解明されておらず、実際、従来の病型に該当しないような病像に触れることもある。また、主要病型であるDPにおいても有効な治療法の開発にはいたっていないが、一つには治療効果の評価法の進歩が切に望まれる。今後、細胞工学的な手法による神経組織への標的化の実現が期待されるが、一方では精密な患者観察の必要性を強調し過ぎることはない。

### 文 献

- 1) Thomas PK: Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2): S54—57
- 2) Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, et al: Diabetic neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956—962
- 3) Said G, Baudoin D, Toyooka K: Sensory loss, pains, motor deficit and axonal regeneration in length-dependent diabetic polyneuropathy. 2008 (published online)
- 4) Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, et al: The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992; 42:

1164—1170

- 5) 糖尿病性神経障害を考える会：糖尿病性多発神経障害の病期分類。末梢神経 2004; 15: 93—94
- 6) Thomas PK: Motor involvement in diabetic neuropathy. *Int J Diabetes* 1994; 2: 1—4
- 7) Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553—1579
- 8) Suarez GA, Clark VM, Norell JE, et al: Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 240—245
- 9) Archer AG, Watkins PJ, Thomas PK, et al: The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 491—499
- 10) Wilbourn AJ: Diabetic entrapment and compression neuropathies. In *Diabetic Neuropathy*, ed by Dyck PJ, Thomas PK, Saunders, Philadelphia, 1999, pp 481—508
- 11) Asbury AK: Proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1977; 2: 179—180
- 12) Said G, Goulon-Goeau C, Lacroix C, et al: Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1994; 35: 559—569
- 13) Said G, Lacroix C, Lozeron P, et al: Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. *Brain* 2003; 126: 376—385
- 14) Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM: The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1229—1231
- 15) Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al: The spectrum of

- neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003; 60: 108—111
- 16) Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, et al: Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 633—643
  - 17) Smith AG, Rose K, Singleton JR: Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. *J Neurol Sci* 2008; 273: 25—28
  - 18) Singleton JR, Smith AG, Russell JW, et al: Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003; 52: 2867—2873
  - 19) Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al: Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29: 1294—1299
  - 20) IG Obrosova, et al: High-Fat Diet-Induced Neuropathy of pre-diabetes and obesity Effects of “healthy” diet and aldose reductase inhibition. *Diabetes* 2007; 56: 2598—2608
  - 21) Zochodne DW: Diabetic polyneuropathy: an update. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 527—533
  - 22) Dyck PJ: Hypoxic neuropathy: does hypoxia play a role in diabetic neuropathy? The 1988 Robert Wartenberg lecture. *Neurology* 1989; 39: 111—118
  - 23) Yasuda H, et al: Diabetic neuropathy and nerve regeneration. *Prog Neurobiol* 2003; 69: 229—285
  - 24) Obrosova IG, Li F, Abatan OI, et al: Role of poly (ADP-ribose) polymerase activation in diabetic neuropathy. *Diabetes* 2004; 53: 711—720
  - 25) Cameron NE, Cotter MA: Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway. *Curr Drug Targets* 2008; 9: 60—67
  - 26) Brussee V, Cunningham FA, Zochodne DW: Direct insulin signaling of neurons reverses diabetic neuropathy. *Diabetes* 2004; 53: 1824—1830
  - 27) Sima AA, Zhang W, Li ZG, et al: Molecular alterations underlie nodal and paranodal degeneration in type 1 diabetic neuropathy and are prevented by C-peptide. *Diabetes* 2004; 53: 1556—1563
  - 28) Ho EC, Lam KS, Chen YS, et al: Aldose reductase-deficient mice are protected from delayed motor nerve conduction velocity, increased c-Jun NH2-terminal kinase activation, depletion of reduced glutathione, increased superoxide accumulation, and DNA damage. *Diabetes* 2006; 55: 1946—1953
  - 29) Terashima T, Kojima H, Fujimiya M, et al: The fusion of bone-marrow-derived proinsulin-expressing cells with nerve cells underlies diabetic neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 12525—12530
  - 30) Yasuda H, Hirai A, Joko M, et al: Effect of aldose reductase inhibitor on cutaneous nerve fiber length in diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23: 705
  - 31) Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341—350
  - 32) Martin CL, Albers J, Herman WH, et al: Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006; 29: 340—344
  - 33) Dyck PJ, Davies JL, Clark VM, et al: Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. *Diabetes Care* 2007; 29: 2282—2288
  - 34) Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, 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* 2006; 29: 1538—1544
  - 35) Hotta N, Kawamori R, Atsumi Y, et al: ADCT Study Group: Stratified analyses for selecting appropriate target patients with diabetic peripheral neuropathy for long-term treatment with an aldose reductase inhibitor, epalrestat. *Diabet Med* 2008; 25: 818—825
  - 36) Hotta N, Toyota T, Matsuoka K, et al: Clinical efficacy of fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1776—1782
  - 37) Bril V, Buchanan RA: Aldose reductase inhibition by AS-3201 in sural nerve from patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 2369—2375
  - 38) Keen H, Payan J, Allawi J, et al: Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid. The gamma-Linolenic Acid Multicenter Trial Group. *Diabetes Care* 1993; 6: 8—15
  - 39) Malik RA, Williamson S, Abbott C, et al: Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998; 352: 1978—1981
  - 40) Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114—121
  - 41) Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT, et al: Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: A randomized controlled trial. rhNGF Clinical Investigator Group. *JAMA* 2000; 284: 2215—2221
  - 42) Isner JM, et al: VEGF gene transfer for diabetic neuropathy

- thy. *Hum Gene Ther* 2001; 12: 1593—1594
- 43) Oi J, Terashima T, Kojima H, et al: Isolation of specific peptides that home to dorsal root ganglion neurons in mice. *Neurosci Lett* 2008; 434: 266—272
- 44) Krendel DA, Costigan DA, Hopkins LC: Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Arch Neurol* 1995; 52: 1053—1061
- 45) Pascoe MK, Low PA, Windebank AJ, et al: Subacute diabetic proximal neuropathy. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 1123—1132
- 46) Jann S, Brammerio MA, Facchetti D, et al: Intravenous immunoglobulin is Effective in diabetic patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : long term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 80: 70—73
- 47) Hirade M, Yasuda H, Omatsu-Kanbe M, et al: Tetrodotoxin-resistant sodium channels of dorsal root ganglion neurons are readily activated in diabetic rats. *Neuroscience* 1999; 90: 933—939
- 48) Sanada M, Matsuura H, Omatsu-Kanbe M, et al: Cytosolic Ca<sup>2+</sup> under high glucose with suppressed Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump activity in rat. *Neuroreport* 2004; 15: 197—201
- 49) Sindrup SH, Jensen TS: Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389
- 50) Wong MC, Chung JWY, Wong TKS: Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systemic review. *Brit Med J* 2007; 335: 87—96
- 51) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237—251
- 52) Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324—1334

### Abstract

#### Pathophysiology and treatment for diabetic neuropathy

Hitoshi Yasuda, M.D.

Faculty of Nursing, Shiga University of Medical Science

Diabetic neuropathy (DN) is the most frequent among peripheral neuropathies. Since its pathophysiology is so complicated, neither classification nor therapeutic management of DN has been established. Sensory/autonomic polyneuropathy (DP) is the main type of DN. Since diabetic patients occasionally have one or more subtypes of DN and/or other polyneuropathy including treatable neuropathy like CIDP, the treatment for DP has to be conducted after excluding the possibility of other conditions. Glycemic control is most essential to prevent the development of DP. However, it is practically difficult to keep HbA1c under 6.5% so that drinking and smoking better be restricted and blood pressure be properly maintained to retard the progression of DP. Aldose reductase inhibitor is only one commercially available drug for DP and its efficacy must be evaluated by nerve function tests along with subjective symptoms. More vigorous therapeutic procedure is expected by obtaining not only more potential drugs based on pathogenic mechanisms but also the technique targeting of DNA/siRNA of given peptides at dorsal root ganglion neurons.

(*Clin Neurol*, 49: 149—157, 2009)

**Key words:** diabetic neuropathy, classification, pathogenic mechanism, treatment, neuropathic pain