

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
八木橋崇六	糖尿病神経障害概論	豊田隆謙 八木橋崇六	糖尿病神経障害の新知識	東京医学社	東京	2008年	57-87頁
八木橋崇六	糖尿病神経障害の病理・病態	河盛隆造 岩本安彦	新時代の糖尿病学 (4)	日本臨床社	大阪	2008年	190-198頁
杉本一博 八木橋崇六	糖尿病自律神経障害の治療	河盛隆造 岩本安彦	糖尿病最新の治療 2007-2009	南江堂	東京	2007年	190-192頁
八木橋崇六	糖尿病多発神経障害の成因と診断 新しい展開	日本糖尿病学会	糖尿病学の進歩42号	診断と治療社	東京	2008年	205-212頁
八木橋崇六	糖尿病の疫学・病態・診断学の進歩 糖尿病の病理	河盛隆造	新時代の糖尿病学②	日本臨床社	大阪	2008年	26-62頁

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
① 八木橋崇六	糖尿病神経障害の診断法・考え方 トータルケアへの道	臨床と研究	85	1651-1656	2008
② 杉本一博、保嶋実 八木橋崇六	自律神経の障害とその検査 update 糖尿病性ニューロパシー	Clinical Neuroscience	26	1230-1232	2008
③ 八木橋崇六	糖尿病性神経障害の病理	内分泌・糖尿病科	26	218-225	2008
④ 額田均 馬場正之、八木橋崇六ら	ラット末梢神経の血管・再灌流障害に対するFK506 (タクロリムス) の効果	末梢神経	18	259-262	2008
⑤ 佐藤諒 馬場正之、八木橋崇六ら	糖尿病神経障害の発症頻度と臨床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	799-806	2008
⑥ Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S	Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy	Curr Pharm Des	14	953-961	2008
⑦ Yamagishi S, Ogasawara S, Yagihashi S	Correction of protein kinase C activity and macrophage migration in peripheral nerve by pioglitazone, peroxisome proliferator activated-gamma-ligand in insulin-deficient	J Neurochem	104	491-499	2008

et al.	diabetic rats				
⑧ Yagihashi S, Yamagishi S, Wada R	Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms.	Diabetes Res Clin Pract	77	S184-189	2007
⑨ 安田斎	糖尿病の胃腸障害	総合臨床	57	2725-2726	2008
⑩ 安田斎	慢性疼痛を引き起こす多彩な病態 糖尿病神経障害	薬事	50	1859-1863	2008
⑪ 安田斎	有痛性糖尿病神経の自覚症状と治療法	日本臨床	66	208-212	2008
⑫ 安田斎	糖尿病末梢神経障害の診断と病期分類	プラクティス	25	394-399	2008
⑬ 安田斎	糖尿病性神経障害の検査法と診断基準	内分泌・糖尿病科	26	288-293	2008
⑭ Yasuda H, Sanada M, Kitada K et al.	Rationale and usefulness of newly devised abbreviated diagnostic criteria and staging for diabetic polyneuropathy	Diab Res Clin Pract	77	S178-183	2007
⑮ Oi J, Yasuda H, et al.	Isolation of specific peptides that home to dorsal root ganglion neurons in mice	Neurosci Lett.	434	266-272	2008
⑯ Hotta N, Nakamura J, Yasuda H et al	Stratified analyses for selecting appropriate target patients with diabetic peripheral neuropathy for long-term treatment with an aldose reductase inhibitor, epalrestat.	Diabetic Med	25	818-825	2008
⑰ 山崎浩, 佐々木秀行	糖尿病性神経障害による感覚障害の分類と特徴	内分泌・糖尿病科	26	294-299	2008
⑱ 山崎浩, 佐々木秀行	糖尿病合併症治療薬 神経障害の治療薬	日本臨床	66	450-454	2008
⑲ 佐々木秀行	糖尿病マネジメントup-to-date 合併症の診断と治療 糖尿病神経障害	内科	101	47-51	2008
⑳ 出口尚寿, 有村公良	糖尿病性神経障害と免疫異常～DM-CIDP と糖尿病性筋萎縮症の病態機序からの考察	糖尿病合併症	21	124-127	2007
㉑ 出口尚寿, 有村公良	糖尿病検査学の進歩 糖尿病関連抗体検査 測定法 臨床的意義 評価法 機序検査 感覚機能検査, アキレス腱反射	日本臨床	66	526-530	2008
㉒ 出口尚寿, 有村公良	糖尿病性神経障害と運動障害	Diabetes Frontier	20	84-88	2009
㉓ Takahashi K	Lowered expressions of the NF-kappaB family members in dendritic cells from NOD mice are	Ann N Y Acad Sci	1150	59-60	2008

Satoh J, Oka Y.	associated with a reduced expression of GATA-2				
○24 Toshihiro M Saito K Takikawa S Takebe N Onoda T Satoh J	Psychosocial factors are independent risk factors for the development of Type 2 diabetes in Japanese workers with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance.	Diabet Med	25	1211-1217	2008
○25 杉本一博, 保嶋実, 八木樽榮六	糖尿病神経障害—病因・診断・治療の最新要聞 糖尿病神経障害におけるインスリン分泌・作用機序の関与	糖尿病合併症	22	34-39	2008
○26 Sugimoto K Rashid IB Kojima K Shoji M Tanabe J, Tamasawa N Suda T, Yasujima M	Time course of pain sensation in rat models of insulin resistance, type 2 diabetes, and exogenous hyperinsulinaemia.	Diabetes Metab Res Rev	24	642-650	2008

## V. 研究成果の刊行物・別刷

## 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—

八木橋 操 六

## はじめに

糖尿病の病気を特徴付ける合併症として血管合併症があげられるが、糖尿病患者のQOLに最も影響するのはむしろ神経障害といわれている。糖尿病神経障害は糖尿病患者の多くを侵し全身に多彩な症候を示す。最近の研究や臨床の進歩により糖尿病神経障害に対する考え方や、治療のあり方が大きく変わってきている。糖尿病患者は神経障害の症状をむしろ訴えないことが多いことから、医師が神経障害の存在を早期から把握し、診療にあたることで糖尿病患者の予後を大きく左右することになる。このことが、ひいては本邦の医療経済にとっても大きな好結果をもたらすことになる。ここでは、糖尿病神経障害をどう考え、どのように対処すべきかについて述べる。

## I. 糖尿病神経障害の分類

糖尿病神経障害は、症候が多彩で把握しづらい、診断がついても治療する方法がない、など敬遠されがちであった。しかし、症候のポイントを抑えることにより神経障害か否か単純に把握でき、かつ対処の仕方も決まってくることから、積極的に診察し対処する必要がある。まず、糖尿病患者に

神経症候がでた場合の基本として、どのような侵され方があるのか、神経障害の種類、すなわち分類を把握する必要がある(表1)。この分類に入らないものは、その大半が糖尿病神経障害でないと考えて間違いない。

糖尿病での神経の侵され方には、1本の神経が侵される単神経障害(Mononeuropathy)と全身の神経が侵される多発神経障害(Polyneuropathy)とに分けられる。単神経麻痺は動眼、外転、滑車神経など目の動きを支配する神経を栄養する血管が閉塞を起こすために起こる(梗塞)。閉塞血管の側副路ができると血行が再開し、この神経障害は回復する。症状として複視、頭痛などあるが、経過観察のみで数ヶ月で軽快する。MRIなどで脳幹部に梗塞などないか鑑別が必要な場合もある。単神経障害の場合、同時に複数の単神経支配の血管が血管炎などにより閉塞し、多発性の筋力低下、麻痺を起こすこともある。これを多巣性単神経障害(Mononeuropathy multiplex)という。単神経障害は基本的に運動神経麻痺であり、血糖コントロールに関係なく起こるので、血管炎の背景として膠原病の存在などに注意する。多巣性の場合、より長い経過を示すことから神経内科などに相談し、ステロイド、免疫グロブリン療法などを行う。

表 1 糖尿病神経障害の分類

1. 単(運動)神経障害 Mononeuropathy	
1) 局所性神経障害 Focal mononeuropathy	(動眼、外転、大腿、上腕、脳幹神経など)
2) 多巣性神経障害 Multifocal mononeuropathies	(上下肢、大腿、仙腰部など複数に分布)
2. 多発神経障害 Polyneuropathy	
1) 遠位対称性(感覚優位)神経障害	Distal symmetric sensory-predominant polyneuropathy
2) 自律神経障害 Autonomic neuropathy	

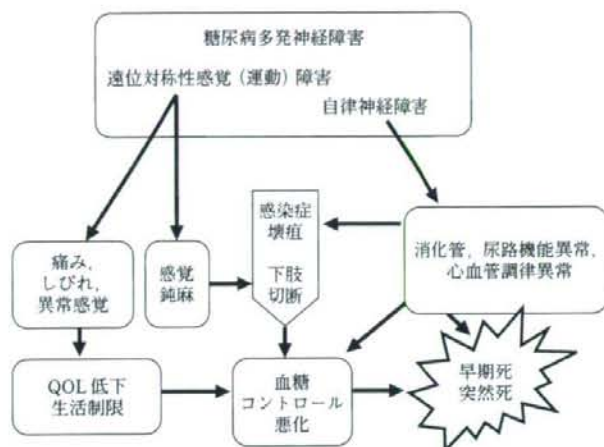


図 1 糖尿病多発神経障害が糖尿病患者に与えるインパクト

いずれも経過をみることにより軽快する。

一方、多発神経障害こそが糖尿病で確実に起こる代表的合併症であり、罹病期間とともに進行し、次第に全身機能を悪化させる深刻な病態である。感覚神経を下肢末端から侵し、痛み、しびれなどの異常感覚を起し、次第に上行する。同時に内臓、汗腺、血管などを支配する自律神経をも侵すので、全身の機能が異常となる。多発神経障害が起こった場合、患者は足のしびれ、痛みなどから不安、抑うつ状態となり、生活が制限され、運動療法もできず、血糖コントロールが悪化し、他の合併症も進展し、早期死に陥る。下肢の感覚障害からは、足の壊疽が起こり趾や足の切断が必要となり、深刻な状態となる。一方、自律神経障害からは、消化管運動異常、尿路異常（尿うつ滞、尿閉）、血管異常を起し、やはり血糖コントロール悪化、早期死、突然死を起す（図1）。多くの患者ではこのような症候をはっきりと示さず、無自覚なまま進行する。

## Ⅱ. 糖尿病多発神経障害の疫学と診断

糖尿病多発神経障害の頻度は非常に高く、三大合併症の中で最も多い。糖代謝異常が直接神経組織を侵し異常をもたらすことから、理論的にはどのような患者にもなんらかの神経異常が存在する。しかしながら、症状のある患者だけを、その症状の存在から「多発神経障害あり」と診断した場合、患者の約20%程度しか診断できないことになる（図2）。一方、腱反射や振動覚などの他覚的な理

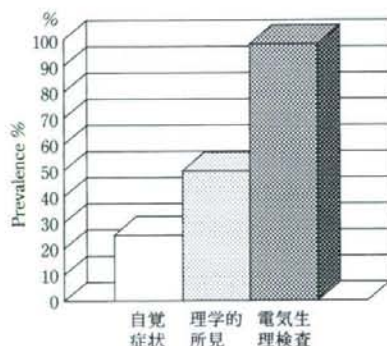


図 2 糖尿病多発神経障害の頻度（文献1より）

学的所見での異常をもって「多発神経障害あり」と診断した場合、約50%程度となる。さらに、詳しい神経生理学的検査を用いると（神経内電極法などを用いた極めて詳細な検討法により）ほぼ100%の患者で異常をみることができると<sup>1)</sup>。まさしく、50年前に New York の Max Ellenberg 先生が記載した、「神経障害は糖尿病の随伴現象である」という、「糖尿病すなわち神経障害」という考え方が成り立つ。

しかしながら、多くの糖尿病患者は一般医家で診療を受けており、必ずしも神経を詳しく調べることができる機器を備えた医療機関に通っている訳ではない。従って、神経障害を早期に診断するために、誰でも、どこでも簡単に、こういう異常があるから神経障害がある、というような簡単な多発神経障害の診断基準が必要となる。その診断基準には、明らかな末梢神経病変を背景をもって

表 2 糖尿病多発神経障害の簡易診断基準  
(糖尿病性神経障害を考える会 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)	両個性
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。
	下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ても“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。

いるという根拠も必要となる。この診断基準をもとに、患者には初めて、神経障害があるので進展させないよう、そして治療の必要性があることを教えることができるようになる。その目的から、私たちは糖尿病多発神経障害の簡易診断基準を作成した(表2)<sup>2)</sup>。

この簡易診断基準は、神経生理学的検査で複数の神経の異常を示すという末梢神経障害のゴールドスタンダードに準拠した場合、感度50~70%、特異度80~90%である。すなわち、診断を拾い上げる感度は高くないが、一旦診断するとほぼ間違いなく診断できる。簡易診断基準の導入により、多発神経障害の頻度が全国的な調査からはほぼ一定して40~45%程度であることが明らかとなった。東北地方の調査では、主治医判定によると28%であった神経障害の頻度が、簡易診断基準を用いることにより38%であることが分かった。最近の日本糖尿病対策会議でも簡易診断基準が利用されているが、神経障害は47%の頻度でみられており、この合併症がいかに頻度の高いものであるかわかる。

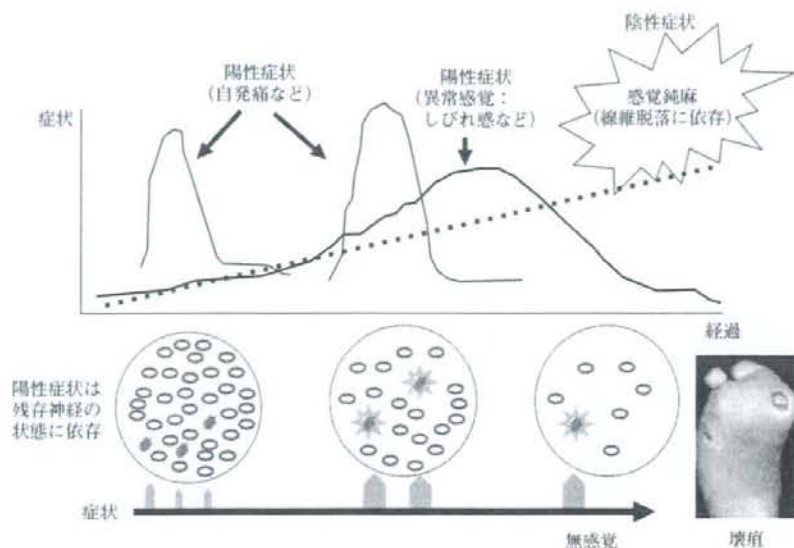
### Ⅲ. 多発神経障害の症状と病理学的背景

糖尿病の多発神経障害の病理学的背景には、進行性の神経線維の脱落がある。感覚神経の最末端から変性が徐々に起こり上行する。神経線維の変

性の段階で神経線維は異常なインパルスを発生することから、それが患者の訴える痛み、しびれ、異常感覚などの症状を引き起こす。患者が自覚し、訴えるということから陽性症状という。陽性症状は末梢に神経が残っている限り発生するので、急激に発生する場合も、ゆっくりと起こる場合もある。しかし、病気がどの程度進行しているかを示す指標とはならない。病期のどの段階でも起こることから(図3)、自覚症状が病気の重症度や病期の進展を示すことにはならない。これに対し、神経線維の脱落により感覚を司る神経が減ることから、感覚低下(鈍麻)となる。患者は気がつかないことから症状を訴えない。医師、看護師が聞いて始めて分かることも多い。感覚低下がある場合、患者は怪我をしたり、感染しても気がつかず壊疽になる危険性も高い。感覚低下は患者が訴えないので陰性症状と呼ぶ。陰性症状は患者にフットケアの必要性や神経障害を進めさせないための重要なサインとなる。

トロント大学のBrilらは、末梢神経の中の神経線維の数と神経症候とを比較した結果、神経線維の脱落と腱反射の消失が最も深く関連し、自覚症状とは有意な関係を認めなかったとしている(表3)<sup>3)</sup>。このことは、アキレス腱反射が消失している場合神経障害が進行し、神経線維が減ってきていると考えて診療にあたる必要があることを意味している。





病期の進展とともに陰性症状としての感覚低下(鈍麻)が神経線維の脱落と比例して進む。陽性症状はどの時点でも発生し、病期の進展を反映しない。

図 3 糖尿病多発神経障害の自然史と症候の関係

表 3 腓腹神経有髄神経線維密度と神経症候との関係

	Correlation Coefficient	P value (Pearson)	Correlation Coefficient	P value (Spearman)
自覚症状	0.203	0.0583	-0.182 (-1.700)	0.0892
腱反射異常	0.458	<0.0001	-0.406 (-3.742)	0.0002
感覚テスト異常	0.175	0.1030	-0.061 (-0.566)	0.5711
全体の TCNS**	0.489	<0.0001	-0.479 (-4.417)	<0.0001

\*\*すべてを取り入れた神経障害のスコア (Toronto Clinical Neuropathy Score)

Bril, V. & Perkins, B. A.: Diabetes Care, 25: 2048, 2002.

#### Ⅳ. アキレス腱反射実施の重要性

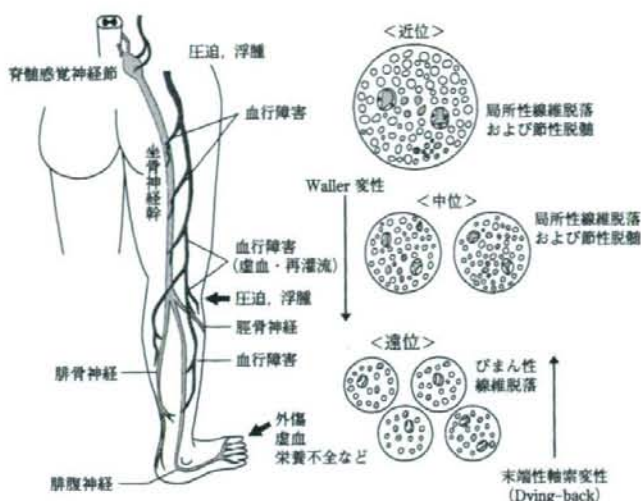
簡易診断基準の中でも、最も分かりやすく実施可能なものとして、アキレス腱反射の検査がある。この検査は、仰臥位ではなく、膝立位(ベッドや椅子の上に膝まづかせる姿勢)で行う。触覚検査や振動覚検査の再現性が悪いにの比し、アキレス腱反射は患者のコンプライアンスが悪くとも、再現性が高い。2型糖尿病発症あるいは発見時に既に10~15%程度の患者でアキレス腱反射の異常を見出すことができる。東北合併症フォーラムの疫学調査でも、アキレス腱反射の消失した患者の70~80%で網膜症、60~70%で腎症、50~60%で高血圧を合併することが示されている。すなわち、

アキレス腱反射の異常を見出すことは、糖尿病患者の全身ケアに対し極めて有用な情報となる。

#### Ⅴ. 多発神経障害の成因と治療

神経障害が糖尿病の罹病期間とともに進展し、神経線維が減っていくことを述べてきた。次に、糖尿病で末梢の神経線維が変性・脱落に陥る機序について考えてみる。それには末梢神経系の解剖学的特徴と、高血糖からの特徴的な代謝異常が関与している。

解剖学的に、末梢感覚神経は脊髄感覚神経節にある細胞体から長い末梢軸索突起を伸ばし受容器へと分布する。細胞体の大きさに比し、突起の長さは数千~数十万倍にも及ぶ。細胞体で作られた



近位では局所の影響が大きいが、末梢にいくにつれ代謝異常、血行不全からのびまん性の末端性軸索変性が主病変となる。

図 4 三次元的にみた糖尿病多発神経障害の成り立ち

神経伝達物質や、軸索を作るニューロフィラメントや微小管（チューリンという蛋白から成る）は軸索流によって末梢まで運ばれる。細胞体からのシグナル伝播により、エネルギー代謝、蛋白合成が起こるが、遠位末梢では軸索輸送の障害などから細胞（軸索）骨格維持ができず末端性軸索変性に陥ることになる。また、末梢ほど血行障害が強く、虚血、微小環境での障害因子の増加などを受け、末端性軸索変性を導く。運動神経は脊髄前角の大きな神経細胞から軸索が出て筋線維終末へと終わる。自律神経線維は交感神経、副交感神経と分かれるが脊髄から細い神経として出て内臓、血管などへ分布する。これらの神経線維は神経束の中で束を作っているが、その太さによって機能が異なり、運動神経、感覚神経、自律神経の順に細い。糖尿病のような微小環境が神経に影響を与えるような病態では、細くて長い神経の末端ほど神経軸索の維持が困難となり、変性が起こる。三次元的に病変分布をみても、長い軸索突起の途中で、虚血、外傷、圧迫などの因子により局所性の変性から、遠位では次第にびまん性の変化となる（図4）。

一方、生化学的にも末梢神経は糖尿病での代謝異常により神経線維および神経支配血管のいずれもが影響を受け、神経線維の変性をもたらす。神経組織はインスリン感受性が低く、血糖レベルに

依存した糖代謝が作動している。その結果、高血糖の影響が直接神経組織内でポリオール代謝亢進や終末糖化産物（advanced glycation end-products；AGE）生成などの異常を引き起こす。ポリオール代謝はアルドース還元酵素 aldose reductase（AR）が律速酵素となり、高血糖状態で活性化し細胞変性を導く。また、AGEはその受容体（RAGE）と反応することにより細胞傷害機構が活性化される。このほかにも、酸化ストレスの過剰発生や、ヘキソースアミン代謝亢進などもあり、多様な機序によって神経が変性する。このような代謝異常は神経線維の再生障害にも関係し、終局的に広範な神経線維の脱落をもたらすことになる（図5）。

これらの代謝異常からの神経変性機構を防止する目的から、糖尿病神経障害の予防、進展防止の薬剤の開発が進められた。とくにポリオール代謝を抑えるAR阻害薬（ARI）は、本邦でも多くの基礎的実験に加えて臨床治験からも神経障害の進展阻止に有効であることが示されている。ARIの効果は、いままでしている自覚症状を直接軽減するわけではなく、神経障害の進展抑制、これからでくる症状の発現の抑制ということになる。ポリオール代謝は、神経障害のほか網膜症、腎症や大血管障害などの発症にも関与することから、早期の軽い病変の患者であれば、合併症全体の進展抑

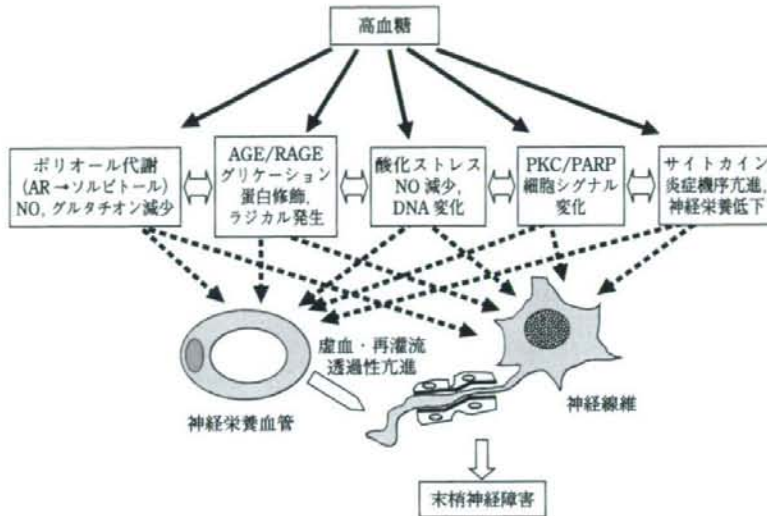


図 5 糖尿病多発神経障害の成因にかかわる高血糖からの代謝異常

制をも期待できる可能性が高い。

これに対し、痛み、しびれなど陽性症状をもつ患者には、その時点での神経変化があることが想定されることから、対症療法による症状の軽減を図ることになる。通常は抗けいれん（てんかん）薬や抗うつ薬などを用いる。最近では、抗うつ薬の SSRI, SNRI など用いられている。痛みの治療薬の開発は大きく進んでおり、プレガバリン、デュロキセチンなどの新しい薬剤が近いうちに使用可能となるものと考えられる。

## VI. 最近の話題

ARI がある程度神経障害の進展抑制に有効であることを述べたが、近年報告された全国多施設での臨床試験の結果、血糖コントロールが悪い場合 ( $HbA_{1c} \geq 9.0\%$ )、ARI の効果もみられないことも明らかとなった<sup>4)</sup>。この理由は明確ではなかったが、私共の AR ノックアウトマウスを用いた実験結果でも、血糖コントロールが悪い場合 ( $HbA_{1c} > 7.5\%$ )、神経障害の発症、進展を阻止できないことが明らかとなっている。このことは、神経障害が多くの因子から起こり、単一の因子をブロックしても、完全には神経障害を阻止できないことを示している。従って、血糖コントロールは正とともに、神経障害発症に関わる因子をでき

るだけ多く阻止することが将来の神経障害の完全阻止につながるものと思われる。

実際の臨床では進展したあるいは完成された神経障害をもつ糖尿病患者が多い。このような進展例については、成因に基づく治療のほか、失われた神経機能を回復するような修復治療が必要となる。そのためにも、遺伝子治療や幹細胞などを用いた再生治療が試みられることになる。現在のところ、足潰瘍や壊疽の症例においてはこれらの再生治療の効果がある程度期待できる状態にある。しかしながら、典型的な慢性疾患である多発神経障害においては、いまあるような再生治療の効果は永続的でなく、さらに長期的効果が確認できる方法が必要とされている。

## 文 献

- 1) Vinik, A. I., Mehrabyan, A.: Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am*, 88(4): 947-999, 2004.
- 2) 糖尿病性神経障害を考える会: 糖尿病多発神経障害の簡易診断基準 (改訂版). 末梢神経, 16: 79-85, 2005
- 3) Brill, V., Perkins, B. A.: Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*, 25(11): 2048-2052, 2002.
- 4) 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*, 29(7): 1538-1544, 2006.

# 糖尿病性ニューロパチー

杉本 一博 保嶋 実 八木橋 操 六

## はじめに

糖尿病性自律神経性ニューロパチー(DAN)は、全身の自律神経に機能障害を引きおこし、患者のQOL低下や罹患率・死亡率増加の原因となる。また、進行して多臓器の機能不全に至った症例では、そのほとんどが治療抵抗性を示すため、より早期の診断と治療介入を行うことが重要である。

DANを診断するには、まず他の自律神経性ニューロパチー

チーの原因となる疾患(多系統萎縮症、アミロイドニューロパチー、傍腫瘍性ニューロパチー等)の除外が必須である(本誌他稿参照)<sup>1,2)</sup>。このためには、家族歴、既往歴、服薬歴を含む注意深い問診と以下に示す種々の検査を行うことが基本となる。

## 臨床徴候と検査

### 1. 臨床徴候

図1にDANに認められる主要な臨床徴候を示す。

自律神経系は全身にあまねく分布しており、実質的に全ての臓器がDANによる障害を受け得る。一方で、患者がDANによる徴候を自覚してない場合も珍しくない。した

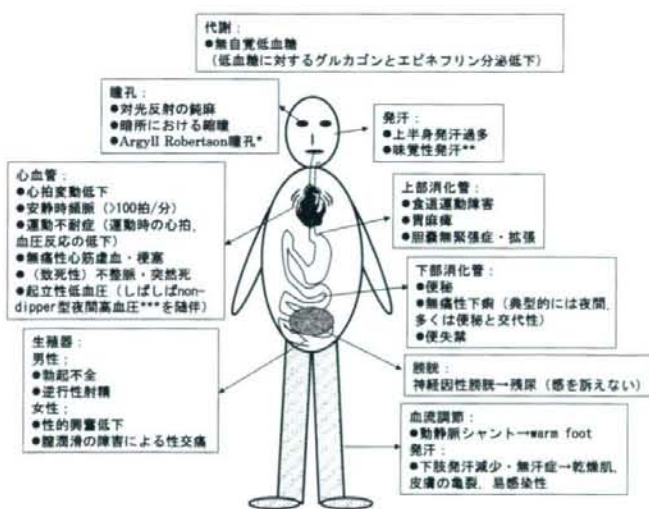


図1 糖尿病性自律神経性ニューロパチーの徴候

\* 対光反射は消失あるいは遅延する(光刺激に対して縮瞳しない)が、輻射反射は保たれている(近づいてくるものを見つめようと目を寄せた時に縮瞳する)。

\*\* 罹病歴の長い腎症やニューロパチーの合併例に認められる。熱いものや辛いものでなくても、食事をすることで顔面や首に汗をかく。

\*\*\* 昼間覚醒時血圧値の平均10%以下しか夜間に血圧が降下しない高血圧症。Dipper型では昼間血圧レベルの10~20%夜間に降圧する。Non-dipper型では心血管疾患の発症リスクが高い。

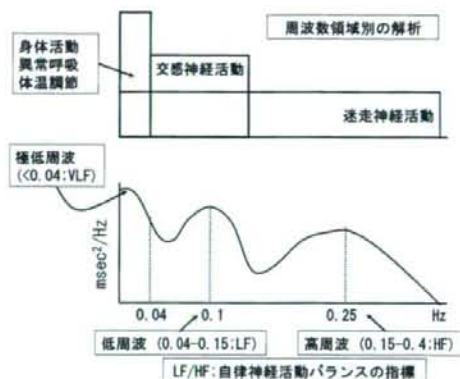


図2 心拍変動のパワースペクトル解析

健康人の安静時心拍は、絶えずゆらぎながら一定の値を示すことはない。この一見不規則とも見える心拍のゆらぎ(変動)を心電図で記録したR-R間隔変動のパワースペクトル解析を用いて詳しく観察すると、一定の周波数にピークを示すことが解る。この中で、高周波領域(high frequency: HF)の変動はもっぱら迷走神経活動の影響を受けているが、低周波領域(low frequency: LF)の変動は交感神経と迷走神経双方の活動性を反映している。また、極低周波領域(very low frequency: VLF)の変動は迷走神経活動とともに身体活動、異常呼吸そして体温変化によっても影響を受けている。したがって、各周波数領域における心拍変動の大きさ(パワー値)を測定すれば、迷走および交感神経活動の相対的バランスを推定することが可能である。

がって、糖尿病と診断を受けた患者を診療する際は、潜在的に合併する自律神経機能異常の存在に留意すべきである。一般に、DAN と他の糖尿病性細小血管合併症とは同時に発症するが、個々の症例ではそれぞれの合併症で発症時期や重症度に多様性がみられることにも注意する。

## 2. 自律神経機能の臨床検査

### A. 心血管自律神経機能

心拍変動の低下は、臨床的に心血管自律神経性ニューロパチー(CAN)が顕性化するより早期に検出される最も鋭敏なCANの指標である。近年、この心拍変動の低下が前糖尿病状態の空腹時血糖異常の症例にも認められることが報告されている<sup>3,4)</sup>。

表に古典的な心血管自律神経機能検査法をまとめて示す<sup>5,6)</sup>。著者の施設では、安静臥床した患者に1分間に15回のメトロノーム調節呼吸を行わせ、ホルター心電図で記録した512秒分のR-R間隔を用いて、心拍変動のパワースペクトル解析を行っている(図2)。これはCANの早期検出のみならず、重症度や治療効果の判定にも有用である(図3)。この解析装置のない施設では、安静臥床時に測定した100拍分のR-R間隔から算出する心拍変動係数(CVRR)=(平均R-R間隔の標準偏差/平均R-R間隔)×100(%)を用いて評価する機会が多い。CVRRの基準値は年齢によって異なるが、一般に2.5%以下で軽度、2.0%以下で中程度、1.5%以下で重度低下と判定される。

## 心血管自律神経障害の検査法

### 検査

### 方法及基準

#### 1. 心拍検査

##### 深呼吸試験

心電図を記録しながら、安静座位の患者に1分間に6回の深呼吸(息を5秒吸って、5秒吐く)をさせる。1呼吸ごとの最高(深吸気時)および最低心拍数(深吸気時)の差を記録する。連続3呼吸分の心拍数の差の平均が15拍/分以上を正常、10拍/分以下を異常とする。あるいは、深吸気時の最長R-R間隔の平均と深吸気時の最短R-R間隔の平均の比(E:I比)を求める。

##### 起立試験

心電図を記録しながら、安静臥床した患者に自力で起立させる。起立開始後30拍目前後(20~40拍)にみられる最長R-R間隔と15拍目前後(5~25拍)にみられる最短R-R間隔の比(30:15比)が1.04以上を正常、1.00以下を異常とする。

##### Valsalva手技

心電図を記録しながら、安静座位の患者にアネロイド血圧計へ接続したマウスピースに40mmHgの圧で15秒間息を吐き出させる。手技後約20心拍以内にみられる最長R-R間隔と手技中にみられる最短R-R間隔の比を求める。連続3手技より得られた比の平均(Valsalva比)が1.21以上を正常、1.10以下を異常とする。

#### 2. 血圧検査

##### 起立試験

患者の血圧を安静臥床時と立位1分後に測定し、立位後に拡張期血圧が10mmHg以上あるいは収縮期血圧が30mmHg以上低下した場合(症状を伴って20mmHg以上低下とする場合もある)を異常とする。

##### ハンドグリップ負荷

患者に最大の30%の力で圧力計を5分間握らせる。負荷腕と反対側の腕で負荷前と負荷終了間際の血圧を比較して、拡張期血圧の上昇が16mmHg以上を正常、10mmHg以下を異常とする。

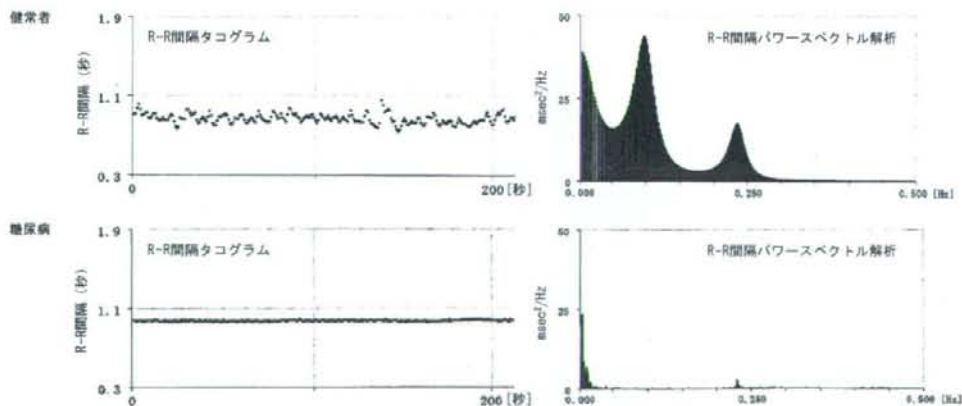


図3 健常者(上段)および進行した三大合併症を有する糖尿病患者(下段)の心拍変動パワースペクトル解析

合併症が進行した糖尿病患者では健常者に比べて、心拍変動が著しく減少しており(左下パネル)、心拍変動の全ての周波数領域におけるピークが消失していることが解る(右下パネル)。迷走および交感神経機能は共に廃絶している。提示した症例では、治療抵抗性の起立性低血圧症、臥位高血圧症、頑固な便秘および胃麻痺を示していた。

## B. 消化管自律神経機能

**胃麻痺：** 予期しない食後の低血糖や brittle(不安定)型糖尿病患者では胃麻痺の存在を疑うべきである。幽門狭窄や腸閉塞等の機械的閉塞がないことを確認の上、8~12時間絶食後に胃内視鏡や造影検査を行い、胃内残渣を証明することによって診断される。

**便秘：** 6割近くの患者に認められる最も罹患頻度の高い消化管合併症である。精査のための大腸機能検査は専門医によって行われる。糖尿病日常診療では、大腸癌に伴う便秘を見逃さないよう便潜血検査等のスクリーニングを行う。

**糖尿病性下痢：** しばしば便秘と交代性に出現し、腸管運動の低下による細菌増殖によって引き起こされる場合が多い。不用意な止痢薬の投与は、この細菌増殖を悪化させる。むしろ便秘のコントロールが下痢の改善に繋がる。下痢評価のために、アルコール摂取量、服薬歴(特にピグアナイド薬や $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬)、体重歴、慢性膵炎の既往歴、海外への渡航歴、膵石や脂肪便、そして血液検査で吸収不良(血清アルブミン、コレステロール、ビタミンB12や葉酸値の低下等)について確認する。特定の菌検出を意図しない便の一般細菌培養検査は、腸内細菌が検出されるだけで意義がない。難治例では、小腸X線検査、十二指腸・小腸内視鏡検査、組織生検による検査を行って、吸収不良症候群を引き起こすアミロイドーシス、乳糖不耐症、Crohn病、(1型糖尿病患者では)セリアック病の除外も行う。

## C. 尿生殖器自律神経機能

勃起不全(ED)の評価には、アルコール歴、喫煙歴、服薬歴(降圧薬、抗うつ薬、抗不安薬)、外傷、性発達、性機能(性欲、勃起機能、射精機能、受精力)、性パートナー、夜間や早朝の勃起についての問診、自律神経機能検査(心拍変動など)、ホルモン検査(黄体化ホルモン、テストステロン、プロラクチン)、心理検査、局所の血行動態および副交

感神経機能検査が必要となる。このうち、専門的な検査は泌尿器科医によってなされるが、問診で夜間や早朝の勃起が十分確認できれば、器質・機能的異常よりむしろ心理的要因が強い可能性が示唆される。EDを訴える糖尿病患者には潜在的な内皮機能異常を合併し、心血管疾患(CVD)の発症リスクの高い症例が含まれる。EDの検査に留まらず、(負荷)心電図、頸動脈エコーやankle-brachial index等を検査し、患者のCVDリスクを評価しておくべきである。特に、喫煙者などの高リスク患者では、EDが下部大動脈あるいは両側の総腸骨動脈の閉塞によって生じるLeriche症候群の一症状(臀部と両側大腿部痛による間欠性跛行を伴う)である場合にも注意する。実際に薬物治療を行う前に、患者の生命予後改善の観点から、EDのみならずCVDの悪化因子でもある過度の飲酒や喫煙について改善のための指導を十分行うべきである。

## むすび

患者の問診や身体所見のみでは、DANを早期に診断することは難しい。したがって、非侵襲的でより早期診断に有用な検査を行うことが必要となる。現状では、心拍変動検査がこの目的に広く用いられているが、DANのための検査として保険適用されていないという問題がある。近年発表されたSteno-2研究では、アルブミン尿を有する2型糖尿病患者に、生活習慣の改善と血圧、脂質、糖代謝への積極的な薬物療法を行うことで、心拍変動検査と血圧起立試験で診断したDANの発症を約1/3に減少させることが示されている<sup>7)</sup>。即ち、DANは予防可能な合併症であり、心拍変動検査はDANに対する治療介入効果の判定に有用である可能性が示されている。今後、心拍変動を含むDANの検査が広く認知され、糖尿病診断後の早期から施行されることで、不可逆性・治療抵抗性の末期DAN合併例の減少に繋がることが期待される。

## 文 献

- 1) Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1553-79.
- 2) Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet*. 2005; 365: 1259-70.
- 3) Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2000; 86: 309-12.
- 4) Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, et al. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*. 2005; 28: 668-74.
- 5) Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, et al. Value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985; 8: 491-8.
- 6) Position paper: The definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst*. 1996; 58: 123-4.
- 7) Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003; 348: 383-93.

## 特集

## 糖尿病神経障害とその治療

## 糖尿病性神経障害の病理\*

八木橋 操 六\*\*

**Key Words** : diabetic neuropathy, pathology, pathogenesis

## はじめに

古くかの高名なMax Ellenberg教授(New York Mt Sinai病院)は、「糖尿病性神経障害は糖尿病の合併症というよりは、むしろ糖尿病の随伴現象(Epiphenomenon)である」と述べた。最近の研究からも、神経障害が糖尿病の発症あるいはそれ以前からも起こっていることがわかっており、また、糖尿病患者の大半には詳しい検査によってなんらかの神経生理学的異常がみられることも知られている。このように、糖尿病と神経系とは密接な関係があり、神経障害が糖尿病の代表的合併症であることは明らかだが、それにもかかわらず日常臨床の上で神経障害に対する関心は必ずしも高くない。その理由として、神経障害が多様な症候を示し、その病態を捉えづらいうことや、いまだ完全な治療法が確立されていないことなどがあげられる。近年の研究の進歩から、糖尿病性神経障害の病理学的背景や、その発症機序などがしだいに明らかになりつつある。糖尿病患者の示す神経学的症候をその病理学的背景から考察することは、神経障害の患者管理・治療の上ではきわめて重要である。本稿では、これまで蓄積されてきた糖尿病性神経障害の

理所見についてまとめてみる。

## 末梢神経の血管支配と末梢神経線維変性の三次元的関係

神経組織はインスリン感受性が低く、血糖レベルに依存した糖代謝が作動している。すなわち末梢神経組織において、高血糖の影響が直接神経組織内でポリオール代謝亢進、AGE生成などの異常をひき起こす。ただし、最近では、末梢神経組織にインスリン受容体の存在も証明され、インスリン作用異常も影響している<sup>1)</sup>。一方、末梢神経の血流支配は、神経束周囲にある神経外膜動脈に依存しており、交感神経変化により容易にAVシャントが起こる(図1)<sup>2)</sup>。その結果、神経内は虚血に陥りやすい。また、神経内鞘自体でも血管密度が低く、血流調節が悪いことから、高血糖環境では容易に神経虚血に陥る。このように、末梢神経組織では神経組織の代謝異常と血管異常(虚血・低酸素)が複合して、神経組織の変性・脱落をもたらしている。

末梢神経変性のパターンはWaller変性、節性脱髄、末端性軸索変性(dying-back)の3つに限られている(図2)。脊髄感覚神経節あるいは前角細胞からでた末梢に向けての軸索突起は細胞体の大きさに比べ極端に長い。その長い軸索に向け細胞体で作られた神経伝達物質や細胞骨格が輸送される。したがって、その長い軸索突起の途中

\* Pathology of diabetic neuropathy.

\*\* Soroku YAGIHASHI, M.D.: 弘前大学大学院医学研究科分子病態病理学(☎036-8562 弘前市在府町5) ; Department of Pathology and Molecular Medicine, Graduate School of Medicine, Hirosaki University, Hirosaki 036-8562, JAPAN

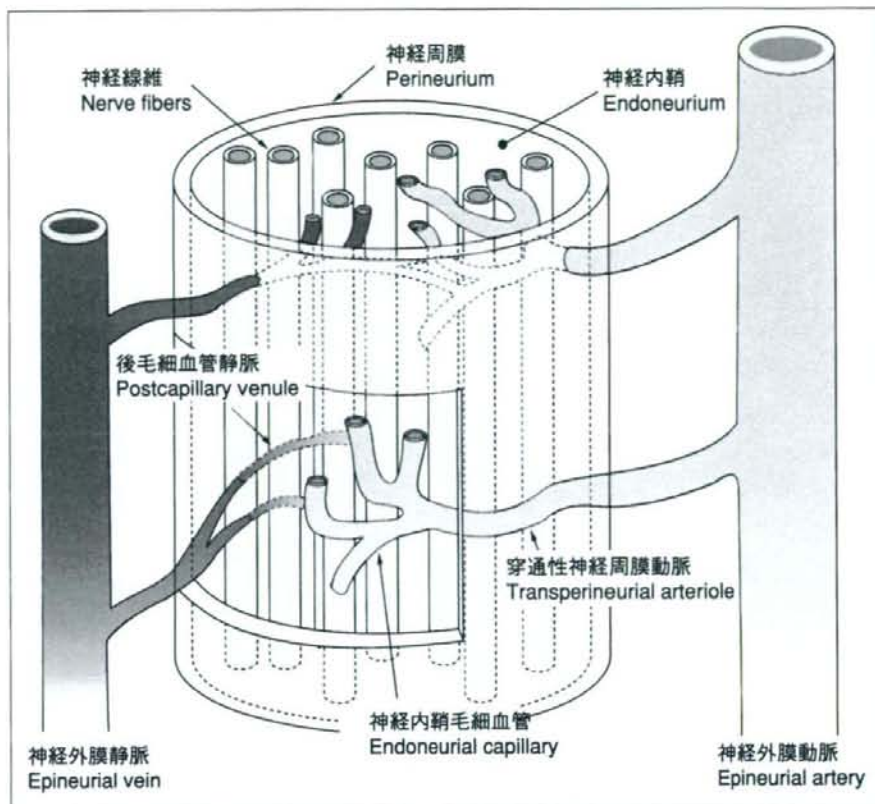


図1 末梢神経の神経支配

末梢神経は神経束を伴走して走る神経外膜動脈によって支配されている。ここから穿通枝が分かれ神経内鞘に入る。神経外膜動脈は交感神経反応などにより容易にAVシャントを作る。また、末梢神経内は疎な血管分布であり神経内は虚血に陥りやすい。

で血行異常、虚血あるいは物理的な障害が起こると、その部位からWaller型の軸索変性を起こす。したがって、この過程になんらかの異常があると、結果として最末端の軸索がもっとも変性を受けやすい。一方、軸索突起の途中で、神経線維が圧迫あるいは虚血・再灌流の障害を受けるとその部分で軸索を包む髄鞘がシュワン細胞単位に変性・脱落(脱髄)する。すなわち節性脱髄を起こす。節性脱髄が高度になるとそこから末梢部分は二次的な軸索変性に陥る。部分的に留まると髄鞘再生を起こし回復する。軸索の最遠位部は軸索維持がもっとも難しいところで、環境因子としての栄養障害、虚血・低酸素、毒性物質の蓄積、ラジカルなどの傷害因子が加わると容易に終末部から変性が始まり、中枢に向かって進行する。これを末端性軸索変性という。糖

尿病の場合、検索する部位によって異なるが、これらいずれの変性パターンも出現する<sup>3)</sup>。ときほぐし法で神経幹の途中を観察すると節性脱髄が多くみられるが、神経の末梢部においては軸索変性が主体となる。軸索変性の結果から神経線維が広範な脱落を示すことになる<sup>3)</sup>。糖尿病では代謝異常、血行障害を背景として神経再生障害も存在することから、さらに神経線維の脱落が促進されることになる。いずれにしても、末梢にいくほど強い軸索変性、線維脱落をみることになる。

### ヒト糖尿病神経の病理所見

糖尿病患者剖検例での病理変化としては、中枢神経系での病的変化は目立たず、末梢神経系、自律神経系の遠位に強い変化を認めている<sup>4)5)</sup>。



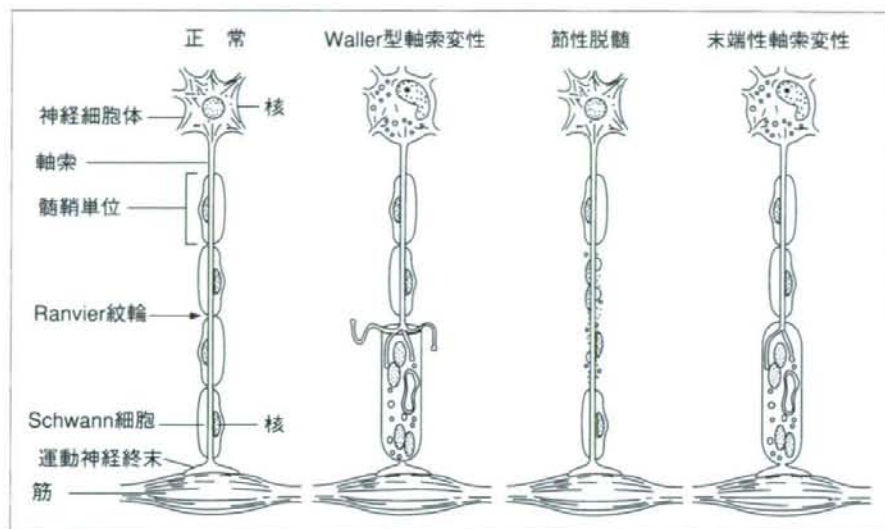


図2 神経変性の種類

細胞体から長い軸索突起ができるが、その途中で血行遮断や切断が起こるとその部位から末梢が変性する。これをWaller変性と呼ぶ。シュワン細胞単位に髄鞘が崩壊するのを節性脱髄と呼ぶ。程度が強いとこの部分から末梢は二次性軸索変性を起こす。軸索突起の末端から変性が細胞体に向かって上行する変性を末端性軸索変性(dying-back type)と呼ぶ。糖尿病の場合、いずれのパターンもみられるが、末梢部では軸索変性が主体である。

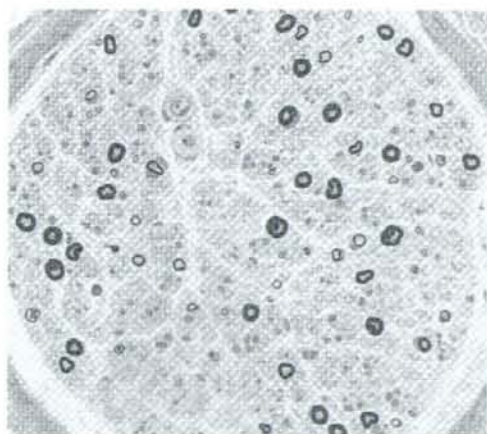


図3 ヒト糖尿病神経障害の生検所見

末梢感覚神経である腓腹神経では神経線維の広範な脱落、残存神経の変性をみる。また神経内血管も壁肥厚、内腔狭窄を示し、典型的な細小血管障害の像を示す。

とくに、末梢神経系では、感覚神経である腓腹神経の遠位に強い線維脱落、軸索変性、節性脱髄、細小血管変化をみる。運動神経系での変化は見立たないが、剖検例では脊髄前角細胞自体の逆行性変性に加え、神経筋終末部における変

性像や自律神経節での神経細胞消失も報告されている<sup>6)7)</sup>。したがって、糖尿病状態では感覚神経をより強く侵すものの、太い神経である運動神経線維も終局的には障害されることがわかる。ただし、糖尿病剖検例では高血圧、動脈硬化症、腎不全、悪性腫瘍などを併発することも多く、神経病変が高血糖の持続からもたらされた糖尿病に特異的な病変であるのか否かの問題があることも指摘されている。

末梢神経障害をもつ糖尿病患者で神経生検を行い、末梢感覚神経(腓腹神経)の遠位を横断面でみた場合、神経束における病理変化は初期では神経線維の散在性の神経変性脱落として表現されるが、進行期ではびまん性の広範な神経線維の変性脱落として表される(図3)<sup>3)8)</sup>。末梢神経障害の特徴として、神経線維の脱落が近位から遠位になるほど強いことになる。すなわち、糖尿病の末梢神経では遠位に強い軸索変性が病変の主体である。

一方、軸索やニューロンの変化に加えて神経根など近位では、脱髄所見も目立つことがある<sup>9)</sup>。このことは糖尿病状態が、軸索突起の長い経路

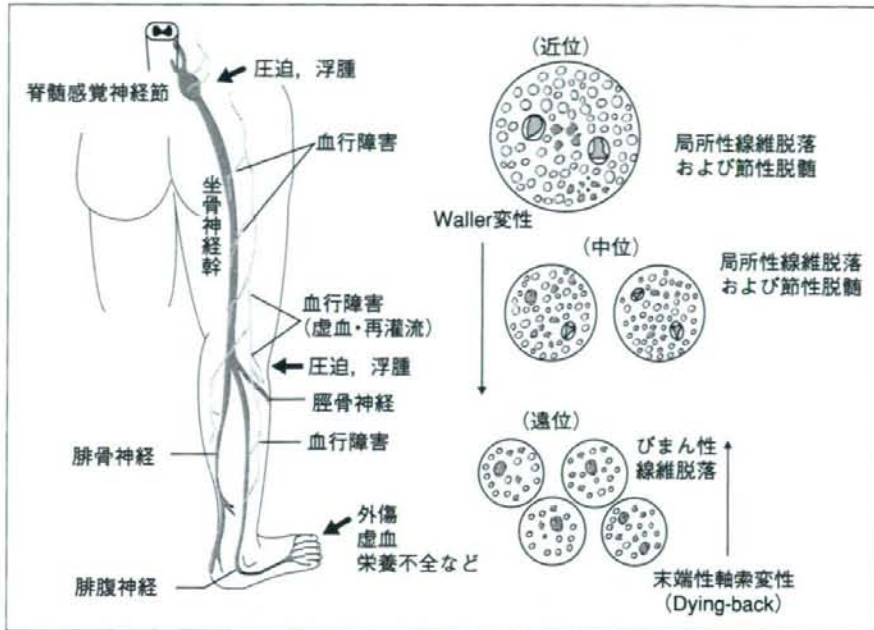


図4 三次元的にみた糖尿病神経障害病変成立の模式図

坐骨神経近位部では神経根をはじめとして、圧迫などの変化から脱髄などが起こりやすい。また神経幹では、球な末梢神経の血流支配から血行障害、虚血・再灌流も起こる。また、神経幹の途中でも圧迫・浮腫から脱髄などが加わる。最末端部では外傷などの影響に加え、末端性軸索変性から病変が上行する。各部位での神経横断面をみると近位では局所性の線維脱落、脱髄が目立つが、遠位では神経線維のびまん性脱落、軸索変性が主体となる。

のうち、遠位だけではなく近位でも局所の血流異常や、圧迫などの障害から変性を受け、それが末梢での総合的(集積的)効果として出現している可能性を示している(図4)。Dyckらは、近位部から遠位部まで体系的に有髄神経線維分布を調べた結果、近位部では局所性病変として神経線維脱落がみられるのに比べ、遠位ではびまん性の神経線維脱落が現れることを示している。この結果から彼らは血管性因子が局所性線維脱落に重要なことを示唆している<sup>10)</sup>。しかしながら、線維脱落の局所性に関しては異論もみられ、他の末梢神経疾患に比べ、糖尿病でとくに局所性が強いわけではないという異論もある<sup>11)</sup>。

糖尿病では多くの代謝性因子により、軸索、シュワン細胞、髄鞘に加え、さらには間質細胞、コラーゲンなどの異常が集積され、末端性軸索変性に至る可能性が高い。また、神経栄養血管では内皮細胞異常を主体として、細小血管障害が神経組織に虚血をもたらしている。これらの

傷害因子が複合して作動し、結果としてさらに強い最末端部での軸索変性をもたらしているものと考えられる。すなわち、1型糖尿病のように代謝異常を主とした神経障害では末端での軸索変性が主な神経病変として特徴づけられる。これに対し、2型糖尿病では、加齢、血管障害などの影響が加わり、近位部における圧迫などの変化、細小血管障害を加えた局所変化、および末梢部の変化が混在して出現する。なかでも、細小血管病変は加齢、持続性の代謝異常から起こる糖尿病性神経障害のもっとも普遍的な病理所見であり、神経線維の脱落に重要な因子として働いている(図5)<sup>3)8)</sup>。

### 早期糖尿病での病理所見

近年、食後過血糖の状態ですでに神経障害が発症進行しつつあることが相次いで報告されている。欧米での研究では、原因不明の末梢神経障害患者に耐糖能検査を行った結果、明らかな



図5 糖尿病患者の末梢神経内細小血管の変化

特徴的な細小血管障害の微細構造を示す。血管内皮細胞の腫大、内腔の狭窄化、血管壁基底膜の肥厚、多層化が目立つ。周辺ではコラーゲンも増加している。このように細小血管障害が糖尿病神経での神経線維の進行性的変性・脱髄を加速させている。

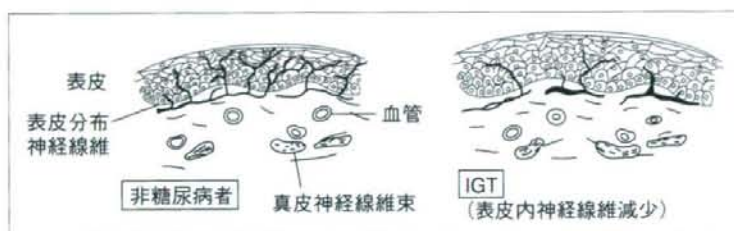


図6 早期糖尿病や耐糖能異常(IGT)で見られる皮膚に分布する神経異常  
最近の研究から、IGTで痛みなどの小径線維異常を示す神経障害をもつことが少なくないことが報告されている。腓腹部の皮膚生検組織をPGP9.5で免疫染色することにより神経線維の分布をみることができる。IGTでは、表皮に入る感覚神経の最末端の線維が広範に脱落していること示されている。

糖尿病やIGTがそれらの患者の40%以上の割合を占めることがわかってきた<sup>12)13)</sup>。IGTでの神経障害の症候としては、痛みなどを主体とした小径線維主体の異常とされている<sup>13)14)</sup>。IGT患者の皮膚生検においても表皮に分布する細い神経線維の早期からの脱失をみている(図6)<sup>13)14)</sup>。

Malikらは臨床的に神経障害のない早期2型糖尿病患者に末梢神経生検を行い、その後神経障害を呈してきた症例を分析した<sup>15)</sup>。その結果、神経障害を後に示した症例は症候のない時期からすでに神経内血管での血管壁基底膜肥厚とともに、無髄神経線維の狭小化、ときほぐしので脱髄、軸索変性をみた(図7)。このことから、細小

血管障害が重要な神経障害発症因子であると主張している。また、同じグループのThrainsdottirらは神経内血管変化はIGTの段階からみられることを証明している<sup>16)</sup>。彼らは、まず健常者、IGT症例について末梢神経生検を行い、その後10年間経過観察し、糖尿病に移行した例、糖尿病性神経障害を示してきた例を見出し、遡ってそれらの末梢神経所見を比較検討した。その結果、IGTから糖尿病および神経障害をもつ糖尿病に進展する例では神経内血管基底膜肥厚が特徴的に肥厚していることを見出した。このことから、早期糖尿病神経障害として、細小血管障害とともに主に小径線維の異常が特徴的に起こること

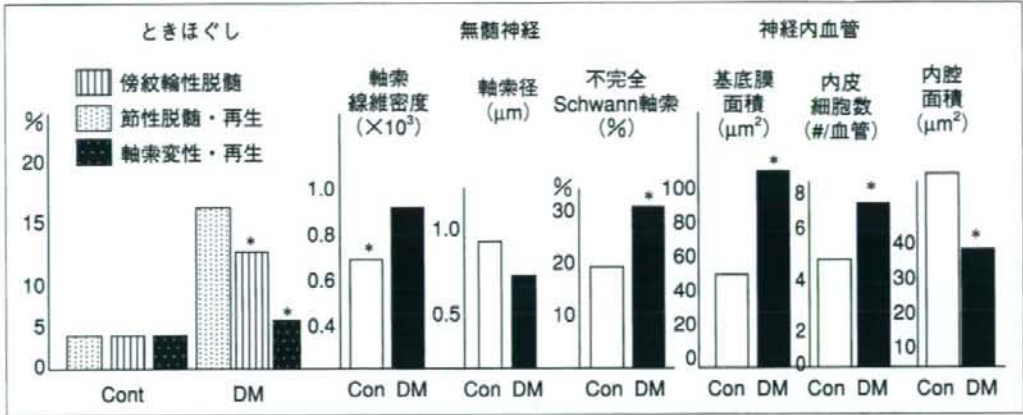


図7 早期無症候性糖尿病性神経障害症例(DM)での腓腹神経変化

これらの症例は9年後に症候性の神経障害に進展する。早期から神経内血管の細小血管障害の指標である基底膜肥厚が著明にみられ、そのほかときほぐし法によっても有髄神経は節性脱髄、軸索変性を示すほか、無髄神経は線維径減少を示す。DM：軽度NCV低下、9年後Overtとなった例。\*P<0.01 (文献<sup>15)</sup>より引用改変)

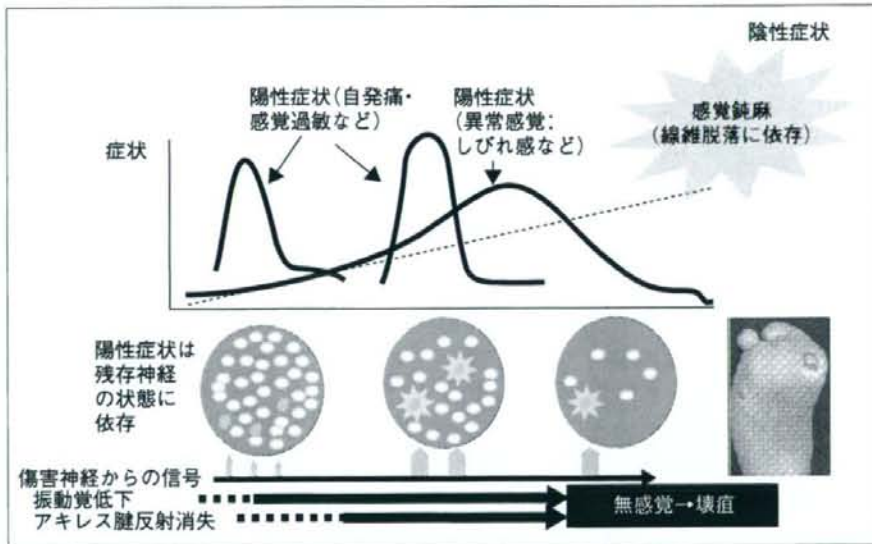


図8 糖尿病性神経障害の症状と病理所見との関連

痛み、しびれなどのいわゆる陽性症状は、下の図に示すように残存神経が病的状態にあると出現する。罹病期間とともに進行し、神経線維の脱落とともに陽性症状はなくなり、逆に陰性症状としての感覚低下(鈍麻)が強くなってくる。

が示されている。これらの研究では、症例数も十分ではなく、また神経生検は侵襲的手法であることから、その追試も困難である。今後、早期糖尿病での細小血管異常と小径線維異常との関連についての機能的な検討も必要であろう。

### 臨床症候の背景となる病理学的所見

糖尿病性神経障害の病理は初期から進展期までの進行性の神経線維変性・脱落によって代表される。神経線維が変性あるいは再生障害に陥っているときにその神経は危険信号としてインパルスを発生する(図8)。これが患者の示す自覚症