

総 説

糖尿病性ニューロパチーにおける軸索イオンチャンネル機能

梶 龍 児

徳島大学医学部附属病院難聴診療部 (高次脳神経診療部)

(平成13年9月10日受付)

はじめに

我が国の糖尿病患者またはその予備軍は600万人とも900万人とも言われ、糖尿病の代表的な合併症であるニューロパチーは極めて重要な神経疾患である。

1. 糖尿病性ニューロパチーの分類

糖尿病で最もよくみられるニューロパチーは、遠位対称性のポリニューロパチーであるが、他にも種々の病態がある。

糖尿病性末梢神経障害は、臨床的な自覚症状を必ずしも伴わない潜在的神経障害 (subclinical neuropathy) と、症状を伴う臨床的神経障害 (clinical neuropathy) に大別される (Table 1)。前者は後者に先行することが多いが、必ずしもそうではない場合もある。特に2 bの限局性神経障害は単独でも起こりうる。近年、糖尿病患者に慢性炎症性脱髄性ニューロパチー (CIDP) や、血管炎性のニューロパチーを合併することが多いとの指摘があり^{1,3)}、鑑別診断上重要である。インスリンで血糖をコントロールしながら注意深くステロイドを用いて治療することもある。遠位対称性ポリニューロパチーで

は、運動神経の症状のみを呈することはなく、もしそうであれば、これらの合併症を疑う必要がある。

2. 糖尿病性ポリニューロパチーの特徴

糖尿病性ポリニューロパチーは、他の代謝性ポリニューロパチーと較べて早期から著明に伝導速度の低下をきたしやすい。糖尿病モデルラットや患者において伝導速度が血糖のコントロールにより急速に改善することがあり、この事実は神経の再生や脱髄性病変の修復 (再髄鞘化) では説明できない⁴⁾。糖尿病の神経ではNaチャンネル電流の低下 (後述) が指摘されており、これにより跳躍伝導に必要なNaチャンネルの局所反応が低下することが伝導速度の遅れをきたす可能性がある。糖尿病性ポリニューロパチーの他の特徴として、早期から振動覚の低下²⁾や自律神経障害をきたしやすい点があげられ、Table 2にも潜在的神経障害として分類されている。

3. 軸索機能

軸索の主な機能は膜電位の維持と興奮性の調節にある (Table 2)。膜が脱分極をおこすと、まず、Na⁺チャネ

Table 1 糖尿病末梢神経障害の分類と病期

| | |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| 1. 潜在的神経障害 (subclinical neuropathy) | 2. 臨床的神経障害 (clinical neuropathy) |
| a. 電気生理学的検査の異常 | a. 遠位対称性ポリニューロパチー |
| 神経伝導速度の低下 | 末梢対称性感覚・運動系の多発神経障害 |
| 感覚神経活動電位の振幅低下 | 大径線維群, 小径線維群, 混合性 |
| b. 定量的感覚検査の異常 | 自律神経障害 |
| 振動覚, 触覚, 温度覚 (高温, 低温) など | 心血管系, 瞳孔, 消化管, 泌尿生殖器系, |
| c. 自律神経検査の異常 | 無自覚性または無反応性低血糖, 発汗異常 |
| 心血管系反射の異常や変化 | b. 限局性神経障害 |
| 低血糖に対する生化学的異常反応 | 単一神経障害 (単一性, 多発性) |
| | 筋萎縮 |

Table 2 軸索機能 - 膜の興奮性の維持 -

1. 脱分極に際して働く機序 (1 - 4 の順)
 1. Na チャンネル - 活動電位
 2. Fast K チャンネル - 再発火の抑止
 3. Slow K チャンネル - 静止膜電位の回復 (特に高頻度インパルスの後)
 4. Na-K ポンプ - Na の排泄 / K の取り込み 過分極をきたす
2. 過分極に際して働く機序
 1. 内向き K 電流

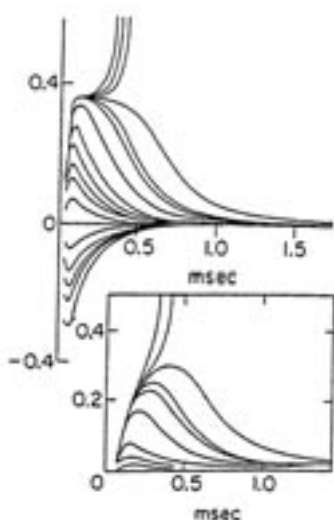


Fig .1 . Electrotonic potentials after brief depolarizing (above) or hyperpolarizing (below) current stimulation of the excised nerve. The inset below is the subtraction between the two representing the local response (Hodgkin 1938).

ルの一部が開くことによる局所反応 (local response) がおこる (Fig .1) 。開いた Na 電流がさらに脱分極をきたし、連鎖反動的に、さらに脱分極が加速し閾値に達すると活動電流 (action current) を生じこれが伝播する。正常の有髄線維では、開いた Na⁺チャンネルは自ら不活化することにより活動電流が終焉し、短い不応期に入る。無髄神経や脱髄に陥った神経では、fast K⁺チャンネルが阻害されると1回の刺激で活動電流は反復的にインパルスが生じることが知られており、fast K⁺チャンネルの重要な機能の1つは、これらの異常なインパルスの発生を抑えることにあるとされている。

複数のインパルスの通過後にはslow K⁺チャンネルが開くことにより、膜電位の持続的脱分極を抑える。さらに、高頻度のインパルスの通過後には細胞内 Na⁺イオン濃度が上昇し、これを契機として Na⁺ - K⁺ポンプが活性化される。これはATP依存性であり、取り入れるKイオンよりも多くのNaイオンを排出するために膜の過分極を引き起こす。この過分極は、しばしば著明になり、脱髄病変では高頻度インパルス通過に際して、一過性に伝導ブロックを引き起こす (頻度依存性伝導ブロック) 。このような著明な過分極に対して、内向きKチャンネルが開き、K⁺を細胞内に取り込む。この内向き電流はNa⁺を通すこともあるが、主に細胞外に貯留するK⁺イオンを処理する重要な働きをも担っている。以下に、これらの軸索のイオンチャンネルの機能を調べる方法について述べる。ここでは「閾値」を、「ある特定の振幅の複合筋 (または感覚神経) 活動電位を生じさせるのに必要な刺激電流」と定義する。

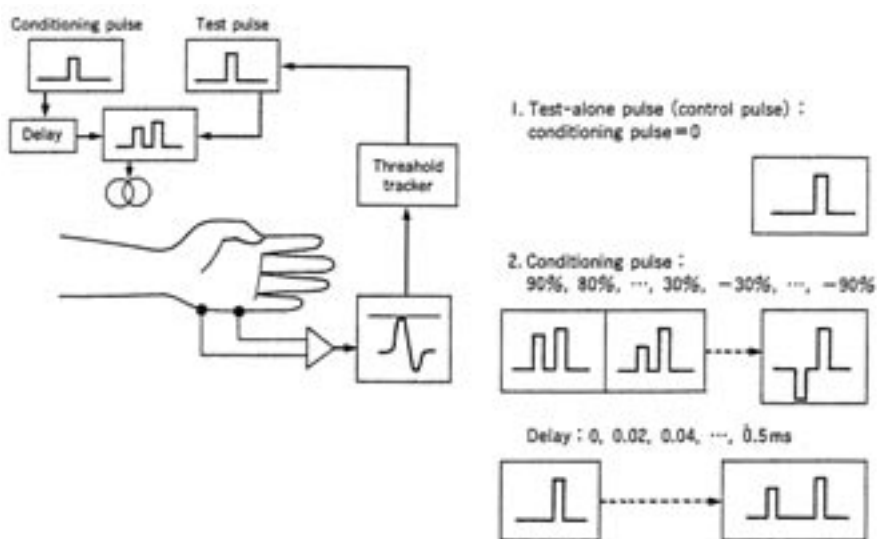


Fig .2 . Equipment for latent addition (LA)

4. 潜行加算法 (Latent Addition , LA)

本法は臨床的に Na⁺チャンネルの機能を評価する方法で、前述の局所反応 (local response) を、60μsec の持続の閾値下条件刺激 (脱分極性と過分極性がある) のもとでの閾値電流の変化を、同じく60μsec の持続の試験刺激を用いて、種々の刺激間隔のもとでプロットしていくものである (Fig .2) 。その結果得られる脱分極性条件刺激に

よる閾値変化は、過分極性の場合よりも長く続くが (Fig .3), これは閾値下の刺激であっても一部の Na⁺ チャンネルが開いて、いわゆる局所反応を生じるからである。この脱分極部と過分極部の差が局所反応に相当し、これが局所 Na 電流にほぼ相当する。糖尿病患者では、運動神経や特に感覚神経では正常者に比して、この面積 (Area Under Curve, AUC) が低下しており (Fig .4),

そのピーク値の低下は運動神経伝導速度 (MCV) と関連していた (Fig .5)。すなわち、糖尿病における MCV の低下は、Na 電流の低下が関与している可能性がある。

5 . 閾値電気緊張法 (TE 法)

近年、臨床的に手軽に末梢神経の軸索の膜電位変化や、

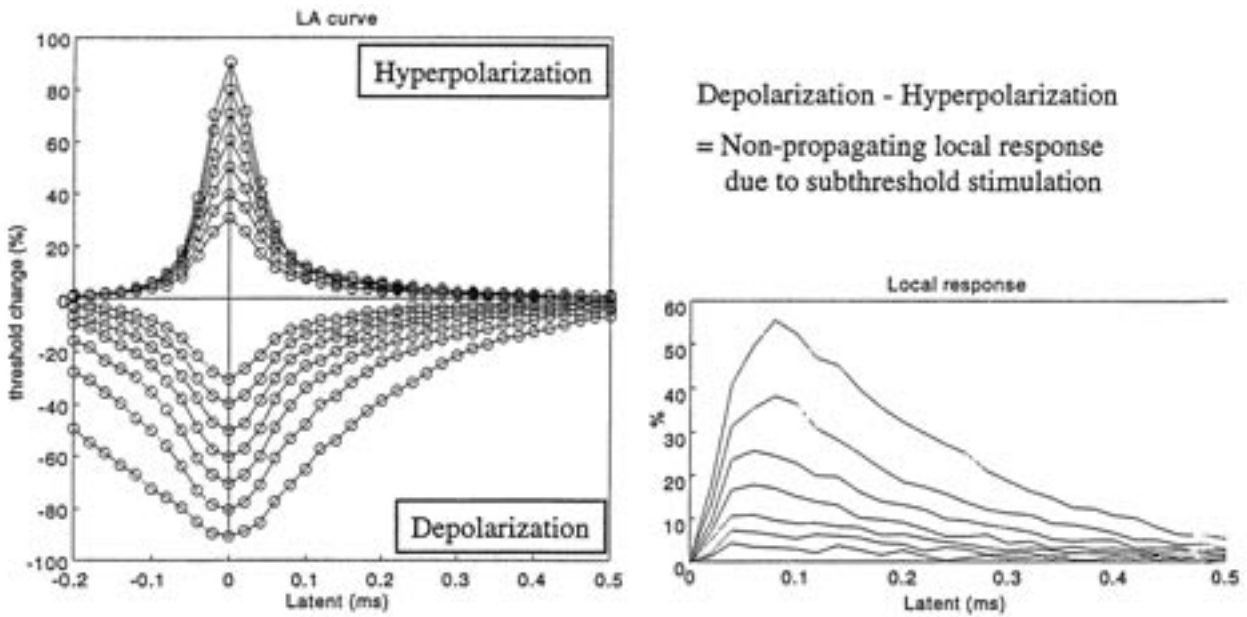


Fig .3 . LA recordings obtained from a human ulnar nerve. Note that the depolarizing side is shown below. Right : the subtraction between the depolarizing and hyperpolarizing records, approximately representing the local sodium channel response.

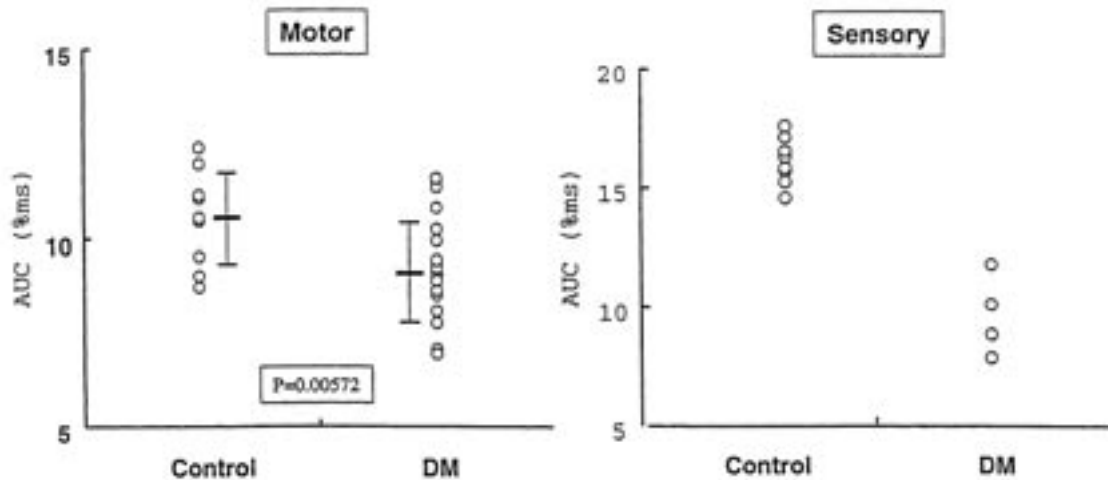


Fig .4 . The amount of local response as measured by the area under curve (AUC) of the subtraction (Fig. 3, right) in normals and diabetic subjects. Left : motor, Right : sensory.

K⁺チャンネル機能を検査する方法（閾値電気緊張法またはTE法）が開発された。詳細は他の総説⁵⁾に譲るが、その原理は次のようになる（Fig.6）

末梢神経に持続の長い（100～300msec）の閾値下の条件刺激（通常、閾値電流の20%および40%の振幅の脱分極または過分極性の矩形波を用いる）を与えることにより神経の軸索の膜電位変化を引き起こし、それに対して開く各種K⁺チャンネルの機能を評価しようとするものである。具体的には、膜電位の指標として、試験刺激（持続1msec）を条件刺激の各時点で与え、一定の振幅の筋または知覚神経電位を記録するために要した電流（す

なわち閾値）の変化を通してコンピューターを用いて計測する（Fig.7）。したがって記録の縦軸は電位ではなく、閾値減少率（%）となっている。上向きの振れは閾値が減るので、膜電位の脱分極を、下向きは閾値が上が

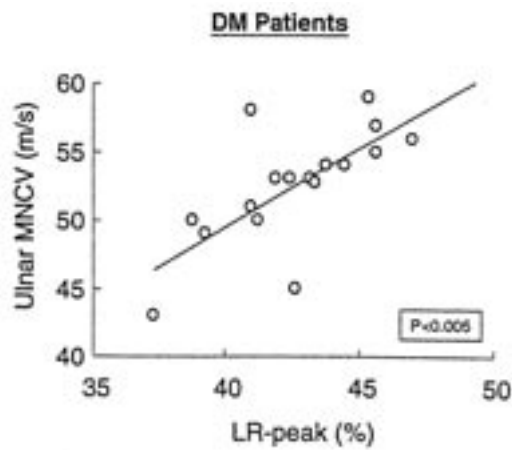


Fig.5 . The relationship between the ulnar nerve motor conduction velocities and the AUC measured from the same nerve in diabetics.

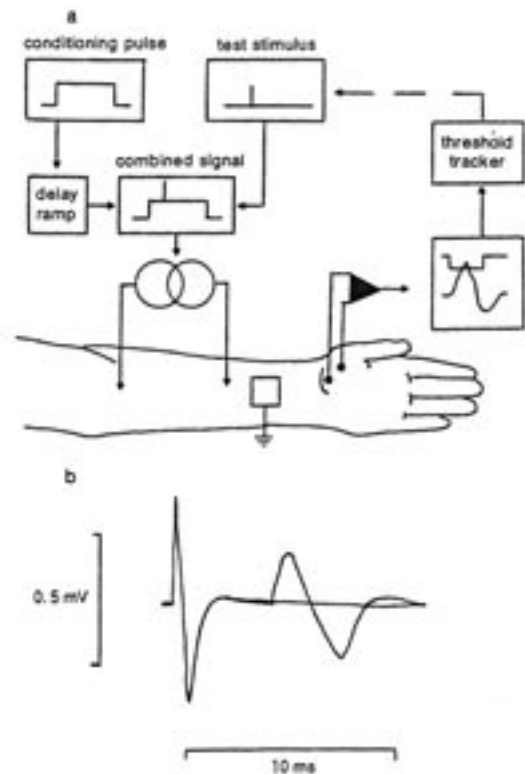


Fig.6 . Equipment for threshold electrotonus

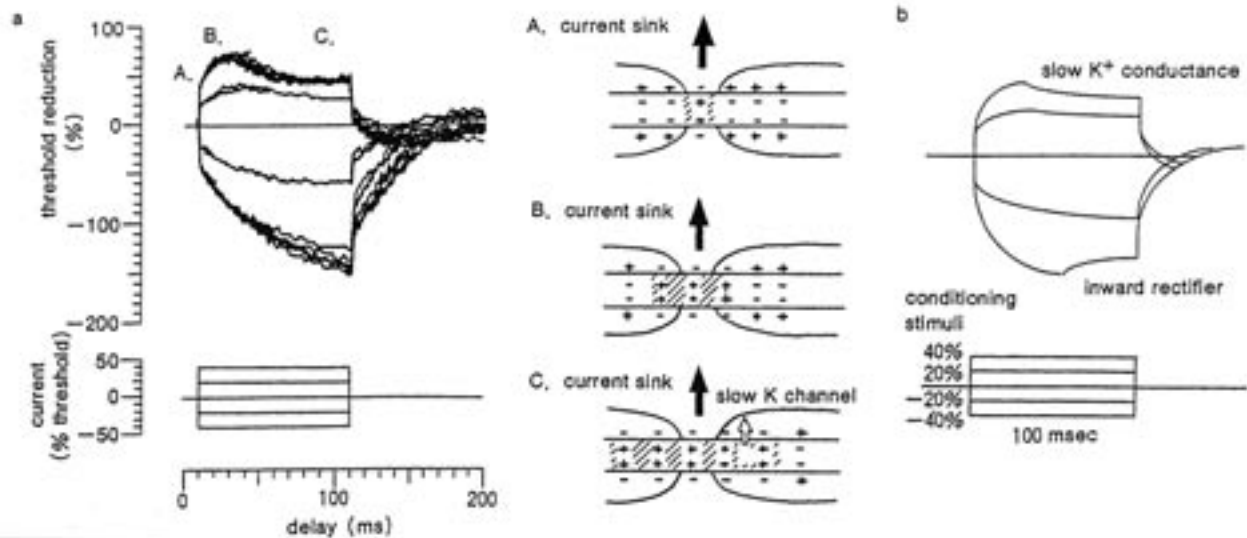


Fig.7 . The principle of threshold electrotonus

るので過分極を表している。

Fig .7にはaに実際のヒトでの記録（6例の重ね書き）と、その模式図を示す。下段は閾値電流の20%および40%の強度の脱分極性または過分極性の条件刺激の波形である。その4つの条件刺激に対応する閾値下の膜電位変化が、その上に示されている。aの右の模式図は脱分極性の各条件刺激により、髄節とその近傍の膜電位が変化していく様を示している（軸索内の“+”は、実際に膜電位が逆転しているのではなく、周りに比べて脱分極していることを示す）。

A, B, Cは、それぞれ条件刺激開始直後（A）、10~20msec（B）、80~90msec（C）の時点での状況を示している。Aでは、最も抵抗の低い髄節部分が最初に脱分極している状態で、さらに条件刺激が続くことにより、髄節近傍や髄節間の軸索に脱分極が及ぶ（B, C）。これに伴って膜電位もA Bにみられるように脱分極（上向きの振れ）する。髄節間には、Slow K⁺チャンネルが比較的多く存在し、膜電位を一定に保つ役割を果たしている（外向きK⁺電流）。同部が脱分極するとK⁺チャンネルが開くことにより、膜電位が脱分極とは逆の方向（再分極C：下向きの振れ）へ動く。このCのセグメントを通してslow K⁺チャンネルの機能を評価できる。

K⁺電流には脱分極時に働く外向き電流の外に、膜の過分極時に働く内向きK⁺電流（inward rectifier）が存在し過分極を抑制している。この機能もTE法を用いて評価できる。すなわち、過分極性の条件刺激を与えた場合、軸索が髄節から髄節間へと過分極する。すると、髄筋間に比較的多い内向きK⁺チャンネルが開き、過分極を

抑制する方向へ働く（b）。TEの下半分の過分極時の膜電位変化がより下向きにいくのを妨げているのがこの内向きK⁺電流（inward rectifier）であり、下向きの振れの程度からこのチャンネルの機能を評価できる。すなわち内向きK⁺電流（inward rectifier）の機能が低下すると過分極時の下向きの振れが、より大きくなることになる。

6 . 糖尿病性ポリニューロパチーの病態生理

1996年 Hornら⁶⁾は、このTE法を用いて糖尿病患者の軸索機能を評価した（Fig .8）。ポリニューロパチーを持つ患者は、そうでないものに比して有意に過分極時の下向きの振れが大きく、すなわち内向きK⁺電流は低下していた。

これとは別にわれわれは、ストレプトゾトシン糖尿病ラットにおいて尾部運動神経の伝導時間とTE法による軸索機能の評価を、正常対照群、糖尿病群、アルドース還元酵素阻害剤（ARI；エパルレスタット30mg/kg/day）を投与した糖尿病群の3群で行った⁷⁾。

Fig .9は伝導時間の推移であるが、糖尿病群（右）では発症1カ月目ですでに伝導時間の延長（すなわち伝導速度の低下）がみられているが、正常対照群（左）やARI投与糖尿病群（中）ではみられない。

Fig .10はTE所見であるが、糖尿病群（DM ARI（-）、右）では、発症2カ月目で過分極時の下向きの振れの増大と脱分極時の上向きの振れの軽度の増大を認めている。これらの所見は著明な内向きK電流（inward rectification）の低下を意味し、Hornらのヒトでの結果を裏付

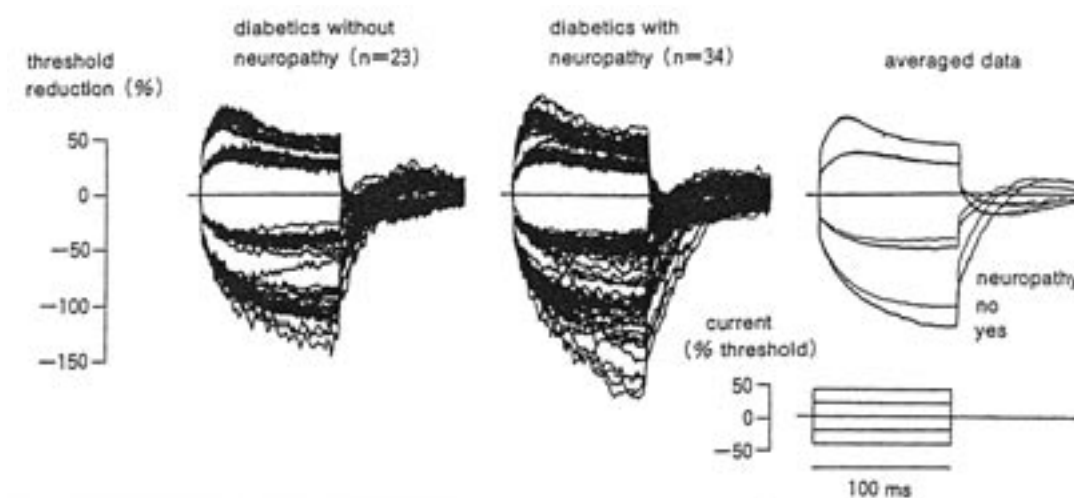


Fig .8 . TE findings in diabetic patients (from ref. 7)

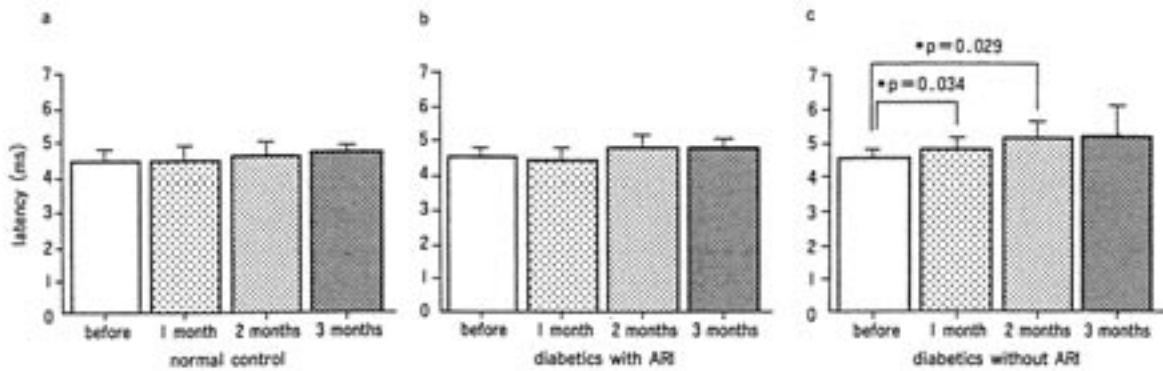


Fig. 9 . Sequential changes of conduction latencies among normal and diabetic rats. The latter were divided into those treatment with aldose reductase inhibitor (ARI) and those untreated (from ref. 8). * represents significant difference

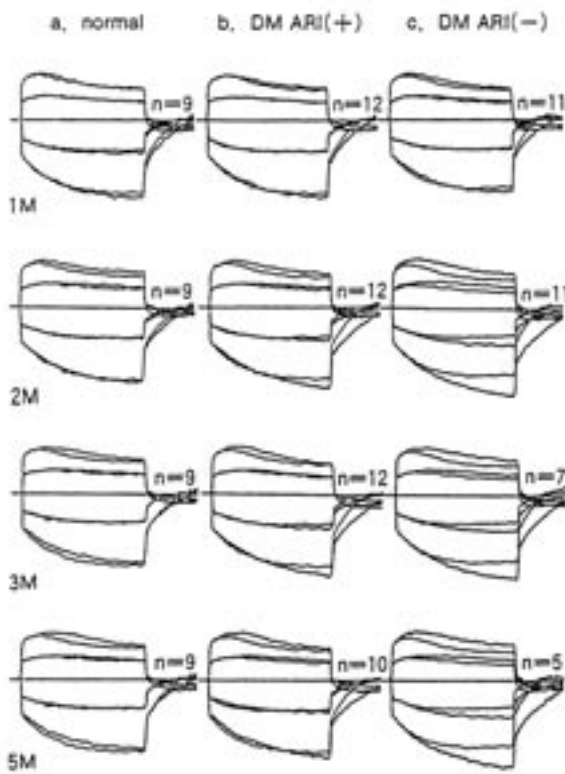


Fig. 10 . Sequential changes of TE in diabetic rats with or without ARI and normal rats.

けるものである。これらの変化は、正常コントロール群はもちろんのこと、ARI 投与糖尿病群 (DM ARI (+), 中) でもみられない。

これらをまとめると、これらの DM モデル動物では、まず一番早期に伝導速度の低下がみられ、それに引き続

き内向き K⁺電流の低下がみられる。これらの所見は、虚血時にみられる TE 所見⁵⁾ (fanning-in: 波形が内側に推移する) とは逆の現象である。ちなみに、このような早期の機能障害がみられる時期の形態学的な所見は軽度の軸索萎縮のみであった。

内向き K⁺電流の機能は、膜の過分極を抑制することにある。膜の過分極は多数のインパルスが通過した後に起こりやすく、有髄神経よりも無髄神経でより顕著にみられる。実際、無髄神経が伝えることのできるインパルスの最大周波数は主にこの過分極によって決定される⁸⁾。これは内向き K⁺電流が障害されると、インパルス通過後の過分極が長引くために次にインパルスが通過できるようになるまで時間がかかるため、ある一定の周波数以上のインパルスを送ることができなくなる (頻度依存性伝導ブロック)。この現象は、無髄神経では例えば 1 Hz 程度の比較的遅い周波数でもみられ、一定の周波数で恒常的に発火している自律神経系では大きな障害となりうる。また、パチニ小体などの振動覚受容器の神経終末の無髄部分で同様のことが起これば、早期に振動覚が低下する現象を説明することができる。

このような DM モデルで早期にみられる異常は、他のニューロパチーでよくみられる節性脱髄や軸索変性ではなく、軸索の機能障害である。TE 法を用いて他のニューロパチーでも多くの記録が得られているが DM モデルと同様の所見は得られていない。

また、これらの一連の早期の機能異常がアルドース還元酵素を阻害し、ポリオール経路を遮断することにより防止できることも興味深い。

7. おわりに

糖尿病性ポリニューロパチーは、他の代謝性ニューロパチーにない臨床的・生理学的特徴を持っており、脱髄でも軸索変性でもない、いわば「軸索機能障害性ニューロパチー」ということができる。少なくとも動物モデルの発症早期においては虚血性の変化よりも、ポリオール系を介する代謝異常が、機能障害の原因となっている可能性が高い。この結果からできるだけ早期にポリオール系を阻害することがこの障害を予防する重要な鍵となっている。

文 献

- 1) Krende, D. A., Zacharias, A., Younger, D. S. : Autoimmune diabetic neuropathy. *Neurol. Clin.*, 15 : 959-971, 1997 .
- 2) Mackel, R. : Properties of cutaneous afferents in diabetic neuropathy. *Brain*, 112 : 1359-1376, 1989 .
- 3) Stewart, J.D., McKelvey, R., Durcan, L., Carpenter, S., et al. : Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in diabetics. *J. Neurol. Sci.*, 142 : 59-64, 1996 .
- 4) Thoma, P.K. : Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*, 46 : S54-S57, 1997 .
- 5) 梶 龍児 : Threshold Electrotonus (閾値電気緊張法) の基礎 . *脳波と筋電図* 24 : 352-364, 1996 .
- 6) Horn, S., Quaxthoff, S., Grafe, P., Bostock, H., et al. : Abnormal axonal inward rectification in diabetic neuropathy. *Muscle-Nerve*, 19 : 1268-1275, 1996 .
- 7) Qing, Y., Kaji, R., Takagi, T., Kohara, N., et al. : Abnormal axonal inward rectifier in streptozocin-induced experimental diabetic neuropathy. *Brain*, 124 : 1149-1155, 2001 .
- 8) Grafe, P., Quaxthoff, S., Grosskreutz, J., Alzheimer, C. : Function of the hyperpolarization-activated inward rectification in nonmyelinated peripheral rat and human axons. *J. Neurophysiol.*, 77 : 421-426, 1997 .

Axonal dysfunction in diabetic neuropathy

Ryuji Kaji

Division of Advanced Clinical Neuroscience, University Hospital, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Diabetic neuropathy is characterized by the early decrease in motor conduction velocities and loss of vibratory sense. Autonomic dysfunction may also be present in the early stage. These clinical features are not explained by demyelination or Wallerian degeneration. Threshold tracking techniques such as latent addition or threshold electrotonus have been developed to explore the function of the ion channels non-invasively. Decreased peak Na current was found in diabetic patients, and is correlated with the decreased in motor conduction velocities. Inward rectifiers, which counteract membrane hyperpolarization, were found deficient in diabetic patients and models. This may lead to frequency-dependent conduction block, thus accounting for the early loss of vibratory sense. These clinical tests of axonal function is expected to reveal physiological information which the conventional nerve conduction studies could not provide previously.

Key words : diabetic neuropathy, sodium channel, potassium channel, threshold electrotonus, latent addition