

200826007A

厚生労働科学研究費補助金

糖尿病戦略等研究事業

糖尿病多発神経障害の臨床病期分類の確立と
病期に基づいた治療ガイドラインの作成

平成 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 八木橋 操六

平成 21 年 (2009) 年 4 月

研究報告書目次レイアウト

I. 総括研究報告書	1
糖尿病多発神経障害の臨床病期分類の確立と 病期に基づいた治療ガイドラインの作成	
(資料) 糖尿病多発神経障害の病期分類の Prospective Study のためのプロトコール (調査用紙)	7
II. 疫学調査にかかわる糖尿病多発神経障害 の簡易診断基準と病期分類案	11
III. 分担研究者による研究概要	13
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	17
V. 研究成果の刊行物・別刷	21

I. 総括研究報告書

I. 総括研究報告書

糖尿病多発神経障害の臨床病期分類の確立と
病期に基づいた治療ガイドラインの作成

厚生労働科学研究費補助金（糖尿病戦略等研究事業）
（総括）研究報告書
糖尿病多発神経障害の臨床病期分類の確立と病期に基づいた
治療ガイドラインの作成に関する研究

研究代表者 八木橋 操六 弘前大学大学院医学研究科分子病態病理学教授

研究要旨 糖尿病多発神経障害の診療指針として簡易診断基準や臨床病期分類の作成が試みられているが、その背景となる器質的病変の確認や予後判定や管理・治療のための指標は確立されていない。本研究では、本邦多施設において糖尿病多発神経障害患者の病態を経時的に追跡し、その進展を客観的に評価し、診断基準の見直しや適切な臨床病期分類を確立する。進展に与える因子を解析し、それに対する有効な対策を図る。客観的指標として、神経生理学的検査に加え、皮膚生検による病理学的評価も少数例に実施する。これらを基盤として、糖尿病多発神経障害の病期の進展抑制や修復を目指した治療指針を作成する。初年度は、これらの前向き調査に必要な条件を整え、全国で約 200 名に及ぶ登録を開始した。今後、さらに症例数を増やす段階にある。

研究分担者

佐藤 譲 岩手医科大学医学部・糖尿病代謝内科・教授
安田 斎 滋賀医科大学・地域医療看護学科内科学・教授
佐々木秀行 和歌山県立医科大学・第一内科・准教授
出口 尚寿 鹿児島大学医学部歯学部附属病院・糖尿病代謝内科助教
杉本 一博 弘前大学大学院医学研究科・臨床検査医学・准教授

A 研究目的

糖尿病患者の増大から糖尿病合併症に対する予防、管理・治療が深刻な問題となっている。糖尿病網膜症、腎症につい

ては病期分類が確立され、その治療指針も確立されつつあるが、合併症の中で最も頻度の高い糖尿病多発神経障害については作成されていない。本研究では、全国多施設において糖尿病患者の多数例を用いて糖尿病多発神経障害の実態を最低 3 年間、経時的に把握し、その病態がいかに進行するかを捉え、多発神経障害の診断、病期判定、予防、管理、治療指針の確立を目指す。

B. 研究方法

1. 糖尿病多発神経障害の疫学調査用紙（プロトコール）の作成

糖尿病多発神経障害の診断は、簡易診断基準をベースにし、それをもとに「病期分類」を適用する。すなわち、アキレ

ス腱反射、C128 音叉による振動覚検査を基本とする。感覚低下はモノフィラメント (3.61) にて、自律神経障害はシェロング試験で起立性低血圧をみる。足で筋萎縮をみる。この臨床観察は年 1 回行い血液学的検査も実施する。評価基準の客観的裏づけのため、複数の神経生理学的変化と皮膚病理評価をあわせて行う。神経生理検査は年 1 回診察時実施し、皮膚病理検査は初回あるいは 2 回目診察時に行う。

大半の糖尿病患者が一般医家にて診療を受けている実態を鑑み、可能な限り簡便な早期診断法と病期判定基準を設定する。DN 進展因子の決定のため関連する因子としての体重、身長 (BMI)、血糖コントロール (HbA1c)、血圧、血清脂質などの血液学的検査を実施する。

2. 全国多施設での実施依頼、データ解析方法の確立、研究の倫理委員会承認

全国多施設にお願いし患者登録を推進するため、分担研究者を中心に、プロトコール配布とデータ解析のためのソフトウェアの作成を行った。ソフトウェアとしては、解析経過で変更できるように多くの項目が並列して解析できるように作成した。

この疫学調査の実施は研究代表者施設である弘前大学の倫理委員会に申請し、2008 年 8 月に承認となった。同時に一般的な倫理規定に則り、患者のインフォームドコンセントを得て行う内容となっている。

C. 研究結果

1. 実際の検討症例の選択と糖尿病多発

神経障害の評価

1) 糖尿病多発神経障害の簡易診断と病期分類試案の実施

患者登録の際、まず糖尿病患者の多発神経障害についての標準化された診察を行い、その診断および病期についての判定を行った。インフォームドコンセントのもと、今回の 3 月末の時点で、約 200 名が登録されているが、今後 6 月末までに新規の症例登録を加え、多数例を目標としている。なお、データは分担研究者から申請者施設に登録しコード化され申請者が管理する。登録症例については、経時的に主任研究者施設から分担研究者施設に連絡する。

2) 糖尿病多発神経障害の病期分類の適用と、神経生理学的および皮膚生検検査

暫定的に作成した臨床病期分類の予備的検討を行った。和歌山医大佐々木らにより、症状として感覚、自律、運動神経障害の順に進行することが確認された。また札幌小野らは、検索 155 名中、I 期 (神経障害なし) 89 名、II 期 (無症状期) 24 名、III 期 (症状期前期) 32 名、IV 期 (症状期中期) 5 名、V 期 (症状期後期) 5 名で、感覚異常、自律神経異常と並行して病期が進展することを確認した。また、分担研究者安田の施設では 31 名について検討し、分類案で想定した病期が神経生理学的検査上の腓腹神経振幅 (SNAP) の低下と比例することを実際に示した。これらの検討から、病期分類の妥当性が確認され、本研究開始の基盤が確立できた。

次年度から開始する、皮膚病理評価のため、実験的糖尿病ラットおよびヒト皮膚 (非糖尿病症例) でそれぞれ足底、腓腹部より皮膚を採取し、表皮分布神経の観

察を行った。表皮神経観察は凍結切片でのPGP9.5免疫染色による二次元蛍光顕微鏡観察にて行った。その結果、凍結切片作成、免疫染色法の実験が確立され、評価可能な標本作製が得られるに至った。分担研究者杉本は米国 Johns Hopkins 大学、Minnesota 大学での皮膚神経評価の実験を研修し、手技をさらに確立している。

D. 考察

今回の研究計画は糖尿病神経障害の自然史を確立し、それに基づく病期分類を作成するためである。大多数の糖尿病患者がとるであろう神経障害の進展過程を明らかにすることは、神経障害の予防あるいは進展阻止を図るうえで重要であり、かつ患者管理や治療法開発のためにも不可欠なものである。

今回の前向き調査の計画として初年度は主に糖尿病多発神経障害の病態把握と客観的評価データとの相関の解析を中心に、2年目では1年間で進展する項目を明確にするとともに神経生理、皮膚病理との関連を解析する。3年目では、進展因子の解析を主な予定とする。プロトコール作成や、データ解析のための管理方法などの準備もあり今回の開始時期が8月とずれ込んだことから、初回登録症例数が期待している数よりも下回り、約200例ほどに留まった。しかしながら、今後研究協力者を増やし、最終的には600～1000名を目標としたい。

本研究では薬剤などの介入試験は行わないが、横断面調査において糖尿病各種薬剤、生活習慣と多発神経障害の進展度との関連を検索する予定である。どのよ

うな症例において神経障害のリスクが高いか、あるいは薬剤を服用している場合神経障害の程度が低い、などの情報が得られることも考えられ、経時的なデータが得られる2、3年目の解析が期待される。このような神経障害についての疫学研究は、本邦でははじめてのケースであり、今後血糖コントロールや他の合併症との関わりも明らかになるものと思われる。

現在、糖尿病患者の神経障害の頻度は日本糖尿病対策会議のデータでは実に47.1%と患者の半数近くに及ぶ。東北地方の調査においても糖尿病患者の約0.8%で下肢・足の潰瘍、壊疽の症例がみられるとされる。心血管自律神経障害をもつ糖尿病患者の5年生存率が50%以下という深刻な実状をみても、糖尿病多発神経障害の発症、進展阻止は糖尿病診療の中でも極めて重要な課題である。本研究の推進によって、糖尿病患者における糖尿病多発神経障害の診療の指針が得られ、その進展阻止、QOL向上など具体的な改善、社会経済的にも大きな効果が得られることが期待される。

E. 結論

糖尿病多発神経障害の病期分類確立のため、全国多施設による前向き調査のためのプロトコール作成を行い、データ解析のためのシステムを完成させた。研究計画初年度の登録症例数は約200例であったが、今後症例数を増加させ、多数例での解析が可能となるよう計画している。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 八木橋操六: 糖尿病神経障害概論 豊田隆謙、八木橋操六編、糖尿病神経障害の新知識、東京医学社、東京、2008年、57-87頁
- 2) 八木橋操六: 糖尿病神経障害の病理・病態、河盛隆造編、新時代の糖尿病学(4)日本臨床社、大阪、2008年190-198頁
- 3) 杉本一博、八木橋操六: 糖尿病自律神経障害の治療 河盛隆造、岩本安彦編、糖尿病最新の治療 2007-2009、南江堂、東京、2007年、190-192頁
- 4) 八木橋操六: 私の診療経験から糖尿病神経障害の診かた・考え方 トータルケアへの道 臨牀と研究、85巻11号、1651-1656、2008
- 5) 杉本一博、保嶋実、八木橋操六: 自律神経の障害とその検査 update. Clinical Neuroscience 26巻11号、1230-1232、2008
- 6) 八木橋操六: 糖尿病多発神経障害の成因と診断 新しい展開、糖尿病学の進歩 42号、205-212、2008
- 7) 八木橋操六: 糖尿病の疫学・病態・診断学の進歩 糖尿病の病理、日本臨床 66巻増刊4 新時代の糖尿病学(2)、26-32、2008
- 8) 佐藤謙、馬場正之、八木橋操六、須田俊宏、富永真琴、大門真、渡辺毅、岡芳知、豊田隆謙: 糖尿病神経障害の発症頻度と臨牀診断におけるアキレス腱反射の意義 東北地方 15,000人の実態調査、糖尿病 50巻11号、799-806、2008
- 9) 杉本一博、八木橋操六、須田俊宏、保

嶋実: 糖尿病性神経障害の病態と対策 2型糖尿病性神経障害と心血管危険因子、糖尿病合併症 21巻2号、116-119、2007

10) Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des* 14(10):953-961, 2008.

11) Yamagishi S, Ogasawara S, Mizukami H, Yajima N, Wada R, Sugawara A, Yagihashi S. Correction of protein kinase C activity and macrophage migration in peripheral nerve by pioglitazone, peroxisome proliferator activated-gamma-ligand, in insulin-deficient diabetic rats. *J Neurochem* 104(2):491-499, 2008

12) Yagihashi S, Yamagishi S, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes Res Clin Pract* 77 Suppl 1:S184-189, 2007.

2. 学会発表

1) Yagihashi S, Yamagishi SI, Mizukami H, et al. Escape phenomenon from polyol pathway to other metabolic cascade may underlie nerve conduction delay in severely hyperglycemic AR-deficient mice. 68th Annual Scientific Meeting of American Diabetes Association 2008年6月6-10日 San Francisco, USA

2) Mizukami H, Yamagishi SH, Yagihashi S et al. The effect of transplantation of adipose-tissue derived mesenchymal stem cells on the established stage of experimental diabetic neuropathy. 44th Annual Meeting of European Assoc. Study of Diabetes 2008年9月8-11日、Rome, Italy

3) 水上浩哉、山岸晋一郎、八木橋操六ほか脂肪織由来間葉系幹細胞の単離と糖尿病合併症（神経障害）への効果第 23 回日本糖尿病合併症学会 2008 年 10 月 3-4 日、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(ア) 特許取得: なし

(イ) 実用新案登録: なし

(ウ) その他: 特になし

(資料) 糖尿病多発神経障害の病期分類の

Prospective Study のためのプロトコール (調査用紙)

病期分類の Prospective Study のためのプロトコール

1. 患者背景

- 1) 記入日： 年 月 日 記録・分析の承諾：なし、 あり
担当医氏名：() ; 所属科 [内科、内分泌代謝・糖尿病科、神経内科、_____科]
- 2) 患者イニシャル (性・名) () 年齢：() 性：M / F
- 3) カルテ番号：()
- 4) 身長：() cm
- 5) 体重：() kg
- 6) 外来(O)・入院(I)状況：O / I
- 7) 糖尿病罹病歴：() 年
- 8) 糖尿病の型 (1、2、その他)：[1、 2、 その他 ()]
- 9) 過去3ヵ月のHbA1c値：[_____ /1ヵ月前、 _____ /2ヵ月前、 _____ /3ヵ月前、 _____ / ヵ月前]
- 10) 最近の検査値
血糖値：() mg/dl [空腹時、 食後__時間]
血圧：(/) mmHg
総コレステロール：() mg/dl 中性脂肪：() mg/dl HDL-C：() mg/dl
- 11) 合併症
①糖尿病(性)神経障害： なし、 あり、 不明 (神経障害の病期分類判定前の状態)
②糖尿病網膜症： 正常、 単純網膜症、 増殖前網膜症、 増殖網膜症、 不明
③糖尿病腎症： 第1期 (正常アルブミン尿)、 第2期 (微量アルブミン尿)、 第3期 (顕性タンパク尿) 以上
④足潰瘍・壊疽： なし、 あり (既往を含む) (外観異常：)
⑤脳血管障害： なし、 あり (臨床的なエピソード)
⑥虚血性心疾患： なし、 あり (心電図所見および病歴から狭心症・心筋梗塞)
⑦閉塞性動脈硬化症： なし、 あり
⑧その他の合併症： 高血圧、高LDLコレステロール血症、高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症、高尿酸血症、頸部神経根症、腰部神経根症、手根管症候群、その他
- 12) 糖尿病の薬物療法： なし、 あり、 不明
あり、の場合 [スルホニル尿素薬、ピグアナイド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、速効型インスリン分泌促進薬、インスリン、その他 ()]
- 13) 糖尿病(性)神経障害の治療： なし、 あり、 不明
あり、の場合 [ARI、メコバラミン、血管拡張薬、抗血小板薬、その他対症療法薬 ()]
- 14) 高血圧の治療： なし、 あり、 不明
あり、の場合 [Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARB、 α ブロッカー、 β ブロッカー、利尿薬、その他 ()]
- 15) 脂質異常症の治療： なし、 あり、 不明
あり、の場合 [スタチン、フィブラート、その他 ()]
- 15) 喫煙： なし、 あり (_____ 本/日)
- 16) 飲酒： なし、 あり (_____ を _____ 杯/日)
- 17) 糖尿病と合併症に関するその他のコメント：

2. 糖尿病性多発神経障害の診断 (簡易診断基準、末梢神経 12:225, 2001)

1) 糖尿病性多発神経障害に基づくと思われる両側性の自覚症状(足指先および足底の「しびれ」、「疼痛」、「異常感覚」):

なし、 あり
 ありの場合 [] 内の項目に○印
 [じんじん感、ビリビリ感、チクチク感、疼痛、物が貼りついた感じ、
 その他 ()]

2) 両側アキレス腱反射の低下・消失:

なし、 あり

3) 両側内果の振動覚低下:

なし、 あり

*なし、あり、の判断が困難でその中間と判断される場合は“なし”とする

診断: 上記 1)、2)、3) のうち、_____を満たす

上記 1)、2)、3) のうち、_____を満たさない

よって糖尿病性多発神経障害と

①診断される (病期Ⅱ～Ⅳ)、②診断されない (病期Ⅰ) (①または②に○印)

3. 感覚・自律神経・運動障害の検討

1) 表在感覚低下 (両足母指背側で評価)

なし、 あり(下記 [] 内の項目に○印)

[モノフィラメント、筆毛、爪楊枝・竹串、針、その他 ()] を使用

2) 自律神経障害 [起立性低血圧、発汗異常、頑固な便秘・下痢、のいずれか]

なし、 あり(上記 [] 内の項目に○印)

3) 運動障害 [足関節背屈の筋力低下、足部の明らかな筋萎縮のいずれか]

なし、 あり(上記 [] 内の項目に○印)

4. QOLの検討

1) QOLの障害 [軽度、中等度、高度]

なし、 あり(上記 [] 内の項目に○印、

QOLの障害の原因: _____)

5. 病期判定のための総合評価表 (下記の表の各項目について当てはまるⅠ～Ⅴ期に対応させ、○印をつける)

病期 ^{注1}	簡易診断基準 条件項目			感覚障害 ^{注2}	自律神経 障害 ^{注2}	運動障害 ^{注2}	備考1	備考2	
	自覚症状 ^{注3}	アキレス腱 反射低下・ 消失	振動覚 低下	表在感覚 低下 ^{注4}	起立性低血圧 発汗異常 頑固な 便秘・下痢の いずれか	下肢の筋力 低下・ 筋萎縮の いずれか	QOLの 障害 ^{注5}	条件項目に よる 簡易診断 基準	
Ⅰ	前症候期 (神経障害なし)	なし～1つあり			なし	なし	なし	なし	満たさない
Ⅱ	無症状期	なし	あり	なし	なし	なし	なし	満たす	
Ⅲ	症候期 症状期	前期	あり	あり ^{注6}	あり	なし	なし		
Ⅳ		中期	あり	あり	あり	あり	なし		
Ⅴ		後期	あり ^{注7}	あり	あり	あり	あり		

病期判定*: Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ (○印をつける)

* 判定が2つの病期に対応すると判断される場合には、より早期の病期に対応すると判定する。

* 注1～注7については病期分類 (末梢神経 16:75, 2005) の注を参照。

注：病期分類に際しての注意事項

(病期分類表を適応する際、簡易診断基準による診断(A)を行い、のちに感覚・自律神経・運動障害を検討する(B)。Aで診断に該当しない場合、別項として参考記載する)

A. 神経障害診断の実際について

各項目の「所見あり」、が一側性の場合は「なし」とする。一側性の神経障害の原因の検討をその後の診療で行う。なお、「所見あり」と判定するのは、確実に「あり」と判断された場合とする。

2-1) について：

自覚症状の聞き取りを行うかまたは、前もって自覚症状を各施設に応じたアンケート用紙に記載してもらっておき、その聞き取り内容または記載事項に関して、気がついた時期、その分布、その性質の詳細、進行(強さ、広がり)の有無、自覚症状はいつもあるか？ その強さの変動がどの程度あるか？などに検討を加え、最終的に担当医が「なし」、「あり」を判定する。

2-2) について：

膝立位を守る。通常の姿勢の診察で「あり」の場合に膝立位は不要。

2-3) について：

良質のC128、C64、C256のいずれかの音叉を用いる。患者の集中力を促す。2回以上、一側で検査を行い、その再現性を確認する。続いて他側で検査をする。被験者の年齢を考慮する。

B. 感覚・自律神経・運動障害の検討の実際について

3-1) について：

両足母指背側でモノフィラメント(3.61使用)、筆毛、爪楊枝・竹串、針などのうち、使い慣れたものを用いて検討する。

3-2) について：

起立性低血圧はシェロング試験で確認する(収縮期血圧30mmHg以上低下は陽性)。顔面、頸・胸部などの発汗過多を認めた場合は、下肢の乾燥などの発汗低下を確認する。通常の治療薬の量の投与ではコントロール困難な便秘・下痢などが認められるかを検討する。いずれの症候についても、不定愁訴様の訴えであるかを十分に評価する。

3-3) について：

かかと歩きが困難ないし不可能であるか又は足関節背屈筋力の低下の有無によって評価する。

(2006年8月26日糖尿病性神経障害を考える会幹事会改訂)

II. 疫学調査にかかわる糖尿病多発神経障害の簡易診断基準と病期分類案

糖尿病性多発神経障害(distal symmetric polyneuropathy)の 簡易診断基準

糖尿病性神経障害を考える会

1998年9月11日作成

2000年3月24日改訂

2002年1月18日改訂

必須項目

以下の2項目を満たす。

1. 糖尿病が存在する。
2. 糖尿病性多発神経障害以外の末梢神経障害を否定しうる。

条件項目

以下の3項目のうち2項目以上を満たす場合を“神経障害あり”とする。

1. 糖尿病性多発神経障害に基づくと思われる自覚症状
2. 両側アキレス腱反射の低下あるいは消失
3. 両側内踝の振動覚低下

注意事項

1. 糖尿病性多発神経障害に基づくと思われる自覚症状とは、
 - 1) 両側性
 - 2) 足趾先および足底の「しびれ」「疼痛」「異常感覚」のうちいずれかの症状を訴える。上記の2項目を満たす。
上肢の症状のみの場合および「冷感」のみの場合は含まれない。
2. アキレス腱反射の検査は膝立位で確認する。
3. 振動覚低下とはC128音叉にて10秒以下を目安とする。
4. 高齢者については老化による影響を十分考慮する。

参考項目

以下の参考項目のいずれかを満たす場合は、条件項目を満たさなくとも“神経障害あり”とする。

1. 神経伝導検査で2つ以上の神経でそれぞれ1項目以上の検査項目(伝導速度、振幅、潜時)の明らかな異常を認める。
2. 臨床症候上、明らかな糖尿病性自律神経障害がある。しかし自律神経機能検査で異常を確認することが望ましい。

糖尿病性多発神経障害の病期分類

糖尿病性神経障害を考える会
2004年5月7日作成
2005年8月27日改訂

病期 ^{注1}	簡易診断基準 条件項目		感覚障害 ^{注2}	自律神経障害 ^{注2}	運動障害 ^{注2}	備考1	備考2
	自覚症状 ^{注3}	アキレス腱反射低下・消失 と振動覚低下					
I 前症候期 (神経障害なし)	なし	なし～1つあり	なし	なし	なし	なし	満たさない
II 無症候期	なし	あり	なし	なし	なし	なし	満たす
III 症候期	あり ^{注6}	あり	あり	なし	なし	なし～軽度	
IV 中期	あり	あり	あり	あり	なし	軽度～中等度	
V 後期	あり ^{注7}	あり	あり	あり	あり	高度	

(この病期分類は、糖尿病性多発神経障害が進行性の神経線維脱落を臨床病理学的な基盤とし、症候学的に感覚、自律、さらに運動神経障害へと進展するその自然史の概念のもとに作成されている。)

注1：一過性感覚異常、有痛性神経障害など、急激な代謝異常から発症または増悪する急性症候は、どの病期でも出現し得る。

判定がらたつの病期に対応するとみなされた場合、より早期の病期に対応すると判定する。

注2：「あり」の場合、病期の進行とともに症候が通常高度になる。

注3：自覚症状とは両側の足の「しびれ」、「疼痛」、「異常感覚」などをさす。

注4：モノフィラメント、針など(皮膚を傷つけないもの)で表在感覚の低下の有無を判定する。

注5：軽度とは日常生活、仕事、睡眠が障害されるが気がならない程度のものをさす。中等度とは日常生活がある程度妨げられるもの、高度とは日常生活が大きく妨げられるものをさす。

注6：いずれか1つの場合もある。

注7：なしの場合もある。

Ⅲ. 分担研究者による研究概要

分担研究者による研究概要

糖尿病多発神経障害の病期分類の確立と病期に基づいた治療ガイドラインの作成

分担研究者

佐藤 譲	岩手医科大学医学部糖尿病代謝内科・教授
安田 斎	滋賀医科大学地域医療看護学科・内科学・教授
佐々木秀行	和歌山県立医大第一内科・准教授
出口 尚寿	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院・糖尿病代謝内科・助教
杉本 一博	弘前大学大学院医学研究科・臨床検査医学・准教授

A. はじめに

研究初年度は研究代表者が分担研究者と協議し、全体の研究計画、病期分類のためのプロトコル作成、倫理委員会申請書作成、神経生理学的検査、皮膚生検の評価などについて研究方法を検討した。その後、各分担研究者施設において、前向き調査のための患者登録が開始された。今後、個々の施設において、それらの登録症例における独自の調査研究、また糖尿病多発神経障害の成因の解明、病態解析、診断・検査法の確立や新規治療法の開発などについても前向きに研究計画を立てるように進められている。従って、初年度においては患者登録等が主な経過であり、それぞれの分担研究者が分担研究報告書を作成する段階に至っていない。従って、ここでは各分担研究者が初年度の糖尿病患者の病態解析から、今後テーマとして追究すべき項目について述べる。

B. 分担研究1 糖尿病多発神経障害の多様性に関する研究

(分担研究者 佐藤 譲 岩手医科大学医学部糖尿病代謝内科・教授)

糖尿病多発神経障害は多様な病態を示すことから、どのようなタイプがどのような症例で多いかを検討する。とくに、分担研究者施設では1型糖尿病症例も多く、1型と2型糖尿病での神経障害の発症、病態の差について検討する。もし、差が認められる場合、インスリン、Cペプチドなどによるものか、あるいは血管病変の差によるものかなどの因子について検討する。また、免疫の関与する神経障害として自律神経障害の主体な例、感覚神経節障害の強い例など、特殊症例についても検討する。これにより、研究代表者の目論む「多発神経障害の病期分類」に該当するか、あるいは非該当例かなども決定され、分担研究として極めて有用と考えられる。

C. 分担研究2 糖尿病多発神経障害の感覚異常のグレーディングに関する検討 (分担研究者 安田 斎 滋賀医科大学地域医療看護学科・内科学・教授)

糖尿病多発神経障害の進展を最も反映するものとして、下肢末端から進展する感覚異常がある。この評価は、容易なようではあるが、実地臨床のうえでは必ずしもその再現性は優れたものではない。その理由として、一定の検査法の基準や、検査法がどのような機能、病理を反映しているか十分に理解されていないことがあげられる。そこで、分担研究者施設では、足の部位別振動覚検査、モノフィラメントによる評価方法など、その再現性について検討する。とくに、加齢の影響や、脊椎疾患との鑑別等、修飾因子について評価する。最終的には具体的な検査法の実際について科学的根拠をもって呈示することを目標とする。

C. 分担研究3 糖尿病多発神経障害の遺伝的素因、かゆみ症候の検討

(分担研究者 佐々木秀行 和歌山県立医大第一内科・准教授)

本研究助成の課題である「糖尿病多発神経障害の臨床病期分類の確立と病期に基づいた治療ガイドラインの作成」の遂行に向けて、参加症例の登録に努めた。平成20年度中におよそ70例の登録まで可能となっている。さらに、分担研究施設においては、研究課題とは別に糖尿病多発神経障害に関する研究活動として、①多発神経障害の症状と遺伝子多型に関する研究(抗酸化酵素である glutathione peroxidase 1 の活性低下型の遺伝子多型を有する患者では、下肢振動覚低下、こむら返りが多いことを報告)、②多発神経障害のかゆみに関する研究(糖尿病患者では明らかな原因のない体幹部のかゆみが多く、糖尿病多発神経障害の自覚症状、アキレス腱反射低下・消失と有意に関連し、特に起立時の血圧低下と強く関連することを報告)を行った。これらの研究結果は、多発神経障害の進展に素因が影響を与えるかをみるものであり、また「かゆみ」の症状が神経障害のひとつの症状として注目すべきことを明らかにしたもので、今後、さらに症例を増やし検討していく予定である。

D. 分担研究4 糖尿病多発神経障害の症候と血中 VEGF との関連および神経障害進展と筋萎縮との関連について

(分担研究者 出口 尚寿 鹿児島大学医学部歯学部附属病院糖尿病代謝内科・助教)

糖尿病多発神経障害の病期分類の確立についての前向き調査において、分担研究者施設では患者登録を積極的に推進し、60~70例に及んでいる。今後さらに登録数を増やす予定でいる。一方、病期分類の確立と同時に、分担研究者施設においても独自に、糖尿病患者の下肢筋肉状態を観察し、病期進展との関連を検討する。提唱された病期分類では運動障害は神経障害の進行期であり、末期

に近くなっている。しかしながら注意深い観察によると、下肢短趾伸筋などでは早期から萎縮している例も少なくない。歩行異常、足趾間筋の状態等についてより詳細な検討をすることにより、神経障害の病期分類の判定に大きく寄与する可能性も考えられる。今後、筋萎縮、運動障害のパターン、神経障害の特殊型等についても検討を加える予定である。

E. 分担研究5 糖尿病多発神経障害の評価のための皮膚病理所見の検討

(分担研究者 杉本 一博 弘前大学大学院医学研究科臨床検査医学・准教授)

今回の総括研究においては、糖尿病多発神経障害の臨床病期分類の病理学的基盤として、皮膚生検による表皮内神経線維密度の定量的評価を行うことが求められている。現在、国際的にも、糖尿病多発神経障害の病期判定や重症度について、この皮膚生検法を用いた評価を取り入れようとする精力的な試みがなされているところでもある。分担研究者は主に皮膚生検組織における評価法を確立し病期分類へと応用を試みる。今回の研究では、全体として約 100 名の糖尿病症例に皮膚生検を実施して、表皮内神経線維密度の定量的評価を行う予定である。しかしながら、本邦においては、このような多数例の皮膚生検を実績し臨床研究を行った経験を有する施設は皆無であり、またこの実施のために必要な確立した技能を有する研究者もいないのが現状である。本年度は、非糖尿病性末梢神経障害患者から同意の上得られた皮膚生検材料を用いて表皮内神経線維密度の定量的評価を開始するとともに、平成 21 年 2 月 16 日から同 27 日まで、表皮内神経線維密度の定量解析において世界をリードする研究実績を有する、ジョーンズ・ホプキンス大学のポリデフキス医師およびミネソタ大学のケネディー医師の下で研修を行い、最先端、かつ片寄りのない世界基準の表皮内神経線維密度の定量解析法を本研究課題に導入するための技術的基盤を確立することに努めた。現在、米国研修から得られた方法と、これまで行ってきた検討法とを比較検討し、全体評価に用いるベストの方法を確立する予定である。