



# 岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

ヒト糖尿病性神経障害における末梢神経病変の磁気  
共鳴画像解析による検討 --  
アルドース還元酵素阻害剤,  
プロスタグランディンI<sub>2</sub>誘導体投与効果について --

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2008-02-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 柴田, 敏朗 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/15093">http://hdl.handle.net/20.500.12099/15093</a>

氏名 (本籍)	柴田 敏朗 (愛知県)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	乙第 1180 号
学位授与日付	平成 10 年 11 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	ヒト糖尿病性神経障害における末梢神経病変の磁気共鳴画像解析による検討 —アルドース還元酵素阻害剤, プロスタグランディン <sub>2</sub> 誘導体投与効果について—
審査委員	(主査) 教授 安田 圭吾 (副査) 教授 恵良 聖一 教授 星 博昭

### 論文内容の要旨

糖尿病性神経症の発症要因には、高血糖によるポリオール代謝経路の活性化による細胞内へのソルビトール蓄積などの代謝障害説、神経栄養血管障害説、非酵素的蛋白糖化説など諸説があるが、実際にはこれらが複雑に関連して神経障害をきたしているものと思われる。すでに我々は磁気共鳴装置を用いて、腓腹神経のスピン-格子緩和時間 ( $T_1$  値) が神経組織における浮腫の指標となり、浮腫の存在と神経機能低下が密接に関連することを報告し、代謝障害における浸透圧物質ソルビトールの細胞内蓄積を示唆する結果と考えた。今回の研究では、高血糖状態での細胞内ソルビトール蓄積を抑制するアルドース還元酵素阻害剤 (Epalrestat, ARI) または血流改善作用を有するプロスタグランディン<sub>2</sub>誘導体 (Beraprost sodium, PGI<sub>2</sub>) による治療前後の  $T_1$  値を比較検討し、糖尿病性神経障害における代謝障害および栄養血管障害の関与と神経組織の浮腫の局在について臨床的検討を行った。

#### 対象と方法

インスリン非依存型糖尿病患者92名と正常対象者19名を対象とした。磁気共鳴画像を用いて腓腹神経の浮腫 (含水量) の指標として  $T_1$  値を測定した。また、神経内部構造変化の指標として信号強度の変動係数 (CV 値) を測定した。神経機能の指標として後脛骨神経の運動神経伝導速度 (MNCV) と心拍変動係数 (CV<sub>R-R</sub>) を測定した。また、年齢・罹病期間・血糖コントロール・ $T_1$  値等をすべてマッチした糖尿病群の各12名に ARI 150 mg/day または PGI<sub>2</sub> 120 μg/day を7か月間投与し、前後で  $T_1$  値、神経機能検査を比較検討した。さらに、CV 値と糖尿病性細小血管合併症との関係を明らかにするため、92名の糖尿病患者において、網膜症、腎症の重症度との関係を検討した。

#### 結果および考察

神経機能は糖尿病群で低下し、血糖コントロール状態の指標 (FPG, HbA<sub>1c</sub>) と負相関を認めた。 $T_1$  値は、FPG, HbA<sub>1c</sub> とは正相関、神経機能とは負相関関係を認めた。ARI または PGI<sub>2</sub> の投与前後の検討では、MNCV は両群で改善した。一方、 $T_1$  値は ARI 群で正常域まで低下したのに対して、PGI<sub>2</sub> 群では治療前後で差を認めなかった。しかし、PGI<sub>2</sub> 群を治療前の  $T_1$  値を糖尿病患者の平均値である 800 msec より高値の、浮腫が高度と思われる群とそれ以下の群とで比較した場合、 $T_1$  値が高値であった群では PGI<sub>2</sub> 投与後有意に低下した。

従来、糖尿病性神経症における神経組織の浮腫の局在は間質とされていたが、我々は、既に基礎的実験において、糖尿病ラットの坐骨神経における細胞内の浮腫の存在を証明している。それが  $T_1$  値の延長で示され、生体での末梢神経障害と相関していることも既に報告した。今回の研究で、すべての ARI 群において  $T_1$  値が低下したことは、糖尿病においてポリオール代謝亢進の結果、増加したソルビトールの細胞内蓄積等による細胞内浮腫を ARI が改善していることを示し、その結果 MNCV (神経機能) が改善する可能性を示したものと考えられる。また、アルドース還元酵素は神経細胞以外の血管細胞内皮等にも存在することを考慮すると、ARI 投与によって栄養血管内皮細胞機能と血流障害による低酸素血症が改善され、血管透過性亢進による神経組織の間質浮腫も改

善した可能性も考えられる。一方、PGI<sub>2</sub>投与群では浮腫高度群でT<sub>1</sub>値の低下（神経組織の浮腫の改善）が認められたが、PGI<sub>2</sub>の薬理作用から考えて神経組織の血流改善作用により、神経組織の間質における浮腫が改善されたものと推測される。

今回の対象例のように罹病期間が長く、糖尿病性神経症の原因として、代謝障害および栄養血管障害の両者を有している症例では、糖尿病性神経症に対する治療として、十分な血糖コントロールに加え、ARI投与によるポリオール代謝経路の抑制が有効であり、かつ血管拡張剤による血流改善も相乗効果を有するものと思われる。

糖尿病患者の腓腹神経における信号強度の変動係数（CV値）は、糖尿病群で増加し、連続的な分布を示すことを既に報告したが、今回、罹病期間と糖尿病性網膜症や腎症といった細小血管病変との関連を検討した。その結果、CV値は罹病期間・網膜症・腎症の進行と共に増加した。従来から推測されていたように、CV値の大きい状態は栄養血管障害による神経組織の多巣性神経脱落を示唆する所見と考えられる。

## 結 論

磁気共鳴画像によるT<sub>1</sub>値とCV値の測定は、糖尿病性神経障害の診断と治療効果の評価に有用であることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

申請者柴田敏朗は、これまで困難であった糖尿病性神経症の病態、治療薬剤の選択、治療効果の評価について、患者腓腹神経の磁気共鳴画像を用いることにより客観的に把握できる可能性を示した。本研究は糖尿病の実地臨床に寄与すること大であると思われる。

---

### [主論文公表誌]

ヒト糖尿病性神経障害における末梢神経病変の磁気共鳴画像解析による検討  
—アルドース還元酵素阻害剤、プロスタグランディンI<sub>2</sub>誘導体投与効果について—  
平成10年発行 糖尿病 41 : 423~431