

慢性疼痛を引き起こす多彩な病態 糖尿病神経障害

安田 斎
YASUDA Hitoshi

滋賀医科大学医学部看護学地域生活看護学講座

はじめに

糖尿病神経障害(DN)は多彩な病型から構成される疾患群であるが、大別すると局所的な単ニューロパチーと全身性、対称性の多発ニューロパチーに分かれる。おおむね前者は急性の経過を、後者は慢性の経過をとることが多い。また、後者は臨床的に感覚神経障害と自律神経障害が優位で運動神経障害は目立たず、狭義には、この病型をDNとよぶ場合が多い。

DNでは、ほとんどの病型で疼痛を伴う。特に急性痛を伴う糖尿病筋萎縮症では、大量免疫グロブリン療法が奏効することがあり、一方では病型の見極めが患者予後を左右するので重要となる。しかし、本稿では糖尿病患者に最も高頻度に観察されるとともに、DNの主要病型でもある糖尿病多発ニューロパチー(DP)に伴う“慢性疼痛”の病態と治療について概説する。

有痛性糖尿病神経障害

慢性痛を伴うDNはしばしば、(慢性)有痛性糖尿病神経障害とよばれ、疼痛を強調して糖尿病末梢神経因性疼痛という用語も広く使用されている。慢性経過を辿る疼痛を呈する病態として、脊

椎性根症や脊髄管狭窄症などを含む多くの疾患が鑑別すべきものとなる。その際、症状分布(DPは両側性、デルマトーム分布を示さない)は重要な鑑別点となる。また、急性有痛性神経障害という用語も使われるが、これには主に、長期の血糖コントロール不良状態にあった患者を急激に血糖コントロール正常化した場合に観察される“治療後神経障害”が最も高頻度に含まれる。この病態は、血糖管理のみで1年以内に疼痛は改善することが多い。

糖尿病多発ニューロパチーに伴う疼痛の自覚症状

1. 有痛性糖尿病神経障害の頻度

DPによる疼痛の頻度は明らかではないが、糖尿病患者の15~20%との数字が報告されている。多くのDNの専門家は、この数字は実状より高いと感じている。アンケートに基づく成績であることが一因であろう。DP以外の疾患に起因する疼痛が混じっていると思われる。糖尿病患者がDP以外の病態により四肢に痛みを訴えることは少なくない¹⁾。

2. 疼痛の種類と治療効果の判定

灼熱痛、裂くような痛み、針で刺すような痛み、疼く痛み、異痛(触っただけで痛い)などの痛

み、ならびにしびれ感が、DPに対する治療薬の臨床試験の際に^{2),3)}、評価対象の症状としてしばしば用いられている。これらの“陽性症状”の臨床試験における重要性については、欧米のニューロパシー専門家で組織された委員会でも強調されている⁴⁾。

疼痛の自覚症状と病態生理・薬物の選択

DPに由来する疼痛発生機序については多数の報告・仮説があり、何が最も重要であるのか、必ずしも明らかではない。われわれも、実験的検討からテトロドトキシン抵抗性ナトリウム電流増加、NO-cGMP系低下、PKC β II 活性化亢進、ミトコンドリアによるカルシウム緩衝能低下などが糖尿病神経因性疼痛に関与する可能性について報告してきた。

複雑な症状・病態を整理する一つの方策として、Pfeiferは糖尿病神経因性疼痛を表在痛、深部痛、筋痛に分けて分類し、それぞれに対応する発症機序と疼痛の種類を呈示した⁵⁾。この分類によると、①表在性の皮膚由来の痛みは、真皮内の痛覚線維の再生などにより、灼熱痛・アロディニアなどが惹起されたものであり、カプサイシン軟膏やリドカイン軟膏が推奨され、②深部痛は神経幹由来の痛みであり、刺すような痛みや電撃痛が相当し、三環系抗うつ薬やメキシレチンを用いることが推奨され、③筋痛は引っ張られるような痛みであり、当該部位の筋肉を支配する運動神経の直接刺激あるいは痛覚刺激を受けた感覚神経を介する運動神経興奮に由来する筋痙攣と解釈され、筋弛緩薬や鎮痛薬が推奨される——という。

疼痛発生の病態についての検証は十分ではなく、投与薬剤の選択についても十分ではないが一つの指針にはなりうる。

糖尿病性神経因性疼痛に対する治療

1. 治療薬の概要

糖尿病性神経因性疼痛の発現機序の全貌は明らかではないが、末梢神経のナトリウム、カルシウムチャンネル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痙攣薬（カルバマゼピン、ガバペンチンなど）が有効である。通常、慢性化するにしたいが、背髄後角も含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）、NMDA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⁶⁾。

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最も有効であるとされている⁷⁾⁹⁾。DPの疼痛が重症、また難治性で薬物が有効でない場合、低周波療法、神経ブロック、電気痙攣療法などの選択もありうるので麻酔科などのペインクリニックへの紹介も考慮すべきであるが、有効性については確立していない。

2. メタアナリシスによる治療薬の評価

疼痛改善薬はカテゴリー別に、抗うつ薬、抗痙攣薬、オピオイドに大別される。抗うつ薬は、さらに三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）に大別され、抗痙攣薬は、カルバマゼピンやフェニトインなどの従来型と、ガバペンチン、pregabalinなどの新規型の抗痙攣薬である $\alpha 2\delta$ リガンドに分けられる。オピオイドにはトラマドールやオキシコドンなどがある。このなかで、三環系抗うつ薬は、疼痛に対する有効性のみならず、比較的副作用が少ない

表1 有痛性糖尿病神経障害の治療効果に関するシステマティックレビュー

薬物	症例数 (治験数)	有効性 オッズ比	投与中止 オッズ比
抗痙攣薬	1,576 (10)		
従来薬 (カルバマゼピンなど)	111 (3)	5.33 (1.8~16.0)	1.51 (0.3~7.0)
新規薬 (ガバペンチンなど)	623 (4)	3.25 (2.3~4.7)	2.98 (1.8~5.1)
三環系抗うつ薬	94 (4)	22.24 (5.8~84.8)	2.32 (0.6~9.7)
SNRI (duloxetine)	805 (2)	2.55 (1.7~3.8)	2.36 (1.1~5.4)
イオンチャネル阻害薬 (メキシレチン)	63 (2)	-1.87 (VAS差) (-2.6 to -1.1)	1.08 (0.1~8.8)
NMDA拮抗薬	14 (1)	31.2 (1.5~633.1)	記述なし (不明)
オピオイド	195 (3)	4.25 (2.3~7.8)	4.06 (1.2~14.2)

ことも指摘されている。三環系抗うつ薬のなかでは、従来、高頻度に使用されてきた Amitriptyline や Imipramine などの3級アミン系よりも、眠気・ふらつきなどの副作用の少ない2級アミン系 (Nortriptyline, desipramine など) を使用すべきであるとの指摘もある⁹⁾。

また抗痙攣薬のなかでは、従来タイプであるカルバマゼピン、フェニトインなどのほうが、新しいタイプ (カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド) のガバペンチンや pregabalin より、有効性と副作用の両方で優れていると指摘するシステマティックレビューがある (表1)⁹⁾。しかし、治験に組み入れられた患者総数は後者のほうが多く、後者を最初に使用すべき1st lineの薬物として位置づけ、前者は3rd lineの薬物と位置づけているガイドラインもある (表2)⁹⁾。近年、欧米では、前述した薬物について臨床治験での有効性が報告されている。そのなかでも、pregabalin と duloxetine 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ている。2008年5月現在、わが国では4つの薬物の臨床試験が進行中であり、臨床試験に向けて準備段階にある薬物もいくつかある。いずれにしても、疼痛に対する有効性のみならず、副作用、QOLへの効果、利便性、費用対効果など、

多面的に評価する必要性が指摘されるようになってきた⁹⁾。

3. 併用療法の試み

疼痛発生機序は、個々の症例を取り上げても、単一ではないと考えられる。病理所見としての脱髄や軸索萎縮、チャネルの変化としてのナトリウム、カルシウムチャネル発現の変化や機能異常、生化学・薬理学的変化としての神経伝達物質の量的変化や細胞内情報系の変化などが複雑に関係している。これらを考慮しても、作用機序が異なる複数の薬物を併用することは理にかなっていると考えられる。さらに、慢性疼痛の自然史を考慮すると投与期間は長期に及ぶであろう。その際、副作用の制御は重要であり、少量ずつ用いることで副作用は最小限度に抑えられるであろうとの発想から、併用療法についての臨床試験が今後重要になると考えられる。

近年、Gilronらはガバペンチンとモルヒネを有痛性DNおよび帯状疱疹後神経痛患者に対して併用投与し、1日平均疼痛強度については単独よりも有効であり、最大耐薬量は両者とも単独投与時より少なかった。また、最大耐薬量服薬における副作用発現は、ガバペンチン単独よりも便秘が、

表 2 神経因性疼痛の管理ガイドライン (国際疼痛学会)

段階	薬物と選択順位	対応		
I	1. 疼痛の評価→診断 (神経因性疼痛) の確定 2. 診断・治療が不明な場合→疼痛専門家に意見を求める 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を同定する 4. 患者に説明する			
II	1st line : grade A	三環系抗うつ薬(2級が原則) (ノルトリプチリン, desipramine) SNRI (duloxetine, venlafaxine) カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド (ガバペンチン, pregabalin)	適応があれば薬物治療を、単独または併用にて開始する	
		リドカイン塗布薬		局所性疼痛の場合：本剤単独塗布あるいは1st lineの薬物を加える
		オピオイド、トラマドール		急性疼痛、がん疼痛、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、単独または1st lineの薬物と併用投与
III	疼痛とQOLの再評価を頻回に実施。①平均的に疼痛軽減が3/10以下で持続し、副作用にも耐える場合は治療薬を継続する。②疼痛の程度が4/10以上にとどまる場合は1st lineの薬剤を1種類追加する。③疼痛改善が得られない場合(30%以下の改善)は、他の1st lineの薬物に変更			
IV	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がない場合、2ndあるいは3rd lineの薬物を考慮するか、疼痛専門医師・疼痛センターの意見を求める	
	3rd line : grade B	抗痙攣薬、SSRI、メキシレチン、NMDA受容体拮抗薬、カプサイシン塗布薬		

grade A: 投薬が強く勧められる, grade B: 投薬が勧められる

〔文献8〕より引用, 改変〕

またモルヒネ単独よりも口腔乾燥がそれぞれ高頻度であるものの、他の副作用については単独服薬より有意な頻度を示さなかった¹⁰⁾。本報告は57名で開始し、41名が試験を完了したクロスオーバー試験であり症例数が少なく、パワーに劣る点は否めないが、併用療法の有用性を考慮するとき示唆的である。

4. 疼痛改善の客観的評価法の開発

現在、疼痛に対する治療薬の臨床試験では、疼痛の評価、効果判定の主要評価には、患者の主観的症候をスコア化したVAS (visual analogue scale) やNRS (numerical rating scale) が使用されている。そこで、主観的な症候を客観的にとらえる方法が模索されている。疼痛患者では血中 β エンドルフィンの低下や尿中8-OHdGが増加することが指摘されているが、再現性には問題があるとされる。また、視床や前頭前野など疼痛の認

知に関わる脳領域のMRS (核磁気共鳴分光法) を用いた画像評価法も有用かも知れない。治療前後で、これらのバイオマーカーや画像評価などの客観的評価法を加えて効果判定を行う方法論の確立が強く望まれる。

おわりに

神経因性疼痛のなかで、DNの占める割合は大きい。高齢化社会の到来で、いましばらくは糖尿病患者は増加し続け、疼痛患者の減少はあまり期待できない。患者のQOLを考慮すると、確かな有効性を示す薬物の開発が待たれるが、薬物の副作用も大きな問題としてとらえるべきである。副作用が少なく有効性の高い薬物の開発が期待されるが、そのためには客観的かつ精度の高い薬効評価法の開発が急務である。

引用文献

- 1) 安田 斎: 糖尿病神経障害の診断と病期分類. プラクティス, 25 : 394-399, 2008
- 2) Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al : A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 17 : 1281-1289, 1994
- 3) Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al : Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicenter randomized controlled trial (ALADIN study) . *Diabetologia*, 38 : 1425-1433, 1995
- 4) Apfel SC, Asbury AK, Bril V, et al : Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials. *J Neurol Sci*, 189 : 3-5, 2001
- 5) Pfeifer MA, Ross DR, Schrage JP, et al : A highly successful and novel model for treatment of chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*, 16 : 1103-1115, 1993
- 6) Mendell JR, Sahenk Z : Clinical practice. Painful sensory neuropathy. *N Engl J Med*, 348 : 1243-1255, 2003
- 7) Sindrup SH, Jensen TS : Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain*, 83 : 389-400, 1999
- 8) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M : Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*, 132 : 237-251, 2007
- 9) Wong MC, Chung JWY, Wong TKS : Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systemic review. *BMJ*, 335 : 87-96, 2007
- 10) Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al : Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*, 352 : 1324-1334, 2005

糖尿病性神経障害

有痛性神経障害の自覚症状と治療法

Subjective symptoms and treatment for painful diabetic neuropathy

安田 斎

Key words : 糖尿病神経因性疼痛, 自覚痛, 治療, メタアナリシス

はじめに

糖尿病神経障害(DN)は多彩な病型を呈し、各病型が疼痛を伴う場合がある。有痛性糖尿病神経障害(painful diabetic neuropathy: PDN)は通常、DNの主要病型である糖尿病多発ニューロパチー(DP)で疼痛を伴う場合を指すことが多い。しかし、疼痛の病態把握が困難な場合、病型によっては治療法が患者予後を左右する場合があることを銘記すべきである。一方、疼痛の種類は多様であり、自覚症状の性状により、病態を判断し治療に役立てうる場合もあるが、通常、自覚症状のみで治療方針を立てることは難しい。

本稿では糖尿病患者に起こりうる神経因性疼痛につき、DPに伴う自覚症状と治療法の現状について概説したい。

1. 有痛性糖尿病神経障害の用語法

PDNは、慢性経過を強調して慢性有痛性糖尿病神経障害(chronic painful diabetic neuropathy)と同じ意味合いで使用されたり、多発ニューロパチーを強調して有痛性糖尿病多発ニューロパチー(painful diabetic polyneuropathy)とも呼ばれ、疼痛を強調して糖尿病末梢神経因性疼痛(diabetic peripheral neuropathic pain)という

用語も広く使用されている。diabetic painful neuropathyという用語も文献上認められるがまれである。また、急性有痛性神経障害という用語も使われるが、これは、主に治療後神経障害(post-treatment neuropathy)、一部、高血糖性ニューロパチーを意図していると考えられる。

2. 糖尿病多発ニューロパチーに伴う疼痛の自覚症状

a. PDNの頻度

DPにどの程度の割合で、疼痛が合併するかについて明らかではないが、およそ15-20%の数字が報告されている(表1)。これらの数字は著者の臨床的な経験からは高すぎる感があり、DNを専門とする複数の医師からも同様な意見を聞く。著者らの成績も含めてこれらの報告の多くはアンケートに基づく成績である。一般的にアンケート調査に基づく、注意してもポリニューロパチー以外の疾患(モノニューロパチーや神経疾患以外の疾病)による疼痛が混入するので、アンケートに基づく数字は割り引いて評価した方がよい。逆に、詳細な問診により多くの情報が得られることは多い。実際、著者らの入院患者による検討でも糖尿病患者にポリニューロパチー以外の病態により四肢に痛みを訴えることは少なくない¹⁾。

Hitoshi Yasuda: Faculty of Nursing, Shiga University of Medical Science 滋賀医科大学医学部 看護学科 地域生活看護学講座

表1 糖尿病神経因性疼痛の頻度

発表者	調査症例数	頻度(%)	雑誌名	発表年
安田 斎	555	17	未発表	1998
真田 充ほか	1,217	12	未発表	2006
田嶋尚子ほか	13,258	17	糖尿病	2003
Doasiら	350	16	Diabetic Med	2004
Partanenら	86	20	N Engl J Med	1995

b. 自覚症状の種類

平成8年度の滋賀医科大学第3内科の糖尿病経過外来患者555人を対象とした検討では、92人(17%)の患者がチクチクするような痛み(tingle)を回答した。どのような自覚痛が糖尿病患者で多いかについては、内外含めて詳細な検討の報告はない。チクチクはFeldmanらのミシガン研究²⁾で使用されたアンケート用紙で用いられたtingleに対して、当初、著者らが採用した和訳であるが、日本疼痛学会・日本ペインクリニック学会の用語集では‘ちくちく’以外に‘むずむず’‘びりびり’などの和訳が当てられ、‘刺痛に使う’³⁾とある。‘むずむず’の訳を採用していたら結果は異なったかもしれない。一般的に疼痛の表現は言語により異なり、また我が国の中でも地方により異なるので評価に際しては注意を要する。

DNに対する薬物効果の判定には患者の神経症状の改善が不可欠であるので、特に、改善効果が期待される陽性症状(positive symptoms)についての定量的評価が必要になる。この目的のためにTotal Symptom Score³⁾などが開発されている。これは、しびれ感(asleep-numbness)、灼熱痛(burning)、裂くような痛み(lancinating)、針で刺すような痛み(prickling)を、それぞれの程度と頻度につき、3段階にスコア化したものである。先年、我が国でも実施されたPKC β 阻害薬の臨床試験では、これらに、疼く痛み(aching)、異痛(allodynia)の2種類の痛みが加えられNeuropathy total symptom score-6(NTSS-6)として評価に用いられた。これらの陽性症状の臨床試験における重要性については、欧米の

ニューロパシー専門家組織された委員会でも強調されている⁴⁾。

c. 疼痛の自覚症状と病態生理・

薬物の選択

Pfeiferは糖尿病神経因性疼痛を表在痛、深部痛、筋痛に分けて分類し、それぞれに対応する発症機序と疼痛の種類を呈示した⁵⁾。表在性の皮膚由来の痛みは、真皮内の痛覚線維の再生などにより、灼熱痛・アロディニアなどが惹起されたものであり、カプサイシン軟膏やリドカイン軟膏が推奨され、深部痛は神経幹由来の痛みであり、刺すような痛みや電撃痛が相当し、三環系抗うつ薬やメキシレチンを用いることを推奨し、筋痛は引張られるような痛みであり当該部位の筋肉を支配する運動神経興奮に由来するけいれんや感覚神経経路の痛みと解釈され、筋弛緩薬や鎮痛薬が推奨される、とした。指針として興味ある記載ではあるが、疼痛発生の病態については十分な検証はされていない。また、投与薬剤の選択についても十分なコンセンサスは得られてはいない。

3. 糖尿病神経因性疼痛に対する治療

a. 治療薬の概要

糖尿病神経因性疼痛の発現機序の全貌は明らかではないが、末梢神経のNa、Caチャネル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(カルバマゼピン、ガバペンチンなど)が有効である。通常、慢性化するに従い、脊髄後角も含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)、NMDA受容体拮

表 2 神経因性疼痛の段階的薬理学的管理

step 1
診断, 困難な場合→疼痛専門家へのコンサルト
step 2
1st line medications 三環系抗うつ薬(ノルトリプチリン・デシプラミン)またはSNRI(デロキセチン・ベンラファキシン)またはCaチャンネル $\alpha 2\delta$ リガンド(ガバペンチン・プレガバリン)(単独または併用) +トリドカイン塗布薬, 一部患者でオピオイド鎮痛薬(単独または前者と併用)
step 3
疼痛とQOLの再評価→続行または多剤追加または変更
step 4
2nd line medications(オピオイドまたはトラマドール) →3rd line medications(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) →専門医師・疼痛センター

(文献⁹より引用)

抗作用などが治療薬の作用点として重要となる⁶。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最も有効であるとされている⁷⁻⁹。DPの疼痛が重症, また難治性で薬物が有効でない場合, 低周波療法, 神経ブロック, 電気けいれん療法などの選択もありうるので麻酔科などのペインクリニックへの紹介も考慮すべきであるが, 有効性については確立していない。

b. メタアナリシスによる治療薬の評価

疼痛改善薬はカテゴリー別に, 抗うつ薬, 抗けいれん薬, オピオイドに大別される。抗うつ薬は, 更に三環系抗うつ薬, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI), 選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)に大別され, 抗けいれん薬は, カルバマゼピンやフェニトインなどの従来型と, ガバペンチン, プレガバリンなどの新規型の抗けいれん薬である $\alpha 2\delta$ リガンドに分けられる。オピオイドにはトラマドールやオキシコドンなどがある。このなかで, 三環系抗うつ薬は, 疼痛に対する有効性のみならず, 比較的副作用が少ないことも指摘されている。三環系抗うつ薬の中では, 従来, 高頻度で使用されてきた Amitriptyline や Imipramine などの3級アミン系よりも, 眠気・ふらつきなどの副作用の少ない2級アミン

系(ノルトリプチリン・デシプラミンなど)を使用すべきであるとの指摘もある⁸。

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・フェニトインなどの有効性が, 新しいタイプ(Caチャンネル $\alpha 2\delta$ 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優れていると指摘する systematic review がある(表3)⁹。しかし, 治験に組み入れられた患者総数は後者の方が多く, 前者を最初に使用すべき1st lineの薬物として位置付け, 後者は3rd lineの薬物と位置付けているガイドラインもある(表2)⁹。近年, 欧米では, 上述した薬物について臨床治験での有効性が報告されている。そのなかでも, プレガバリンとデロキセチンは欧米で糖尿病神経因性疼痛に対する薬物として認可されている。2008年5月現在, 我が国で4つの薬剤の臨床治験が試験中であり, 臨床試験に向けて準備段階にある薬物も幾つかある。いずれにしても, 疼痛に対する有効性のみならず, 副作用, QOLへの効果, 利便性, 費用対効果など, 多面的に評価する必要性につき指摘されるようになってきた⁹。

c. 併用療法の試み

疼痛発生機序は個々の症例を取り上げても, 単一ではないと考えられる。病理所見としての脱髄や軸索萎縮, チャンネルの変化としてのNa, Caチャンネル発現の変化や機能異常, 生化学・

表3 有痛性糖尿病神経障害の治療効果に関する systematic review

薬物	症例数 (治験数)	有効性 オッズ比	投与中止 オッズ比
抗けいれん薬	1,576(10)		
従来薬(カルバマゼピンなど)	111(3)	5.33(1.8-16.0)	1.51(0.3-7.0)
新規薬(ガバペンチンなど)	623(4)	3.25(2.3-4.7)	2.98(1.8-5.1)
三環系抗うつ薬	94(4)	22.24(5.8-84.8)	2.32(0.6-9.7)
SNRI(デュロキセチン)	805(2)	2.55(1.7-3.8)	2.36(1.1-5.4)
イオンチャネル阻害薬 (メキシレチン)	63(2)	-1.87(VAS差) (-2.6 to -1.1)	1.08(0.1-8.8)
NMDA受容体拮抗薬	14(1)	31.2(1.5-633.1)	記述なし(不明)
オピオイド	195(3)	4.25(2.3-7.8)	4.06(1.2-14.2)

(文献⁹⁾より引用)

薬理学的変化としての神経伝達物質の量的変化や細胞内情報系の変化などが複雑に関係している。これらを考慮しても、作用機序が異なる複数の薬剤を併用することは理にかなっていると考えられる。更に、慢性疼痛の自然史を考慮すると投与期間は長期に及ぶであろう。その際、副作用の制御は重要であり、少量ずつ用いることで副作用は最小限度に抑えられるであろうとの発想から併用療法についての臨床試験が今後重要になると考えられる。Pfeiferらの推奨する深部痛に対する三環系抗うつ薬とメキシレチンの併用は日常診療でしばしば用いられている。近年、GilronらはガバペンチンとモルヒネをPDNおよび帯状疱疹後神経痛患者に対して併用投与して、1日平均疼痛強度については単独よりも有効であり、最大耐薬量は、単独投与時より、両者とも少なく、最大耐薬量服薬における副作用発現頻度は、ガバペンチンにおける便秘およびモルヒネにおける口腔乾燥より高頻度であるものの他の副作用については単独服薬より有意な頻度を示さなかった¹⁰⁾。本報告は57人で開始し、41人が試験を完了したクロスオーバー試験であり症例数が少なく、パワーに劣る点は否めないが併用療法の有用性を考慮するとき、示唆的である。

d. 疼痛改善の客観的評価法の開発

現在、疼痛に対する治療薬の臨床試験の評価

法の改善が世界的にも期待されている。疼痛の評価、効果判定の指標の主要評価項目には患者の主観的症候をスコア化したVAS(visual analogue scale)やNRS(numerical rating scale)に代わる指標がないのが現状である。疼痛という主観的な症候を客観的にとらえる方法が模索されている。疼痛患者においては、再現性の問題はあるが血中 β エンドルフィンの低下や尿中8-OHdG増加が観察されることが推測される。治療前後で、これらバイオマーカーを測定する方法やMRSを用いた画像評価法により、視床や前頭前野など疼痛の認知にかかわる脳領域の評価をエンドポイントとして用いて客観的評価法とするなどの方法論の向上・確立が強く望まれる。

おわりに

神経因性疼痛の中で、DNの占める割合は大きい。現在も、糖尿病患者は増加し続け、痛みを苦しむ患者は多い。患者のQOLを考慮すると、確かな有効性を示す薬物の開発が待たれるが、薬物の副作用も大きな問題としてとらえるべきである。副作用が少なく有効性の高い薬物の到来が待たれるが、現実的には薬効の評価システムの整備が極めて重要な課題になっている。客観的かつ精度の高いエンドポイントの発見が期待される。

■ 文 献

- 1) 安田 斎: 糖尿病神経障害の診断と病期分類. *プラクティス* 25: 394-399, 2008.
- 2) Feldman EL, et al: A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 17: 1281-1289, 1994.
- 3) Ziegler D, et al: Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicenter randomized controlled trial (ALADIN study). *Diabetologia* 38: 1425-1433, 1995.
- 4) Apfel SC, et al: Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials. *J Neurol Sci* 189: 3-5, 2001.
- 5) Pfeifer MA, et al: A highly successful and novel model for treatment of chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 16: 1103-1015, 1993.
- 6) Mendell JR, Sahenk Z: Clinical practice. Painful sensory neuropathy. *N Engl J Med* 348: 1243, 2003.
- 7) Sindrup SH, Jensen TS: Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 83: 389, 1999.
- 8) Dworkin RH, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 132: 237-251, 2007.
- 9) Wong MC, et al: Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 335: 87-96, 2007.
- 10) Gilron I, et al: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 352(13): 1324-1334, 2005.

Main Theme

特集

糖尿病神経障害の診断と治療



清野弘明 Seino, Hiroaki

福島県郡山市・せいの内科クリニック

糖尿病神経障害の発症は、高血糖とその期間が影響し、全身の神経機能に障害を及ぼすために、さまざまな症状を引きおこし、患者のQOLや生命に影響を及ぼす。神経障害の発症や進展を抑制するには、血糖コントロールがなによりも重要であることが、DCCTや熊本スタディなどで証明されている。

糖尿病神経障害の診断には、ほかの疾患を否定することが重要である。糖尿病罹病期間が約10年で右季肋部の違和感・痛みがあり、受診した患者の場合、鑑別のためのほかに必要な情報は何であろうか。痛みのおこりかたは急激だろうか、徐々におきたのか、痛みの範囲と程度は、発熱の有無は、食事との関係は、心窩部の痛みは、背中への放散痛は、皮疹の有無は、体重減少の有無は、などさまざまな情報が必要となる。また画像診断としては、胸部レントゲン、腹部エコー、胸腹部CT、脊椎MRIなども鑑別診断のために必要で、脳脊髄液検査も必要となる場合もある。最終的には、胸腹部ニューロパチー（脊髄根神経障害）との診断となることもある。糖尿病神経障害による症状と診断するためにはほかの疾患を否定することが重要で、ほかの疾患を否定しうる鑑別診断能力が要求される。

糖尿病と心臓に関しては、虚血性心疾患以外にも糖尿病自律神経障害からおこる心疾患もあり、致死性の不整脈からの突然死などの問題もあり、医師・コメディカルスタッフの理解と注意が必要である。また、神経障害と動脈硬化症からくる勃起障害(ED)の治療への理解も必要となってきている。

日本での下肢切断は、年間3,000人以上と推定されている。この下肢潰瘍や壊疽予防が糖尿病多発神経障害を有する患者に、医療スタッフの献身的な努力によりフットケアが行われてきた。平成20年度診療報酬改定で、平成20年4月から専門医の指示に基づく専門看護師の予防的フットケアがフットケア指導管理料として新設されたことは、医療スタッフの献身的な努力が評価されることになったと考えてよい。患者自身によるフットケアが実施され、下肢の潰瘍・壊疽の発症が抑制され、下肢切断をする患者が減少していくか否かが重要となってくる。医療政策の視点からみれば、合併症管理が糖尿病神経障害からの潰瘍・壊疽の発症を防ぐことで医療費が抑制されていくというアウトカムが導きだされることが期待されている。

いまなおいっそう、糖尿病神経障害への理解が必要となっている時期である。

特集：糖尿病神経障害の診断と治療

糖尿病末梢神経障害の診断と病期分類



安田 斎 Yasuda, Hitoshi
滋賀医科大学医学部看護学科

1. DP の診断
2. DP の病期分類

はじめに

糖尿病患者の死因に占める糖尿病神経障害 (DN) の割合は、虚血性心疾患や脳血管障害などの大血管障害に比べると大きくはない。しかし、成人の下肢切断の原因の第1位としての糖尿病壊疽、神経因性疼痛やしびれなどの感覚症状、起立性低血圧、便秘、下痢、排尿困難、勃起障害などの多彩な自律神経障害など、患者のQOL低下にDNが大きくかかわっている。DN患者の生命予後のみならず生活の質を向上させるためには、DNを早期に診断して適切な治療を行うことが必要である。

しかし、DNの中核病型である糖尿病性ポリニューロパチー (DP) の診断は実地診療では必ずしも確には行われていない。糖尿病患者が「手足がしびれる」と訴えた場合、通常、DPでないことは多い。この場合、鑑別診断が必要であり、また、どの程度の症状と所見があればDPと診断するのか、実地診療でも利用可能な利便性と信頼性を兼ね揃えた診断基準の確立が急務であり、治療指針を決定するに当たって、用いる病期分類についてコンセンサスを得ることが望まれる。

1. DP の診断

1) 鑑別診断

DPの症状は脳血管障害などに伴う神経症状や閉塞性動脈硬化症などに伴う冷感やしびれと紛らわしい場合があり、ときに鑑別のためにMRIや血圧脈波などの検査が必要である。また、四肢におこる種々の糖尿病性単モノニューロパチーや脊髄症性根症 (脊髄症・脊柱管狭窄症などに起因する) を鑑別するため、MRIや筋電図検査が必要な場合がある。糖尿病患者の末梢神経症状は、DPのみならず、糖尿病性単ニューロパチーやほかの原因による単・多発ニューロパチー (アルコール性、慢性炎症性脱髄性 (CIDP)、遺伝性、血管炎性、栄養障害性、悪性腫瘍関連性) が関与している場合がある。特に頸椎症や腰椎症に起因する神経根症の関与は大きく、患者の病態把握・管理上、注意を要する (表1)。また、アルコールの多飲は多発ニューロパチーの増悪因子となりえる。CIDPは糖尿病で頻度が高いとの報告もある。このよう

表1 滋賀医科大学内分泌代謝内科に連続して入院した糖尿病患者78名のなかで神経症状への関与が考えられた病変の内訳(2006年47例, 2007年31例)

糖尿病神経障害あり (38例)	糖尿病神経障害なし (40例)
20例	8例
1. 腰部脊柱管狭窄症 3例	1. 腰部脊柱管狭窄症+変形性腰椎症 1例
2. 腰部脊柱管狭窄症+頸椎症 1例	2. 脊髄管狭窄症+手根管症候群 1例
3. 腰部脊柱管狭窄症+尺骨神経障害 1例	3. 関節リウマチ 1例
4. 変形性脊椎症 1例	4. 原因不明 5例
5. 頸椎腰椎外傷後症候群 1例 +手根管症候群	
6. ASO 4例	
7. 脳梗塞 2例	
8. 脊髄軟化症 1例	
9. 手指痛(変形あり) 1例	
10. 原因不明 5例	

に糖尿病患者の神経症状は中核の病態である多発ニューロパチーのみならず、種々の病像が複雑に重複していることが多く、注意して診療に当たるべきである¹⁾。

2) 診断基準

DNの頻度は報告により大きく異なり、その正確な数字については統一的な見解はない。これは、疫学研究における対象年齢の偏りやサンプルが小さいことも関係するが、主な原因はDPの診断基準が確立していないことにあると考えられる。DPの診断を網膜症や腎症のようにひとつの物差しで決めることはできない。実際、診断する際の基準には、十分なコンセンサスが得られているものはない。しかし、診断基準が異なる疫学データを比較することには問題が多い。実際、Pirartらの歴史的な研究において用いられた基準は、腱反射の低下と振動覚低下であったが、その後実施されてきた大きな臨床試験においては研究グループにより異なる基準が使用されている。

Pittsburgh 疫学研究²⁾で用いられている基準はDCCTの基準に準拠しており、“確実な遠位対称性ポリニューロパチー”は振動覚閾値の低下に加えて、神経症状、感覚/運動徴候、深部腱反射の低下/消失の3項目から2項目以上を満たす場合に

診断される。近年、ヨーロッパで実施された1型糖尿病を対象とするDPの危険因子に関する多施設共同研究³⁾における基準は、①ひとつ以上の神経症状、②アキレス腱あるいは膝蓋腱反射の消失、③振動覚閾値の低下、④自律神経機能異常(R-R間隔変動の消失および/あるいは起立性低血圧(>収縮期20mmHg))のうち、2つ以上の異常を呈する場合にDPと診断している。この2つの研究でDPの診断基準の内容はかなり異なっている。このように大規模臨床試験も含めてDPの診断基準は多様であり、異なる基準でDPを診断して得られた臨床データを厳密な意味で比較検証はできない。統一した基準の作成が望まれる。

3) 簡易診断基準の必要性

現在、DPの診断基準として最も信頼性のある基準は米国ロチェスター糖尿病臨床試験で用いられているNIS(LL)+7 testsであろう(表2)⁴⁾。これは下肢神経障害スコアNeuropathy Impairment Score of Lower Limbsに伝導速度5項目、振動覚検査および心拍変動による自律神経機能検査を加えて7項目の検査によって評価するもので、検査値の95-99パーセンタイルに1、99-99.9パーセンタイルに2、99.9パーセンタイル以上に3を配して、総計スコア4.5(健常者の97.5パーセ

表2 各診断基準の感度と特異度 (gold standard : NIS (LL) +7 tests)

診断基準	神経障害頻度 (%)	感度 (%)	特異度 (%)
1. 下設神経障害スコア NIS (LL) +7 テスト	30	100	100
2. アキレス腱反射低下・消失	25	60	91
3. 振動覚低下 (足趾)	58	17	96
4. Point 2+3	27	62	88
5. Point 2+振動覚閾値	38	83	81
6. NIS (LL)	30	69	87
7. ≥ 2 tests 異常	37	88	84
8. ≥ 2 tests abn 1 NC or QAT	36	88	86
9. ≥ 1 神経 (伝導速度異常)	57	93	58
10. ≥ 2 神経 (伝導速度異常)	30	81	91
11. ≥ 3 神経 (伝導速度異常)	17	52	98

(Dyck, P.J. & Thomas, P.K. : Diabetic Neuropathy. 2nd Ed, 1999.)

ンタイトル) 以上を神経障害ありとする。これを至適基準とすると、しばしば至適基準として用いられる神経伝導検査 (2 神経以上で異常) の感度は 81%, 特異度は 91.2% となる⁴⁾。神経伝導検査を診断基準とすることは検証もされており、十分に意義深いと思われるが、臨床的にはすべての施設で可能ではなく実際的ではない。まして、上記の NIS (LL) +7 tests を日常的に用いることは不可能である。

「糖尿病性神経障害を考える会」では、過去の臨床試験で用いられている項目を吟味、選択して、簡便で信頼性の高い診断基準として、①糖尿病性多発ニューロパチーに基づくと考えられる症状、②アキレス腱反射の低下・消失、③内踝での振動覚低下、以上の 3 項目のうち 2 項目以上が陽性 (すべて両側性) を DP とする簡易診断基準を提唱し、検討してきた⁵⁾が、実地臨床で使用でき、臨床試験の DN 患者のスクリーニングにも有用であることがわかってきた。この基準を用いると、1,217 人を対象とした滋賀糖尿病ニューロパチー治療研究会で行った多施設臨床試験における DP の頻度は 37% と諸家の報告と合致しており、妥当性の高い数字と思われる。また、診断基準は異なるが、12,821 人を対象とする臨床内科医会の同頻度とびつたり符号する。

さらに、131 例の 2 型糖尿病患者を対象とするわれわれの検討では、神経伝導検査を至適基準とすると、感度 68%, 特異度 74% の診断率となった⁶⁾。この数字は、実地臨床で求められる簡便さや迅速性などを考慮すると十分満足できる値であると考えられる。

2. DP の病期分類

1) 病期分類の必要性

日常診療では、主治医は何らかの診断基準を根拠にして原因療法薬を開始すると考えられる。しかし、この後の治療指針に確立したものはない。これは、病因に基づく治療薬として有効と判断される薬剤が限られているので、現状では治療方針を立てにくいことが一因であろう。DP が進展するにつれ治療は対症療法が主体となっていくが、この際、各病期に応じて標準化した治療法についてのコンセンサスづくりが急務と考えられる。そのために、基準となる病期分類の作成が望まれる。

病期分類の意義は、上記のように、①治療戦略の確立、すなわち“いつ、どのような治療法を実施するか”など、病期に対応した治療薬の使用法などのコンセンサスの確立のみならず、②病変の

表3 糖尿病性多発神経障害の病期分類

病期	簡易診断基準 条件項目		感覚障害	自律神経障害	運動障害	備考1	備考2
	自覚症状	アキレス腱反射低下・消失と振動覚低下	表在感覚低下	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	簡易診断基準
I 前症候期 (神経障害なし)		なし～(-)	(-)	(-)	(-)	なし	満たさない
II 無症状期	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	なし	
III 症候期 前期	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	なし— 軽度	
IV 症候期 中期	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	軽度— 中等度	満たす
V 症候期 後期	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	高度	

糖尿病性神経障害を考える会 2004/5/7 作成 2005/8/27 改定

程度や進行度についての施設間の共通尺度を確立することでDP患者や治療成績などを多施設間で共有しうる。さらに、③施設間や国際的な疫学データの比較検討にも有用であろう。病期分類としての至適基準としてRochester糖尿病臨床試験で使用されているものがある。上記のNIS(LL)+7 testsによるスコアを基に分類するものであり、ベースには4分類からなる病期に分かれる⁷⁾。この分類は病期の分けかたは簡潔で使い勝手もよいが、実際の使用に当たっては、神経症状、神経学的所見はスコアを求め、各種の神経機能検査においても一般には普及していない、コンピュータ内蔵機器を用いており、外来ベースでは使いづらい。さらに、治療法の指標として用いる場合、多彩な症状を呈し治療薬の選択を含む治療指針の策定に最も頭を痛める、症候性神経障害に対応する病期が1期のみしか設定されておらず、治療法の拠りどころとして用いるには不十分と思われる。

2) 新しい病期分類の概要 (表3)

以上のことを勘案して、本病期分類が作成された⁸⁾。初期の病期設定においては神経障害の有無により病期を分けることになり診断基準を使用す

ることになる。この際、便宜性や統一性を考慮して、①上記の簡易診断基準を用いることにした。さらに、②広く流布しえるように使いやすい簡易分類とする。そのために電気生理検査などのデータはできるだけ用いない。③神経学的な検査所見のみならず患者のQOLも分類評価の一助として用いる、などが考慮された。この分類の基本的概念は、「DP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」である。実際、DPは感覚神経優位に障害されることは疫学的にも示されており、運動神経の機能障害が臨床的に発現するのは後期になってからである。自律神経機能異常が糖尿病と診断されたときから存在することが報告されているが、これは検査機器で検知される機能異常であって臨床症状ではない。病期分類で問題にされるのは臨床症状であって検査所見ではない。

3) 新しい病期分類の妥当性

本病期分類が病期分類として妥当性の高いものであるかどうかは、「糖尿病性神経障害を考える会」のなかで種々の検証がなされてきた。医師間

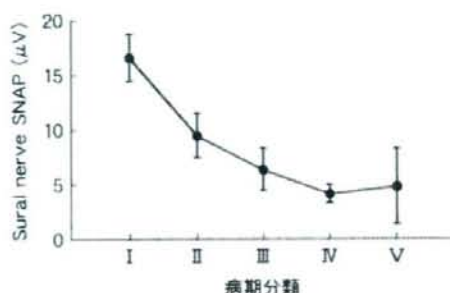


図 9 腓腹神経振幅は病期の進展とともに低下する

の再現性は満足できるものであり、感覚神経、自律神経、運動神経の障害が、この順序で病期とともに増加し、感覚神経障害の出現は最も早期から観察されたことは複数の施設で検証された。われわれの施設でも同様な成績を得ている。さらに、われわれは31名の2型糖尿病患者を対象として病期分類と神経伝導検査との関連を検討したところ、病期が上がるにつれて、正中神経F波潜時は延長し、腓腹神経振幅は低下した（I期：16.6±2.2，II期：9.4±2.0，III期：6.2±1.9，IV期：4.0±0.8，V期：4.7±3.5μV（平均±標準誤差））（図9）。活動電位の振幅が神経線維密度を反映していることを考え合わせると本分類の妥当性を示唆しているものと考えられる。さらに、本病期分類は、最もよく用いられているRochester糖尿病臨床試験の病期分類（Dyck分類）⁷⁾との整合性が高い。

当初の分類から改変された現在の分類でも、いくつかの問題点は指摘される。①基本的概念になっている「神経障害が感覚→自律→運動」というプロセスはすべての患者には当てはまらないであろう。②患者のどれくらいがDNの無症状期→症状期というプロセスをたどるのかは不明である。また、無症状期でありながら感覚低下や自律神経障害が、ある程度発現している患者は実際、一部存在するようである。その意味ですべての機能障害をスコア評価して総点で病期を分ける方法を採用

すれば合理的ではあるが、病期分類というより重症度分類に近くなる。いずれにしても、新しい病期分類が広く使用されるまでには経年的な観察を含む臨床試験が必要であり、「糖尿病性神経障害を考える会」で実施中である。

4) 新しい病期分類に基づく薬物療法

最近、エパルレスタットの軽症DPに対する薬物効果に関する臨床試験の成績が報告された⁹⁾。これによるとHbA_{1c}が7%強でも、神経障害は進展し、同薬を使用することで進展が阻止できる。この阻止の程度は血糖コントロールがよいほど大きく、また、神経障害の罹病期間が短いほど大きい。この成績はDPの治療開始は早ければ早いほど効果が大きく、逆に、開始が少しでも遅いと進展阻止の可能性はあるが、改善効果は期待できないことが示された。一方、DPの診断基準は「確定診断」であり、今回提示した簡易診断基準でも、ある程度病理学的にも進行している場合が多いと考えられ、特異度よりも感度を優先させた早期診断基準の作成の妥当性について医学的、倫理的、医療経済的、種々の観点から検討すべきであろうと思われる。

おわりに

DPの治療法は、現段階では厳格な血糖コントロールと生活習慣の改善および早期発見による原因療法薬の早期投与開始につきると思われる。そのための診断基準として、多くの患者を対象とする実地診療では簡易診断基準が有用である。今後は、この基準を採用した病期分類をあわせて活用することで系統的な治療法の開発が進むものと期待される。

文献

- 1) 安田 斎：糖尿病神経障害、糖尿病診療マニュアル（村勢敏郎・他監修）、日本医師会、2003、pp.264～268。
- 2) Pambianco, G. et al: The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes*, 55: 1463～1469, 2006.

- 3) Tesfaye, S. et al. : Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*, 352 : 341~350, 2005.
- 4) Dyck, P.J. et al. : Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology*, 49 : 229~239, 1997.
- 5) 糖尿病性神経障害を考える会：糖尿病性多発神経障害 (distal symmetric polyneuropathy) の簡易診断基準 (小改定版). *末梢神経*, 12 : 225~227, 2001.
- 6) Yasuda, H., Sanada, M. et al. : Rationale and usefulness of newly devised abbreviated diagnostic criteria and staging for diabetic polyneuropathy. *Diab Res Clin Pract*, 77 : S178~183, 2007.
- 7) Dyck, P.J. : Detection, characterization, and staging of polyneuropathy : assessed in diabetics. *Muscle Nerve*, 11 : 21~32, 1988.
- 8) 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*, 15 : 93~94, 2004.
- 9) Hotta, N. 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 : 1538~1544, 2006.



解説

糖尿病性神経障害の 検査法と診断基準*

安田 齋**

Key Words : diabetic polyneuropathy, clinical tests, diagnostic criteria, skin biopsy

はじめに

近年、糖尿病性神経障害(DN)を含む細小血管合併症の発症・進展予防における血糖コントロールの重要性を示唆する研究成績が集積され、血糖コントロールが厳格に管理されるようになり、一般にDNの進展速度が緩徐になってきた感がある¹⁾。しかし、糖尿病患者は依然として増加の一途を辿り高齢者人口の増加とともに高齢者の神経障害という新たな問題を生みだしている。また、神経障害に加えて生活様式の欧米化などによる末梢血管病変の高度化が関与した糖尿病性足病変の増加など、DNの早期診断による早期治療という観点から、診断基準の普及と精度が高く簡便な検査法の開発が望まれる。一方、成因に基づく薬剤の開発には臨床試験が不可欠であり、効果判定には神経機能検査による客観的評価が必要である。

このように、神経障害の評価に診断基準と神経機能検査法は不可欠かつ密接に関与しており、本稿では、これらの十分な理解のために必要な事項につき近年の成果につき概説したい。本稿で対象とする病型はDNの主要病型である糖尿病多発神経障害(DP)である。

糖尿病性神経障害の検査法

1. 検査の目的

DPの検査の目的として種々のものが考慮され

る。①神経伝導検査などのように末梢神経障害の存在を客観的に確認する、②神経伝導検査、振動覚閾値、心拍変動係数、モノフィラメントなどのように診断基準の一環として実施する、③瞳孔計、皮膚生検による表皮神経の定量的評価²⁾、角膜分布神経の定量的観察³⁾などのように末梢神経障害の早期発見のために行う、などがある。とくに、神経伝導検査の意義は大きく神経機能検査の中核を占める。その中でもF波最小潜時は再現性、信頼性のもっとも優れた検査とされている⁴⁾。

2. 外来やベッドサイドでできる簡易検査

神経疾患の診断や神経病変の部位診断にベッドサイドでの神経学的検査手技は不可欠であるが、腱反射や徒手筋力検査と並んで、音叉(振動覚)、モノフィラメント(圧触覚)、毛筆・ティッシュ(触覚; 使い捨ての後者が推奨される)、ルーレット・爪楊枝(痛覚; 使い捨ての後者が推奨される)などを用いた簡便な感覚検査を行うが、末梢神経障害の診断にはとくに有用である。このような感覚検査では、とくに、位置覚や振動覚などを伝達する大径線維機能と痛覚や温度覚などを伝達する小径線維機能の障害の程度を区別しておおまかに評価し、かつ、2つの機能の障害の差の有無を評価することができればベッドサイド検査として用は足りる⁵⁾。

3. 神経機能異常を早期発見しうる検査

体性神経機能の評価法としての神経伝導検査

* Clinical tests and diagnostic criteria for diabetic polyneuropathy.

** Hitoshi YASUDA, M.D., Ph.D.: 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]; Faculty of Nursing, Shiga University of Medical Science, Otsu 520-2192, JAPAN

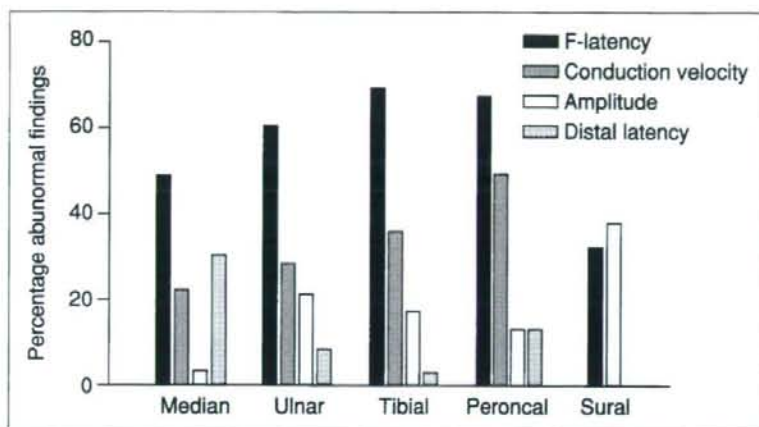


図1 糖尿病性ニューロパチーの神経伝導検査所見の特徴
初期の神経機能異常を検出しやすい項目として各神経F波潜時延長・伝導速度低下、腓骨神経伝導速度、腓腹神経振幅低下などがあげられる。

の果たす役割は大きい。その中でも、早期神経機能異常を検出しやすい検査法としてF波潜時延長、腓骨神経伝導速度遅延、腓腹神経振幅などが報告されている(図1)⁶⁾が、この際、日本人では正座などの生活様式の影響のためか健常者でも腓骨神経の誘発が困難な場合があり、腓腹神経振幅も身体的あるいは技術的な影響を受けやすい問題点に注意すべきである。一方、自律神経機能検査には多くの種類があるが、心血管系自律神経機能検査が早期から機能異常を呈しやすいことが指摘されている。実際、糖尿病診断時に、すでにこれらの異常が指摘されることがある⁷⁾。また、瞳孔計を用いた検査ではもっとも早期の病変が把握されうる⁸⁾。しかし、早期の瞳孔機能異常と病理学的病変の対応については明らかではなく、確定診断の意味合いの強い診断基準としての意義は明瞭ではない。また、後述する早期病変の検出が可能とされる皮膚生検⁹⁾による形態学的評価法や角膜神経線維の密度・分枝・長さを共焦点顕微鏡による定量評価する方法³⁾の確定診断における意義についても確立していない。

4. 診断基準の項目として有用な検査

後述するように、病態把握や治療指針に診断基準の確立は重要な意義がある。この際、診断基準の用途により異なるが検査成績を基準に組み込まざるをえない。日常診療において使用しうる簡便な基準においては振動覚やモノフィラ

メントが有用であろう。簡便ではあるが、機能低下を、all or nothingではなく、ある程度、段階的に評価しうるからである。カットオフ値をもとに異常値の設定が必要な、経年的な観察や臨床試験などでは、神経伝導検査が有用である。また、後述するCASE, などの、感覚機能検査ではあるがコンピューター制御により比較的客観的に評価しうる検査がある。

5. リサーチツールとして有用な検査

伝導検査の優れている点は薬物効果の評価にはもっとも有用な検査であることである。近年、PKC β 阻害薬の臨床試験で患者選択や効果判定に伝導検査とともに、用いられているのがCASEIVによる振動覚検査である¹⁰⁾。本機器はコンピューターに組み込まれた一定のアルゴリズムに基づき、振動刺激に対する患者の反応を分析して振動覚閾値を測定するシステムである。下肢の検査では、母趾背部にプローベをあてて中等度の刺激強度から開始して、患者が正確に判別した場合は刺激レベルを下げ、判別できない場合はレベルを上げ測定を行う。通常、20回繰り返して収束した値を患者の振動覚閾値とする。感覚神経機能検査に完璧な客観性をもたせることはできないが、考える範囲で客観的にした検査である¹¹⁾。

6. 形態学的検査

検査の中でも腓腹神経生検材料を用いた形態学的検査の占める役割は大きい。しかし、侵襲

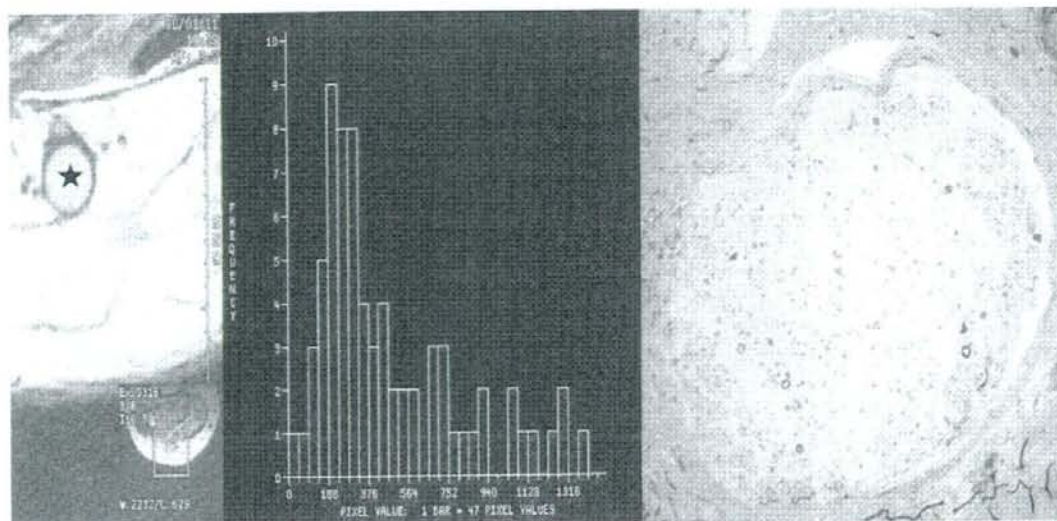


図2 71歳男性、血管炎性ニューロパチー患者の膵腹神経(左:星印)の神経生検組織像(右:著明な神経線維の脱落が観察される)とMRI T1強調画像のヒストグラム(真中:正常対照に比べて左にシフトしており、有髄神経線維のヒストグラムに似ている)

性の点から、通常、DP患者に実施されることはない。まして、2回実施されることはなく治療効果を評価する目的で実施されることは、被験者がボランティアである以外には稀である¹²⁾。この意味で小径線維ニューロパチーの診断に有用とされ注目されている皮膚生検の意義は大きいであろう。侵襲性が少なく、複数回の実施が可能である。しかし、診断的価値については、感覚神経終末部は比較的容易に再生分芽することから、確かにDPの初期の病変を示していることは間違いないが、診断基準として使用する際に、どの程度までが神経生検と同様に有用なのか検証の余地がある。この意味で、最近、報告されている角膜神経線維の密度・分枝・長さを共焦点顕微鏡による定量評価する方法¹³⁾の意義についても、治療効果の判定には有用と考えられるが、診断基準の一環として使用するには解決すべき点も多いと考えられる。

7. 今後の発展・研究が望まれる検査

神経機能検査、とくに自律神経機能検査は客観的に評価しうる点が長所であり、今後、各機器に年齢、性、体重、室温などの背景因子になる諸条件を記憶させ検査時に、これらの諸条件で調整した数値と評価が自動的に算出されるシステムの作成が望ましい。一方、確定診断にも

なりうる神経本幹の病理所見を反映しうるような非侵襲的手段による画像診断装置の開発が望まれる。われわれは坐骨神経から膵腹神経に至る末梢神経においてMRI T1画像が、ある程度、神経密度を反映しうることを報告¹³⁾しているが、さらなる検討により非侵襲的な画像検査の開発が可能になるかもしれない(図2)。また、治療効果の判定に神経再生の評価があるが、単一筋線維筋電図を用いると再生神経線維の評価が可能となり薬物効果の判定に用いることが可能であると考えられる(図3)。しかし、技術が必要であることと針を筋肉に刺入するため多少の痛みを伴う欠点がある¹⁴⁾。

糖尿病性神経障害の診断基準

1. 診断基準の変遷

DNの頻度がどの程度であるのか、いまだに統一的な見解はない。診断基準が確立していないことが一因である。Pirartらの歴史的な研究において、用いられた基準は、腱反射の低下と振動覚低下であった。その後、大きな臨床試験においても、研究グループにより異なる基準が使用されるのが常である。現在、DNの診断基準としてもっとも信頼性のある基準は米国ロチェスター糖尿病臨床試験で用いられているNIS(LL)+