

FIGURE 2 Amelioration of symptoms and change in median motor nerve conduction velocity (MNCV) after 3 years. Data are presented as mean \pm SE. *P*-values were calculated vs. baseline using a two-sample *t*-test for inter-group comparisons and a paired *t*-test for intra-group comparisons. 10 symptoms: spontaneous pain of upper and lower extremities, numbness of upper and lower extremities, leg paraesthesia or hyperaesthesia, dizziness, cramp, coldness, abnormal sweating, constipation; four leg symptoms: spontaneous pain, numbness, paraesthesia or hyperaesthesia, cramp. ****P* < 0.001 vs. baseline. *P*-values are stated for between-group differences.

showed significant improvement at years 1 and 2; there were no significant between-group differences at any time points (Fig. 1b).

Grade of proteinuria

In patients with no proteinuria at baseline, the mean symptom score improved significantly in both groups at years 1, 2 and 3. The improvement was significantly greater with epalrestat at years 2 and 3 ($P = 0.010$ and $P = 0.038$, respectively). In patients who had microalbuminuria or clinical albuminuria at baseline, the epalrestat group showed significant improvement of the mean symptom score at years 1, 2 and 3, but the between-group differences were not statistically significant at any time points (Fig. 1c). The same trend was observed for four symptoms of the lower extremities (data not shown).

Correlation between subjective symptoms and median MNCV

Figure 2 shows changes from baseline in median MNCV according to symptom amelioration at year 3. In patients without improvement in the mean symptom score of 10 symptoms, deteriorations in median MNCV were -1.47 ± 0.41 m/s in the control group and -0.20 ± 0.42 m/s in the epalrestat group. Significantly less deterioration occurred in the epalrestat group ($P = 0.039$). In patients with improvement in the mean symptom score, median MNCV deteriorated by

-1.52 ± 0.35 m/s in the control group and improved by 0.26 ± 0.34 m/s in the epalrestat group. Despite amelioration of symptoms, median MNCV deteriorated to a significantly greater extent in the control group than in the epalrestat group ($P < 0.001$). Furthermore, in the control group, median MNCV significantly deteriorated from baseline regardless of whether patients achieved symptom amelioration. As shown in Fig. 2, the same trend was observed for four symptoms of the lower extremities.

Quantitative analysis of efficacy

The odds ratios (ORs) for achievement of a response to epalrestat therapy, based on analysis of nerve function and symptoms, are depicted in Fig. 3. In the multiple logistic regression model (Model 1), which was adjusted for the duration of diabetes mellitus, baseline HbA_{1c}, HbA_{1c} over 3 years and grades of retinopathy and proteinuria, the OR for achievement of a response to epalrestat therapy was 1.90 [95% confidence interval (CI) 1.32–2.75, $P < 0.001$]. For Model 2, which was stratified by HbA_{1c} over 3 years, the OR of achieving a response to epalrestat therapy was 3.68 (95% CI 1.61–8.43, $P = 0.002$) for patients with HbA_{1c} < 7.0% and 1.65 (95% CI 1.03–2.64, $P = 0.036$) for those with HbA_{1c} < 9.0%. In patients with HbA_{1c} $\geq 9.0\%$, the OR was 1.42; this value was not significant vs. the control group.

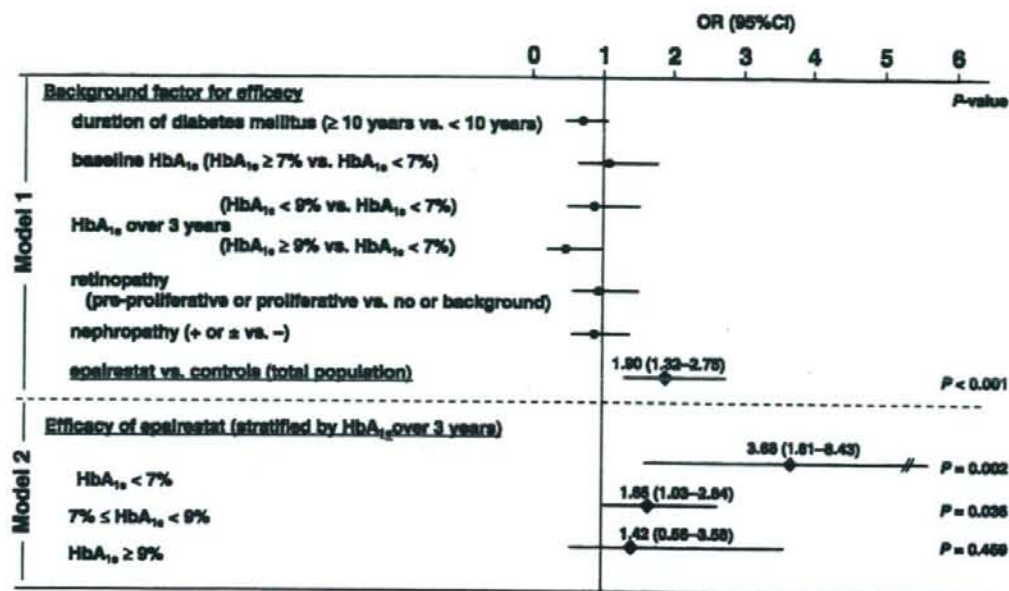


FIGURE 3 Logistic regression analysis analysing the efficacy of epalrestat vs. control. Efficacy analysis was based on a defined index, in which patients satisfying at least one of the following requirements during a 3-year period were classified as responders to treatment and odds ratios (ORs) were calculated: 1, ≥ 1 m/s increase in median motor nerve conduction velocity (MNCV); 2, $\geq 5\%$ decrease in F-wave latency; 3, $\geq 50\%$ increase of time in vibration perception threshold (VPT); 4, $\geq 50\%$ decrease in the mean score of 10 symptoms.

Safety

In ADCT, 26 of 295 subjects (the epalrestat group, including six patients of major protocol deviations) reported adverse events (AEs; 8.8%); these occurred within the first year of treatment in 22 of the 26 subjects. AEs included hepatic function abnormalities (seven cases), gastrointestinal symptoms such as nausea and diarrhoea (eight cases), skin rash/eczema (two cases) and one case each of vertigo, light-headedness, dorsal pruritus, hot flushes, hand stiffness, weakness of a lower extremity, oedema in a lower extremity, thirst and cerebral infarction. There were no severe AEs and no AEs were thought to be directly related to the long-term administration of epalrestat.

Discussion

As it is not expected that cure of diabetes mellitus will be achieved, management of this condition focuses on maintaining long-term glycaemic control and reducing the occurrence and progression of diabetes-related complications, including diabetic neuropathy. If diabetic neuropathy symptoms deteriorate or persist, they can cause immeasurable mental and physical stress to patients [17]; serious complications such as ulcers or necrosis may culminate in amputation of an appendage [18]. Diabetic neuropathy is often associated with considerable

mortality [19]. Therefore, it is of paramount importance to diagnose diabetic neuropathy immediately and provide an appropriate response to various risk factors [20,21] for the development and progression of diabetic neuropathy.

The first priority in the treatment of diabetic neuropathy is to maintain long-term glycaemic control. However, even when strict glycaemic control is achieved via traditional treatments, the occurrence and progression of diabetes-related complications remain unavoidable [22]. One important metabolic factor underlying diabetic neuropathy is an enhanced polyol pathway. Suppression of this pathway may be an important treatment strategy for diabetic neuropathy.

Diabetic neuropathy involves diverse symptoms such as spontaneous pain and numbness. Patients often complain of multiple symptoms. To determine distress in individual patients, numerous studies have calculated scores for multiple symptoms [14,23,24]. In this study, we conducted stratified analyses based on background variables, using the mean VAS score for 10 symptoms and the mean VAS score for four symptoms of lower extremities, with the aim of identifying patients expected to respond better to epalrestat therapy. The results indicated that achievement of symptom amelioration differed significantly between the epalrestat group and the control group for patients with HbA_{1c} $< 7.0\%$ or $< 9.0\%$, with no or background retinopathy and no proteinuria. These results are consistent with those from stratified analyses on median MNCV

reported previously [10] and provide evidence from both aspects of nerve function and subjective symptoms that epalrestat is more effective in patients with good glycaemic control and limited complications.

Moreover, in our analyses, patients continuing conventional therapy only (the control group) showed amelioration of symptoms and changes in glycaemic control, but with deterioration in median MNCV. This suggests that suppression of neuropathy progression is difficult to achieve with conventional therapy. In the epalrestat group, however, less deterioration or improvement in median MNCV were observed, regardless of whether patients achieved amelioration of symptoms. This suggests that epalrestat suppresses the enhanced polyol pathway, which is one of the important metabolic factors in the occurrence of diabetic neuropathy, and provides a useful option for treatment of diabetic neuropathy.

In diabetes mellitus, several reports have used multiple logistic regression analysis to determine treatment efficacy outcomes [25–27]. In this analysis, responders and non-responders to treatment were defined based on a general assessment of nerve function and subjective symptoms. Quantitative analysis of the efficacy of epalrestat, after adjustment for background variables, found that the OR was approximately 2 : 1 for the efficacy of epalrestat vs. control and 4 : 1 in patients with HbA_{1c} < 7.0%. The results of our comprehensive assessment of subjective symptoms and nerve function show clinically significant benefit of epalrestat treatment, particularly in patients with good glycaemic control. Although the parameters used in this analysis are of limited applicability, and careful interpretation is required, these data are consistent with previous results from the stratified analyses of median MNCV in ADCT [10], which were quantitatively endorsed.

The existence of bias cannot be ruled out because of the open-label trial design. However, measurement of nerve function by the medical technologist and the assessment of the electromyogram by the specialist physician were carried out under blinded conditions and amelioration and/or deterioration in subjective symptoms were correlated with changes in nerve function in patients treated with epalrestat. Therefore, although the overall design of this study may have some limitations, we consider this bias to have been minimized.

Suppression of an enhanced polyol pathway, which has an important role in the aetiology of diabetic neuropathy, cannot be ignored. Therefore, in addition to improving glycaemic control, treatment with ARIs is expected to play a significant role in the management of diabetic neuropathy. This comprehensive study suggests that epalrestat, an ARI, provides clinically significant benefit in preventing and treating diabetic neuropathy if used in the appropriate patients.

Competing interests

None to declare.

Acknowledgements

The funder Ono Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka Japan supplied the sample drug, Kinedak tablets, which are a preparation of Epalrestat. We are grateful to Dr Yasuo Akanuma (Institute for Adult Diseases Asahi Life Foundation, Tokyo, Japan), Dr Kempei Matsuoka (Saiseikai Shibuya Satellite Clinic, Tokyo, Japan), Dr Yoshitomo Oka (Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan), Dr Motoaki Shichiri (Research Institute of Lifestyle-Related Diseases, Osaka, Japan), Dr Takayoshi Toyota (Tohoku Rosai Hospital, Sendai, Japan), Dr Mitsuyoshi Nakashima (Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu, Japan), Dr Isao Yoshimura (Tokyo University of Science, Tokyo, Japan) and Dr Nobuo Sakamoto (Chubu Rosai Hospital, Nagoya, Japan) for meaningful suggestions. We also thank doctors and co-workers at the 112 medical facilities in Japan for provision of clinical data.

References

- Ziegler D. Treatment of neuropathic pain. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, eds. *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003; 211–224.
- Hotta N. New concepts and insights on pathogenesis and treatment of diabetic complications: polyol pathway and its inhibition. *Nagoya J Med Sci* 1997; 60: 89–100.
- Oates PJ. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol* 2002; 50: 325–392.
- Feldman EL, Sullivan KA, Stevens MJ. Polyol pathway: aldose reductase inhibitors—hope for the future? In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, eds. *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003; 112–115.
- Hotta N, Toyota T, Matsuoka K, Shigeta Y, Kikkawa R, Kaneko T et al. Clinical efficacy of fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy: a 52-week multicenter placebo-controlled double-blind parallel group study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1776–1782.
- Hotta N, Yasuda K, Sumita Y, Sano T, Kakuta H, Nagashima M et al. Effects of a novel aldose reductase inhibitor, fidarestat (SNK-860), on vibration perception threshold and subjective symptoms in patients with diabetic polyneuropathy: An open-label pilot study. *Clin Drug Invest* 2004; 24: 671–680.
- Bril V, Buchanan RA, the AS-3201 Study Group. Aldose reductase inhibition by AS-3201 in sural nerve from patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 2369–2375.
- Bril V, Buchanan RA, the Ranirestat Study Group. Long-term effects of ranirestat (AS-3201) on peripheral nerve function in patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29: 68–72.
- Greene DA, Arezzo JC, Brown MB. Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. Zenarestat Study Group. *Neurology* 1999; 53: 580–591.
- Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, Matsuoka K, Oka Y, Shichiri M 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* 2006; 29: 1538–1544.
- Santiago JV, Snksen PH, Boulton AJ, Macleod A, Beg M, Bochenek W et al. Withdrawal of the aldose reductase inhibitor tolrestat in patients with diabetic neuropathy: effect on nerve function. *J Diabetes Complications* 1993; 7: 170–178.

- 12 Nakayama M, Nakamura J, Hamada Y, Chaya S, Mizubayashi R, Yasuda Y *et al.* Aldose reductase inhibition ameliorates pupillary light reflex and F-wave latency in patients with mild diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1093–1098.
- 13 Maser RE, Laudadio C, DeCherney GS. The effects of age and diabetes mellitus on nerve function. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 1202–1204.
- 14 Boulton AJ, Levin S, Comstock J. A multicentre trial of the aldose-reductase inhibitor, tolrestat, in patients with symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1990; 33: 431–437.
- 15 Gillings D, Koch G. The application of the principle of intention-to-treat to the analysis of clinical trials. *Drug Info J* 1991; 25: 411–424.
- 16 Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. International conference on harmonisation; guidance on statistical principles for clinical trials; availability—FDA. Notice. *Fed Regist* 1998; 63: 49583–49598.
- 17 Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1518–1522.
- 18 Boulton AJM. Treatments for diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2001; 1: 127–132.
- 19 Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am* 2004; 88: 947–999.
- 20 Testaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C *et al.* Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341–350.
- 21 Malik RA, Williamson S, Abbott C, Carrington AL, Iqbal J, Schady W *et al.* Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998; 352: 1978–1981.
- 22 Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
- 23 Brill V, Perkins BA. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2002; 25: 2048–2052.
- 24 Dejgard A, Petersen P, Kastrup J. Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1988; 1: 9–11.
- 25 Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645–652.
- 26 Thamer M, Ray NF, Taylor T. Association between antihypertensive drug use and hypoglycemia: a case-control study of diabetic users of insulin or sulfonylureas. *Clin Ther* 1999; 21: 1387–1400.
- 27 Inukai K, Watanabe M, Nakashima Y, Sawa T, Takata N, Tanaka M *et al.* Efficacy of glimepiride in Japanese Type 2 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68: 250–257.



糖尿病性神経障害による 感覚障害の分類と特徴*

山崎 浩** 佐々木秀行**

Key Words : diabetic neuropathies, sensory disturbance, classification, diabetic sensorimotor polyneuropathy, painful sensory neuropathy

糖尿病性神経障害を含め多くの末梢神経障害を診断する契機となるのは“しびれ”や“痛み”などの感覚障害であり、感覚障害は神経疾患を診断する上で非常に重要な症状である。しかし、その多くは患者の主観により表現される自覚症状であり、感覚障害の性状や重症度を厳密、正確に捉えることは容易ではない。糖尿病性神経障害の早期診断のためには、感覚障害の発症様式、性状、出現部位などに習熟しておくことが重要である。

感覚障害の種類と発生メカニズム

神経学的身体診察の対象となる感覚は表在感覚(体表の感覚)、深部感覚(骨、筋肉、関節の感覚)とそれらを統合し大脳で認知する複合感覚があり、それぞれの感覚障害が存在する(表1)¹⁾。表在感覚である触覚、痛覚、温度覚は感覚受容器官や自由神経終末で生じた電気的興奮を神経線維が大脳に伝達されて認識される。この電気的興奮・伝達の機能が低下・消失すれば「感覚鈍麻・消失」となり、自発的に異常な電気的興奮が生ずれば「異常感覚」、過剰な電気的興奮が生ずれば「感覚過敏」が生じる。痛覚線維に生じる異常感覚は「痛み」(自発痛)であり、痛覚線維以外の生じる異常感覚は「しびれ」と表現される。「しびれ」にはさまざまな症状があり、性状を詳しく聴取するべきである。感覚鈍麻は自覚症状として訴えられず、感覚検査により判明することが

多く、その把握のためには神経学的身体診察が必須である。

触覚検査には毛筆やティッシュなどが用いられる。異常感覚のうちparesthesiaとdysesthesiaについては異論があり逆の意味で使用している成書もある。痛覚検査には安全ピンや竹串(爪楊枝)が用いられる。通常では痛みをひき起こさない刺激によって生じる痛みをアロディニアという。温度覚は温水と冷水を入れたフラスコなどで検査する。

深部感覚のうち関節覚は主に受動運動覚が検査される。これは、閉眼の上手指、足趾を伸展・屈曲させ動かした方向を答えてもらい検査する。振動覚は一般にC128音叉を用い足踝部の内側と外側、橈骨および尺骨の茎状突起で感知できる時間を計り検査する。振動覚は鈍麻や消失のみられるが臨床的にこれのみが過敏となることはない。深部痛はアキレス腱やふくらはぎを強く把握したときに生ずる疼痛で、末梢神経障害では過敏になることが多い。これらの感覚検査は左右および近位と遠位を比較しながら実施することが重要である。

これらの感覚を感知する受容体、伝達する神経線維は異なっており(表2)、障害される神経線維によって臨床症状の表現型が異なる²⁾。主に小径線維(A δ , C線維)が侵される小径線維神経障害と大径線維(A α , A β 線維)が侵される大径線維神経障害に分けられる。小径線維神経障害(small-

* Clinical classification and characteristics of sensory disturbance in diabetic neuropathies.

** Hiroshi YAMASAKI, M.D., Ph.D. & Hideyuki SASAKI, M.D., Ph.D.: 公立大学法人和歌山県立医科大学内科学第一講座[〒641-8509 和歌山市紀三井寺811-1]; The First Department of Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama 641-8509, JAPAN

表1 感覚障害の種類

1. 表在感覚(superficial sensation: 皮膚・粘膜の感覚)の障害
- 1) 触覚
 - 触覚鈍麻 hypesthesia, 触覚消失 anesthesia
 - 触覚過敏 hyperesthesia
 - 異常感覚① paresthesia 外部刺激による感覚を別の感覚として感じるもの
 - 異常感覚② dysesthesia 外部刺激なしに異常な感覚が生じるもの
 - 2) 痛覚
 - 痛覚鈍麻 hypalgesia, 痛覚消失 analgesia
 - 痛覚過敏 hyperalgesia
 - アロディニア allodynia 圧迫, 接触など通常では痛みをひき起こさない刺激によって生じる痛み
 - 自発痛 spontaneous pain
 - 3) 温度覚
 - 温度覚鈍麻 thermohypesthesia, 温度覚消失 thermoanesthesia
 - 温度覚過敏 thermohyperesthesia
2. 深部感覚(deep sensation: 骨膜, 筋肉, 関節の感覚)の障害
- 1) 関節覚(位置覚, 受動運動覚)
 - 2) 振動覚
 - 振動覚鈍麻 hypopallessthesia
 - 振動覚消失 apallessthesia
 - 3) 深部痛
 - アキレス腱・ふくらはぎの圧迫痛など
3. 複合感覚(combined sensation)
2点識別覚, 皮膚書字覚, 立体認知などで大脳皮質が関係する感覚

(文献¹⁾より作成)

表2 感覚受容体と求心神経線維

症候	受容体	一次求心線維	直径(μm)と髄鞘
振動覚	Pacinian corpuscle	Aαβ	7~20, 有髄
触覚	Meissner's corpuscle	Aαβ	7~20, 有髄
	Merkel's cell-neurite complex		
	Ruffini's ending		
冷-痛覚	Unmyelinated neurite-Schwann cell	Aδ	2.5~5.0, 有髄
	Complex in basal epidermis		
	?	C	0.3~1.5, 無髄
温-痛覚	?	C	0.3~1.5, 無髄
冷覚	Unmyelinated neurite complex	Aδ	2.5~5.0, 有髄
温覚	?	C	0.3~1.5, 無髄
筋紡錘からの情報	Muscle spindle	Aα	12~20, 有髄

〔文献²⁾より和訳, 作成(一部改変)〕

fiber neuropathy)は, 四肢の表在性の灼熱痛, 切られるような痛み, 感覚過敏, 異常感覚, 温痛覚の低下, 自律神経障害, 足潰瘍がみられるが, 振動覚や位置覚, 深部腱反射はほぼ正常で筋力低下も生じない。大径線維神経障害(large-fiber neuropathy)では位置覚が障害され感覚性失調をきたすため失調性神経障害ともいわれる。運動・感覚いずれも障害され, 下肢末端の内在筋の筋

力低下による不安定歩行と足変形を生じやすく, 振動覚, 冷覚の低下, Romberg徴候陽性となり, 腱反射が消失する。

しかし, 多くの末梢神経障害では小径, 大径の神経障害が同時に起こることが多く, とくに糖尿病性神経障害では小径線維も大径線維もさまざまな程度に障害され, 感覚, 運動, 自律神経を含めて多彩な症状が生じる。

表3 糖尿病性神経障害の分類

Rapidly reversible	
1. Hyperglycemic neuropathy	高血糖性神経障害
Generalized polyneuropathies	全身性多発神経障害
1. Sensorimotor polyneuropathy	感覚運動性多発神経障害
2. Acute painful sensory neuropathy	急性有痛性感覚神経障害
3. Autonomic neuropathy	自律神経障害
Focal and multifocal neuropathies	単巣性および多巣性神経障害
1. Cranial neuropathy	脳神経障害
2. Thoracolumbar radiculoneuropathy	胸腰部根神経障害
3. Focal limb neuropathies	単巣性四肢神経障害
4. Proximal diabetic neuropathy (Diabetic amyotrophy)	近位糖尿病性神経障害(糖尿病性筋萎縮症)
Superimposed chronic inflammatory demyelinating neuropathy	慢性炎症性脱髄性神経障害合併

糖尿病性神経障害の病型と感覚障害

糖尿病性神経障害は，“糖尿病患者にみられる末梢性および自律神経障害のうち，糖尿病以外に原因疾患のないもので，自覚症状のない潜在的障害も含む”と定義されている³⁾。すなわち，糖尿病以外の原因を除外できれば糖尿病患者に合併するさまざまな末梢神経障害が糖尿病性神経障害と診断される。そのため，糖尿病性神経障害にはさまざまなタイプの神経障害が存在し，P. K. Thomasは表3のように分類している⁴⁾。それぞれの病型で特徴的な感覚障害がみられる⁵⁾。

1. Rapidly reversible : 高血糖性神経障害 (hyperglycemic neuropathy)

糖尿病発症間もないコントロール不良な糖尿病患者において，四肢末端部に一過性の自発痛，痛覚過敏を伴った異常感覚“しびれ”が出現することがあり，hyperglycemic neuropathyと呼ばれる。代謝障害と虚血による小径線維の機能的障害と考えられ，腱反射は低下しない。血糖値の改善によりすみやかに症状は消失する。臨床的に問題となるような激しい症状を呈する例はきわめて稀であり，独立した病型としての意義は定まっていない。

2. Generalized polyneuropathies 全身性多発神経障害

糖尿病に特異的で糖尿病性神経障害の中核をなす病型である。感覚障害の詳細については，項を改めて後述する。

3. Focal and multifocal neuropathies 単巣性および多巣性神経障害

糖尿病に特有ではないが，糖尿病患者に高頻度で見られる神経障害であり，糖尿病が促進的に作用していると考えられる。糖尿病の罹病期間や血糖コントロール状態，網膜症や腎症の重症度との関連性は低い。

①脳神経障害(cranial neuropathy)は，神経栄養血管の閉塞により脳神経領域に急性発症する。動眼神経や外転神経の障害による外眼筋麻痺が多く，自発痛を訴えることもある。

②胸腰部根神経障害(thoracolumbar radiculoneuropathy)は，胸腰髄神経根のデルマトームに一致した胸腹部～背部に，亜急性に自発痛，痛覚過敏，アロディニアが出現する病態である。主症状はsmall-fiber neuropathyであるが，脱力を伴う例があり筋電図で神経原性変化を認めることより大径線維も障害されている。通常は6～18か月で回復する。

③単巣性四肢神経障害(focal limb neuropathies)は，手足の単一の神経が障害される病態で，動脈硬化症による虚血によるものと，局所の機械的障害による絞扼性神経障害(entrapment neuropathy)がある。糖尿病では靭帯や腱など結合組織が硬化・肥厚しやすく，虚血に対する脆弱性も存在するためこれらの神経障害が起こりやすい。橈骨神経麻痺は上腕骨の下側，腓骨神経麻痺は膝関節の裏側での長時間圧迫により，前者は「垂れ手」，後者は「垂れ足」で急性発症する。同時に手背，足背の全感覚の鈍麻や“しびれ”など感覚障害を認め

る。尺骨神経障害(肘管症候群)、正中神経障害(手根管症候群)、脛骨神経障害(足根管症候群)は慢性反復性の機械的傷害によりそれぞれの神経の支配領域に自発痛、“しびれ”など感覚障害、筋力低下、筋萎縮を生ずる。

④近位糖尿病性神経障害(proximal diabetic neuropathy)、糖尿病性筋萎縮症(diabetic amyotrophy)は、腰仙髄の神経根と腰神経叢および近傍の神経束が障害される稀な病態である。大腿部、臀部など下肢近位部の筋力低下・筋萎縮が重急性に出現し、多くの場合は同部位に激しい自発痛を伴う。“しびれ”も訴え、腱反射も低下する。末梢神経の病理所見において血管周囲に細胞浸潤像がみられ、免疫抑制療法の有効例がみられることより、自己免疫機序による微小血管炎が原因との説⁶⁾がある。予後は比較的良好であるが、後遺症を残す例もある。

4. Superimposed chronic inflammatory demyelinating neuropathy慢性炎症性脱髄性神経障害合併

糖尿病に慢性炎症性脱髄性神経障害(CIDP)の合併頻度が高いとの報告がある⁷⁾。糖尿病患者で進行性の“しびれ”や感覚鈍麻など感覚障害、筋力低下・筋萎縮、腱反射の低下など重症の大径および小径神経線維障害がみられるときはCIDPの合併を考えるべきである。

糖尿病性多発神経障害にみられる感覚障害

高血糖が直接的な原因となり発症する末梢神経障害は全身性に起こる多発神経障害(generalized polyneuropathies)で糖尿病に特異的である。

1. 感覚運動性多発神経障害(sensorimotor polyneuropathy) + 自律神経障害(autonomic neuropathy)

この病型の多発神経障害はもっとも高頻度に見られ、患者のQOLや生命予後に影響を及ぼす。糖尿病の三大合併症として糖尿病性神経障害はこのタイプであり、足趾や足底の“しびれ”など感覚障害が緩徐にかつ左右対称性に出現し、ほとんどの場合、自律神経障害(autonomic neuropathy)を合併する。成因には高血糖による代謝異常と細小血管症による神経鞘内虚血が考えられ

ており、網膜症など細小血管症の重症度と平行する。多発神経障害が進行すると末梢神経の線維脱落が進み、自発痛や感覚鈍麻・脱失が生じ足潰瘍や壊疽を惹起されるほか、難治性下痢、胃麻痺、排尿障害、起立性低血圧による失神、不整脈、突然死も増加する。

(1) 感覚障害の特徴

①足趾の先端から発症すること、②両側性であることがあげられる。典型例では両足趾や足底にジンジン感や紙が張りついたような異常感覚(しびれ)、自発痛が出現(足袋・短靴型)、病状が進行すると感覚障害は下腿に上行し、その後手指先にも症状が及ぶ。両側性の足踝振動覚低下やアキレス腱反射低下も比較的早期からみられ、小径および大径線維の症状が混在する。感覚障害が足趾の先端から始まる理由としては、足趾末端の神経が走行距離のもっとも長い部分であり、神経細胞体からの軸索輸送による物質補給が低下しやすいこと、神経鞘内血管病変により神経線維が傷害されると傷害部位より遠位の線維が変性し、走行距離が長い神経先端部には近位部の微小な傷害が集積することが考えられる。

(2) 陽性症状と陰性症状

糖尿病性多発神経障害では、小径および大径線維の感覚過敏または感覚鈍麻などさまざまな症状が混在する。それぞれの臨床的意味を理解するために、神経症状を陽性症状と陰性症状の2つに大別して考えるとよい。

陽性症状とは感覚過敏や異常感覚などの刺激症状であり、具体的には自発痛(刺すような、焼けるような、疼くような痛み)やアロディニア、“しびれ”(ジンジン感、ビリビリ感、足の裏に紙が張りついたような異常感覚)などである。自覚症状として訴えられることが多く、QOL重視の観点から臨床的に重要である⁸⁾。陽性症状は残存神経や再生神経の異常興奮や興奮閾値の低下に基づく異常な活動亢進状態を表しており、その時点の代謝異常や血流障害の状態の影響をうけると考えられている。

陰性症状とは感覚鈍麻・消失などの欠落症状で、具体的には触覚鈍麻・消失、温痛覚鈍麻・消失、位置覚鈍麻・消失、振動覚鈍麻・消失な

どである。自覚症状として訴えられないことが多く、症状の把握には詳細な感覚検査が必要である。陰性症状は末梢神経組織の神経線維脱落や軸索変性などの神経破壊の程度と平行しており、糖尿病性多発神経障害の器質的重症度を直接的に反映すると考えられている。臨床的には陽性症状と、陰性症状の両者を把握し、糖尿病性多発神経障害の重症度を評価し、適切な治療を行うことが必要である。

2. 糖尿病性多発神経障害の進展と感覚障害

糖尿病発症初期の高血糖など代謝異常の著しい時期に、ごく一部の症例で一過性の小径線維の陽性症状(自発痛や灼熱感)が四肢末端に出現することがある(高血糖性神経障害)。高血糖が持続し機能的神経障害が起ると、足趾や足底に両側に陽性症状(しびれ、異常感覚や自発痛)が出現する。さらに、高血糖が持続し軸索変性や神経線維脱落が進む進展期には、陰性症状である触覚、痛覚、温度覚鈍麻・消失や自律神経障害が出現する。しびれや自発痛などの陽性症状は個人差が大きく、進展期でも自覚しない場合があり、神経脱落の進行とともに消失することもある。したがって、感覚鈍麻を合併する時期に、しびれや自発痛が消失した場合は神経障害が軽快したのではなく、より進展した結果である可能性もある。振動覚鈍麻やアキレス腱反射は比較的早期に出現し、陽性症状に先行することもある。神経障害が進展してくると機能異常を起こす可逆的な病変と不可逆的な神経脱落病変が混在するようになり、陽性症状と陰性症状が重複して多彩な感覚障害を呈するようになる。

3. 急性有痛性感覚神経障害(acute painful sensory neuropathy)

急性有痛性感覚神経障害は糖尿病性多発神経障害とは別個のものと考えられ、糖尿病患者に亜急性に出現する下肢の焼けるような自発痛、痛覚過敏、夜間に増強する鋭い痛みで、体重減少を伴うことが多く、感覚低下は軽度で腱反射などは保たれており、血糖コントロールの改善とともに1年以内に軽快することが多い¹⁾と報告されている。本邦で多くみられる治療後痛性糖尿病性神経障害(急激に血糖コントロールが改善した後に、亜急性に起こる下肢の自発痛を主

とする神経障害)はこの病型に含まれる。

感覚障害の定量的評価法および治療法

病歴聴取と身体診察により感覚障害を評価することは、糖尿病性神経障害を診断し治療する上で非常に重要である。しかし、主観的な自覚症状に頼るところが多く、客観性、再現性に欠けるという問題点がある。そこで、さまざまな検査法が考案されている。

①触覚: Semmes-Weinsteinモノフィラメントを用いるとある程度定量的に評価できる。サイズ5.07(10gの圧負荷がかかる)を足底にあてて感知できない場合は足潰瘍発生のリスクが高いと報告されている。

②痛覚: 表在知覚計(アルゲジオメーター[®])もあるが、爪楊枝や竹串を用いて検査することも可能である。これは尖っている先端と反対側の鈍な先端を皮膚に押しあてて、区別がつかない方法であり、痛覚が鈍麻していると区別がつかなくなる。

③振動覚: C128音叉で振動感知時間を測定して評価できるが、種々の定量的振動覚計もある。また、振動強度を半定量的に目視できるC64音叉でも評価できる。

④電流知覚検査: 皮膚に弱い電流を流して、感知できる電流域値を測定する検査機器である。簡便なペインビジョン[®]とニューロメーター[®]があり、後者では電流の周波数を変えることにより、大径と小径の神経線維を別個に評価できるとされている。

感覚障害でもっとも患者に苦痛を与え、治療に難渋するのは陽性症状である自発痛やアロディニアである。病型では胸腰部根神経障害、糖尿病性筋萎縮症、急性有痛性感覚神経障害、感覚運動性多発神経障害(一部の進行例)で高度に神経因性疼痛がみられる。治療の基本は血糖コントロールであるが、末梢神経の器質的病変まで進展した症例では慢性で難治性となることが多く、対症療法を行うことになる。自発痛でも電撃痛や突刺するような鋭い痛みには三環系抗うつ薬、カルバマゼピン、塩酸メキシレチンが、アロディニアを伴う表在性で焼けるような自発痛にはカプサイシン軟膏が、こわばるような筋肉

の痛みにはNSAIDや筋弛緩薬が有効と報告¹⁰⁾されており、詳細な感覚障害の診断に基づく治療が重要である。

臨床診断学の基本である病歴聴取と身体診察を十分に行い、モノフィラメント、竹串、音叉など簡単な検査器具を用いれば、感覚障害の正確な評価は可能である。早期の糖尿病神経障害を診断して、厳格な血糖コントロールによりその後で進展を防止することが重要である。

文 献

- 1) 田崎義昭, 斎藤佳雄. 5. 感覚の診かた. In: 坂井文彦・改訂. ベッドサイドの神経の診かた. 改訂16版. 東京: 南山堂; 2004. p. 95.
- 2) Gruener G, Dyck PJ. Quantitative sensory testing: methodology, applications, and future directions. *J Clin Neurophysiol* 1994; 11: 568.
- 3) Consensus statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diabetes Care* 1988; 11: 592.
- 4) Thomas PK. Classification of diabetic neuropathies. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, et al, editors. *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 175.
- 5) Andrew JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27: 1458.
- 6) Dyck PJ, Norell JE, Dyck PJ. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology* 1999; 53: 2113.
- 7) Stewart JD, McKelvey R, Durcan L, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in diabetics. *J Neurol Sci* 1996; 142: 59.
- 8) Apfel SC, Asbury AK, Bril V, et al. Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials. *J Neurol Sci* 2001; 189: 3.
- 9) Archer AG, Watkins PJ, Thomas PK, et al. The natural history of acute painful neuropathy in diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 48: 491.
- 10) Pfeifer MA, Ross DR, Schrage JP, et al. A highly successful and novel model for treatment of chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1993; 16: 1103.

* * *

糖尿病合併症治療薬 神経障害の治療薬

Therapeutic drugs of diabetic neuropathy

山崎 浩 佐々木秀行

Key words : 糖尿病神経障害, アルドース還元酵素阻害薬, 痛性糖尿病神経障害, 対症療法薬, 鎮痛薬

はじめに

糖尿病神経障害(DN)は糖尿病合併症の中で、早期から高頻度に出現し、足潰瘍・壊疽の原因となる。また、自律神経障害は突然死の原因にもなり生命予後をも左右する重要な合併症である。Pirartの報告¹⁾では最終的に糖尿病患者の半数以上がDNに罹患すると報告されており、我が国では‘糖尿病性神経障害を考える会の簡易診断基準’によるDNは外来糖尿病患者の35.8%に存在すると報告²⁾されている。

DNの発症予防・進展阻止に厳格な血糖制御が重要であることは論を待たないが、実際にすべての患者で理想的なコントロール状態を得ることは不可能であり、DNの成因に基づいた発症・進展を抑制する薬剤の開発が待望されている。また、進行したDN症例では不快なシビレ感、激しい疼痛、嘔吐、下痢、排尿障害など種々の神経障害が患者を苦しめており、有効な対症療法薬の実用化が臨床的急務となっている。

1. 成因仮説に基づいた治療薬

DNの中でも、糖尿病に特異的で最も高頻度に見られる多発神経障害の成因究明と治療薬開発のための研究が進められている。現在、考えられている糖尿病多発神経障害の発症機序とし

ては、ポリオール代謝活性の亢進、プロテインキナーゼC(protein kinase C: PKC)活性の異常、酸化ストレスの亢進、微小血管障害による虚血、非酵素的糖化反応の亢進、神経栄養因子の作用障害などがあり、仮説に基づいた治療薬について述べる(図1)。

a. アルドース還元酵素阻害薬(ARI)

ポリオール代謝経路はグルコース→ソルビトール→フルクトースという2ステップの代謝経路であり、律速酵素はグルコース→ソルビトールの反応を触媒するアルドース還元酵素である。ポリオール代謝の亢進による細胞内ソルビトール蓄積が神経およびシュワン細胞の機能障害を引き起こすほか、ミオイノシトールの低下を介したホスホイノシチド代謝の低下により、軸索の Na^+/K^+ -ATPase活性が低下し、神経伝導の遅延が生じる。また、ポリオール代謝亢進は補酵素である還元型NADPHの低下を介して、酸化ストレス亢進・神経鞘内虚血、フルクトース蓄積によるタンパクおよび核酸の糖化が促進され、それらによってもDNが惹起される。この最初のステップを阻害するのがアルドース還元酵素阻害薬(ARI)で、様々な代謝異常の最上流に位置する異常を是正できるので、糖尿病性合併症全般に対する有効性が期待されている。ARIのDNに対する効果は動物実験では確立し

Hiroshi Yamasaki, Hideyuki Sasaki: First Department of Medicine, Wakayama Medical University 和歌山県立医科大学 第1内科

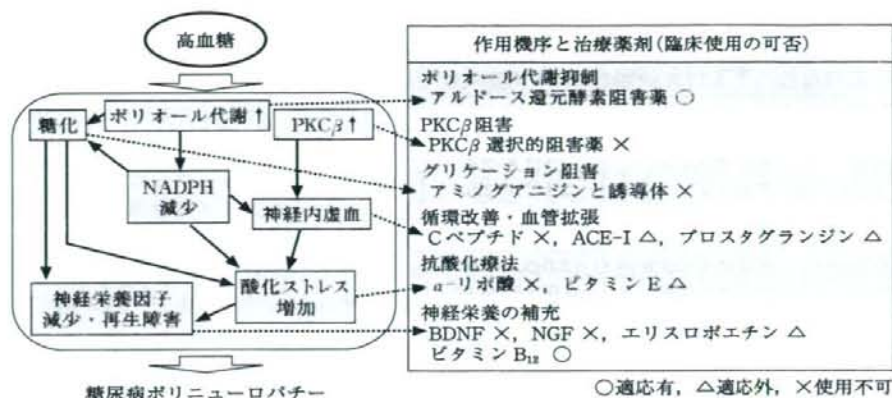


図1 糖尿病ポリニューロパチー成因仮説と治療法

ているが、臨床的有用性については評価が定まっていない³⁾。ARIのうち日常臨床で使用可能な薬剤は我が国のエバルレスタットのみである。2006年にエバルレスタットのDNに対する長期効果を検証したADCT試験⁴⁾の結果が報告された。それによると、エバルレスタット投与は、正中神経伝導速度、F波最小潜時、振動覚域値の悪化を有意に阻止し、同薬剤のDN進展防止効果が確認され、血糖コントロールが良好なほど、神経障害の罹病期間が短いほど有効性が高いことも判明した。これまで、幾つかのARIの発売あるいは開発が副作用により中止になった経緯もあり、有効性が高く副作用のない新しいARIの開発が望まれる。

b. PKCβ 阻害薬

DNとPKC活性の関連は複雑で、神経周囲の血管に富んだ組織のPKC活性は亢進しているが、神経組織自体では一定の見解が得られていない。これは組織によって発現するPKCアイソフォームが異なることや膜分画と細胞質分画の分布が変わることによると考えられている。糖尿病において、血管PKCβ活性亢進が血流異常をきたすことは確実であり、DNに関しても糖尿病ラットにPKCβの選択的阻害薬であるruboxistaurin mesylateを投与することにより、神経伝導速度の遅延および神経内血流量の低下が正常化されるとの報告⁵⁾がある。また、205例

の糖尿病患者を対象にした米国での臨床試験では同薬剤投与により振動覚域値と自覚症状スコアが有意に改善することが報告⁶⁾されている。しかし、臨床的に使用可能にはなっていない。

c. 抗酸化薬

DNに対する有効性が報告されている抗酸化薬にはビタミンEとα-リポ酸がある。前者は少数例の二重盲検試験で、6カ月間のビタミンE 900mg投与により一部の神経伝導機能が有意に改善したとの報告⁷⁾であり、後者は欧州・北米で行われた4個の多施設共同二重盲検試験(ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II)の成績をまとめたメタアナリシスの報告⁸⁾である。それによると、週5回600mgのα-リポ酸の静脈内投与により、痛み、シビレ、知覚低下などの自覚症状スコアが有意に改善している。しかし、DN治療薬として承認されるには至っていない。

d. 循環改善薬

糖尿病状態の神経では血流が低下しており、動物実験では種々の血流改善薬の有用性が報告されている。ARIやPKCβ阻害薬でも血流改善効果が示されている。臨床的な有効性としては、ACE阻害薬⁹⁾による神経伝導速度および活動電位の改善、プロスタグランジン¹⁰⁾によるモノフィラメントでの触覚域値の改善、1型糖尿病患者に対するCペプチド補充療法による神経伝導

表 1 有痛性神経障害治療薬

薬剤	NNT (50%の疼痛軽減)	糖尿病神経障害による疼痛 治療薬としての承認の有無	備考
抗うつ薬			
三環系抗うつ薬			
イミプラミン	2.1(1.8-2.6)		
アミトリプチリン	2.1(1.8-2.6)		
デシプラミン	2.5(1.9-3.6)		
SNRI			
デュロキセチン	4.0(3.0-9.0)	FDAが承認	本邦未発売
ベンラファキシン	5.5(3.5-14.0)		本邦未発売
抗てんかん薬			
カルバマゼピン	2.3(1.6-3.9)		
ガバペンチン	3.9(3.2-5.1)		
プレガバリン	4.2(3.4-5.4)	FDAが承認	本邦未発売
抗不整脈薬			
メキシレチン	2.2(1.3-8.7)	厚生労働省が承認	
オピオイド			
トラマドール	3.5(2.4-6.5)		本邦未発売
オキシコドン	—		
局所治療薬(経皮)			
カプサイシン軟膏	6.7(4.6-12.0)		本邦未発売

NNT: numbers needed to treat, SNRI: serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor
(文献¹³⁾より改変)

速度と振動覚域値の改善効果¹¹⁾が報告されている。しかし、DNの治療薬として使用可能な薬剤はない。

e. 非酵素的糖化反応阻害薬

非酵素的糖化反応を阻害するアミノグアニジンおよびその誘導体がDNに有効であることは、動物実験によって示されているが、ヒトを対象とした臨床試験の報告はない。

f. 神経栄養因子など

DNでは神経栄養因子と神経再生能の低下があり、神経栄養因子であるNGF、BDNFの臨床試験が行われたが、有効性を示せなかった。動物実験ではCNTF、CT3など神経栄養因子、VEGF、HGF、bEGFなど血管新生を促すサイトカインの有効性も多数報告されているが、臨床的な有用性は確立していない。造血因子であるエリスロポエチンおよびその誘導体の神経機能改善作用は動物実験およびヒト¹²⁾で報告されている。日常診療においては、神経細胞保護、神経再生促進を期待してビタミンB₁₂も使用さ

れるが、確固としたエビデンスはない。

2. 対症療法薬

DNで最も患者に苦痛を与え、治療に難渋するのは自発痛やアロディニアを呈する有痛性神経障害と、起立性低血圧、嘔吐、下痢、便秘、尿閉、勃起障害をきたす重度自律神経障害であり、対症療法が必要となる。

a. 有痛性神経障害治療薬

表1に種々の疼痛治療薬の効果、特徴を示す¹³⁾。中等度以上の有痛性神経障害にはノルアドレナリンの再取り込み阻害をもつ三環系抗うつ薬が推奨されるが、眠気・注意力低下、抗コリン作用の副作用があり、緑内障や排尿障害例では使用が制限される。欧米では副作用の少ないセロトニン-ノルアドレナリン再取込阻害薬(SNRI)のデュロキセチン、ベンラファキシンが用いられるが我が国では未発売である。Naチャネル阻害作用のある抗てんかん薬(カルバマゼピン、ガバペンチン、プレガバリン)や抗

不整脈薬(メキシレチン)も使用される。これらの薬剤でも効果のない場合はオピオイド薬であるトラマドール、オキシコドンが考慮される。デュロキセチン、ガバペンチン、プレガバリンは比較的新しい薬剤で欧米では有痛性神経障害に対する効果が確認されており、我が国でもこれらの薬剤が疼痛治療薬として使用できることが望まれる。

実際の治療では、電撃痛や突刺するような鋭い痛みには三環系抗うつ薬、抗てんかん薬、抗不整脈薬が、アロディニアを伴う表在性の痛みにはカプサイシン軟膏が、こわばるような筋肉の痛みにはNSAIDや筋弛緩薬が有効と報告¹⁰されており、詳細に感覚障害を診断し薬剤を選択することが重要である。なお、保険診療ではメキシレチン以外には有痛性神経障害に対する使用は承認されておらず注意を要する。

b. 自律神経障害治療薬

自律神経系は全身に分布しており支配臓器の機能低下により、著しく不快で難治性の症状を呈する。心血管系機能障害で生じる起立性低血圧は起立・歩行時のふらつき・めまいを呈し、重症例では失神する場合もある。昇圧および循環血流量を増加させる薬物(塩酸ミドドリン、メチル硫酸アメジニウム、酢酸フルドロコルチ

ゾン)を使用するほか、弾性ストッキングおよび腹部圧迫帯が有効である。

消化器系機能障害により、逆流性食道炎、胃アトニー、糖尿病性下痢・便秘症が出現する。それぞれの症状に対してプロトンポンプ阻害薬、メトクロプラミド・ドンペリドン、整腸剤・緩下剤・止瀉薬を症状の変化に合わせて調節しながら使用する。

生殖・泌尿器系障害のうち、膀胱障害にはコリン作動薬と $\alpha 1$ 遮断薬を病態にあわせて使用する。勃起障害の治療薬には、有効率の高い3種類のホスホジエステラーゼ5阻害薬(シルденаフィール、タダラフィール、バルデナフィール¹⁰)が市販されている。これらの使用時には作用機序と使用法を十分に説明し、併用禁忌薬である亜硝酸薬、ニコランジルを使用していないことを確かめる必要がある。

おわりに

現在のところ、十分なDN発症・進展の防止効果を示す薬剤はなく、厳格な血糖制御に努めることが重要である。有痛性糖尿病神経障害や自律神経障害の対症療法は、個々の症例にあわせて、副作用がなく有効性の高い薬剤を選択して処方することが必要である。

■ 文 献

- 1) Pirart J: Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1: 168-188, 1978.
- 2) 佐藤 謙ほか: 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, 2007.
- 3) Chalk C, et al: Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 17: CD004572, 2007.
- 4) 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.
- 5) Nakamura J, et al: A protein kinase C-beta-selective inhibitor ameliorates neural dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 48: 2090-2095, 1999.
- 6) Vinik AI, et al: Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the protein kinase C beta-inhibitor ruboxistaurin mesylate during a 1-year, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Clin Ther* 27: 1164-1180, 2005.
- 7) Tutuncu NB, et al: Reversal of defective nerve conduction with vitamin E supplementation in type 2 diabetes: a preliminary study. *Diabetes Care* 21: 1915-1918, 1998.
- 8) Ziegler D, et al: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 21: 114-121, 2004.

- 9) Malik RA, et al: Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 352: 1978-1981, 1998.
- 10) Akahori H, et al: Prostaglandin E1 in lipid microspheres ameliorates diabetic peripheral neuropathy: clinical usefulness of Semmes-Weinstein monofilaments for evaluating diabetic sensory abnormality. *Diabetes Res Clin Pract* 64: 153-159, 2004.
- 11) Ekberg K, et al: C-Peptide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 30: 71-76, 2007.
- 12) Hassan K, et al: Effect of erythropoietin therapy on polyneuropathy in predialytic patients. *J Nephrol* 16: 121-125, 2003.
- 13) Huizinga MM, Peltier A: Painful diabetic neuropathy: a management-centered review. *Clinical Diabetes* 25: 6-15, 2007.
- 14) Pfeifer MA, et al: A highly successful and novel model for treatment of chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 16: 1103-1115, 1993.
- 15) Goldstein I, et al: Erectile response with vardenafil in sildenafil nonresponders: a multicentre, double-blind, 12-week, flexible-dose, placebo-controlled erectile dysfunction clinical trial. *Diabetes Care* 26: 777-783, 2003.

《合併症の診断と治療》 糖尿病神経障害

佐々木秀行*

要旨

- 糖尿病神経障害には、糖尿病に特異的な対称性多発神経障害(DPN)のほかに、糖尿病が発症を促進する脳神経障害と絞扼性神経障害、原因不明でまれであるが、痛みや筋力低下が著しい糖尿病筋萎縮症と体幹根神経障害が含まれる。
- DPNは足の感覚異常で発症し、進行例では激しい疼痛、足潰瘍、難治性の下痢・便秘、失神などを呈し、生命予後にも関連する。
- 両側性のアキレス腱反射低下、内踝振動覚低下、足趾先・足裏の感覚異常のうち2項目以上を満たせば、DPNの可能性が高い。
- DPNの予防・治療には厳格な血糖コントロールがもっとも有効であるが、有痛性神経障害や高度の自律神経障害例では適切な薬物療法とともに、療養指導も重要である。

糖尿病神経障害の定義と分類

糖尿病神経障害は、「糖尿病患者にみられる末梢体性および自律神経障害のうち、糖尿病以外に原因疾患のないもので、自覚症状のない潜在的障害も含む」と定義される¹⁾。末梢神経は動眼神経以下の脳神経、脊髄根、神経節、神経叢、神経束などから構成され、予後や自然経過が異なる種々の末梢神経障害が糖尿病神経障害に含まれる。

Fig. 1はさまざまな末梢神経障害を、①糖尿病に特異的なもの、②糖尿病が発症を促進するもの、③糖尿病患者で頻度が高いが関連する機序が明らかでないもの、に分けて、臨床的特徴と発症様式を図示したものである。

①の糖尿病に特異的な多発神経障害(ポリニューロパチー:DPN)は、もっとも高頻度に見られ、左右対称性の感覚神経障害と自律神経障害

を呈し、神経束の末端部から症状が出現する。

②の糖尿病が発症を促進する神経障害には、脳神経障害(cranial neuropathy)と、絞扼性神経障害(entrapment neuropathy)がある。前者は動眼、外転、顔面神経など脳神経の栄養血管が閉塞して神経梗塞を起こした結果、急性の麻痺症状で発症し、数ヵ月で自然軽快することが多い。後者には手根管症候群、肘管症候群、腓骨神経麻痺などがあり、局所圧迫が原因で感覚・運動神経障害を呈する。糖尿病では、靭帯・腱など結合織が肥厚しやすく、高頻度に見られる。解剖学的好発部があり、外科的治療が必要なこともある。

③の糖尿病に高頻度だが関連する機序が明らかでない神経障害には、糖尿病筋萎縮症(diabetic amyotrophy)と、糖尿病体幹根神経障害(diabetic truncal radiculoneuropathy)がある。これらは血糖コントロール状態とは関係なく、亜急性に発症するきわめてまれな病態である。前者は大腿部、臀部など下肢近位部に筋力低下・筋萎縮が出現し、

* H. Sasaki(准教授):和歌山県立医科大学糖尿病・内分泌代謝内科。

- ① 糖尿病に特異的な多発神経障害 (ポリニューロパチー: DPN)
遠位優位で左右対称性の感覚運動神経障害と自律神経障害 (神経束の末端部の障害)
- ② 糖尿病に発症を促進する神経障害
脳神経麻痺: cranial neuropathy (動脈、外転、顔面神経など脳神経の栄養血管閉塞による)
絞扼性神経障害: entrapment neuropathy (手根管症候群、腓骨神経麻痺など、局所圧迫が原因)
- ③ 糖尿病に高頻度だが関連する機序が明らかでない神経障害
糖尿病筋萎縮症: diabetic amyotrophy (proximal motor neuropathyともいわれ、神経叢の障害?)
体幹根神経障害: truncal radiculoneuropathy (背胸腹部の疼痛、脱力、神経根の障害?)

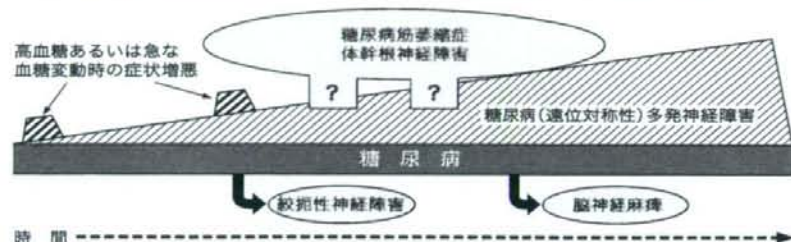


Fig. 1. 糖尿病神経障害の概念

同部に疼痛を伴うことが多く、近位糖尿病運動神経障害 (proximal diabetic motor neuropathy) ともいわれる。腰仙髄の神経根と腰部神経叢の障害が考えられており、一部症例の生検所見より免疫が関連する微小血管炎が原因であるとの説があり、免疫抑制療法の有効例が報告されている。後者の体幹根神経障害は、背部～胸腹部のおおむねデルマトームと重なる部分に自発痛、痛覚過敏、アロジニア (触れても痛い)、ときに脱力を生ずる病態であり、胸髄レベルの神経根～神経束の障害と考えられている。糖尿病筋萎縮症との合併例が多いことより、同様の成因为推定されているが、証明されていない。半年～1年で回復する例が多い。

以後は、日常診療でもっとも高頻度にみられ、進行性である糖尿病多発神経障害 (DPN) の診断・治療について述べる。

糖尿病多発神経障害の病態と診断

1. DPN の病態

DPN は糖尿病に特異的で、注意深く診察すれば網膜症、腎症より早期からみられることが多い。糖尿病の三大合併症としての神経障害はこの病型で、網膜症を代表とする細小血管症と並行して進

行する特徴を有する²⁾。

DPN の病態は、末梢神経の遠位から起こる dying-back 型の軸索変性と考えられており、その成因の一つは高血糖に起因する代謝・栄養障害であり、軸索輸送の距離が長い神経の末端部ほど障害が起こりやすい。また、細小血管症による神経鞘内の循環障害 (微小梗塞) も DPN の成因として重要であり、傷害部より末梢側の神経線維が変性脱落することより、神経先端部では近位部の微小な傷害が集積し、神経線維数が減少する。したがって、神経の走行距離がもっとも長い足底や足先端部の感覚異常が初発症状となることが多い。これらの変化はきわめて緩徐に起こるので、発症の時期を特定できないことが多い。

自律神経や運動神経も感覚神経と同様に障害され、糖尿病患者で高頻度にみられる足の乾燥は、自律神経障害の症状と考えられる。しかし、自律神経系は支配臓器の代償的感受性増加のため症状が顕性化しにくいこと、個人差や加齢変化が大きいこと、軽度の症状は健常人でもみられることが原因となり、ある程度障害が進行するまで症状として認知されない。したがって、臨床的に明らかな自律神経障害は、進行した DPN 患者にみられ

必須条件：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ものと思われる自覚症状とは、
 - 1) 両側性
 - 2) 足趾先および足裏の「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(図)
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



参考事項

以下の参考事項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

Fig. 2. 糖尿病性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：1998年9月11日作成，2000年3月24日改定，2002年1月18日改定]

る。運動神経障害の症状は筋線維が残存神経の再支配を受けるので目立たないが、DPN 進行例では足部、とくに骨間筋の筋力低下・筋萎縮がみられる。

高血糖が持続すれば DPN は進行し、感覚神経障害が高度になると耐えがたい疼痛、感覚鈍麻・脱失を生じ、足潰瘍の原因となる。自律神経障害が進むと起立性低血圧による立ちくらみ・失神、腹部膨満感、嘔気・嘔吐、便秘・下痢、発汗障害、勃起障害、排尿障害などさまざまな不快な症状が QOL を著しく低下させるほか、突然死の危険性も増大する³⁾。

2. DPN の診断

DPN を早期に診断するには、神経伝導検査、心拍変動検査、定量的感覚閾値検査(振動覚、電気知覚閾値)などが有用であり、自覚症状のない時期から異常を検出できる。現在、DPN の診断基準として確立されたものはないが、日常診療において簡便に診断する方法として、「糖尿病性神経障害を考える会」が作成した糖尿病性多発神経障害(distal symmetric polyneuropathy)の簡易診断基準(Fig. 2、以下は簡易診断基準とする)が有用である⁴⁾。

簡易診断基準の必須条件は、糖尿病の存在と糖

尿病性多発神経障害以外の末梢神経障害の否定であり、条件項目の自覚症状と二つの身体所見(アキレス腱反射低下と振動覚低下)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」と診断する。「糖尿病性多発神経障害に基づくと思われる自覚症状」は、「両側性の足趾先および足裏の「しびれ」「疼痛」「感覚異常」」に限定され、従来の手袋・靴下型の感覚障害ではなく、短靴(足袋)型の感覚障害を DPN の特徴としている。

身体所見の両側アキレス腱反射の低下あるいは消失は、検者の手技に左右されないように膝立位で確認するよう規定されている。打腱器は柄の長い十分な重量のあるものを用い、ふくらはぎの過度の筋緊張をとることが重要である。両側内踝の振動覚低下は、もっとも広く使用されている C128 音叉を使用し、測定部位は本邦で一般的に検査されている両側内踝で、10 秒以下を低下の目安と規定されている。振動覚は加齢変化の影響が強く、高齢者(70 歳以上)では健常者でも 7~8 秒くらいまで低下する場合があります、複数回検査して慎重に判定する。

DPN 以外の末梢神経障害の否定は必須項目であるが、実際には鑑別が困難な例や、DPN に他疾

Table 1. 糖尿病自律神経障害の主要徴候と治療・療養指導の要点

障害部位と自覚症状	治療・療養指導
<p><心・血管系障害> 無痛性心筋虚血 労作時息切れ</p>	<p>定期的に Holter 心電図や負荷心電図を実施 原因不明の息切れなど異常を感じれば、すぐに受診するように指導</p>
<p>起立性低血圧 立ちくらみ、めまい、失神</p>	<p>昇圧薬(midodrine, amezinium, droxidopa など)や、循環血液量を増加させる薬剤(fludrocortisone など)を用いる 弾性ストッキングおよび腹部圧迫帯の着用も有効である 「急に立ち上がらない」、「めまいを感じたらすぐにしゃがみこむ」、「駅ホームでは端を歩かない」など、日常生活の指導を行う</p>
<p><消化器系障害> 胃無力症 嘔気、嘔吐、腹満</p>	<p>消化管運動調節薬(metoclopramide, domperidone, itopride, mosapride など) 少量頻回食、重症例では一時的に経静脈栄養が必要</p>
<p>逆流性食道炎 胸焼け 難治性便秘 下痢と交代する</p>	<p>制酸薬(プロトンポンプ阻害薬) 高繊維食、生活・排便を規則正しくする、緩下剤 必要に応じてグリセリン浣腸、摘便</p>
<p>糖尿病性下痢 無痛、ときに失禁</p>	<p>低残渣低脂肪食、抗コリン薬、loperamide、抗生物質など</p>
<p><生殖・泌尿器系障害> 膀胱障害 頻尿、残尿、膀胱炎、水腎症</p>	<p>コリン作動薬(bethanechol)、コリンエステラーゼ阻害薬(distigmine) 十分な飲水と規則的排尿の生活指導、間歇的の自己導尿を指導</p>
<p>勃起障害(ED)</p>	<p>PDE5 阻害薬(sildenafil, vardenafil)、カウンセリング ED とその治療に関する情報提供と相談しやすい環境整備</p>

患による末梢神経障害が併発する例がある。簡易診断基準の条件項目を満たしていても、自覚症状が下肢より上肢に強い場合は頸椎病変や手根管症候群を、下肢の症状に著しい左右差がある場合は腰椎病変、腓骨神経麻痺、足根管症候群を、筋力低下・筋萎縮が強い場合は慢性炎症性脱髄性多発神経障害(CIDP)や遺伝性多発神経障害を鑑別することが必要である。

DPN 類似の下肢優位な感覚障害を呈する疾患として、ビタミン欠乏・薬剤・アルコール性ニューロパチー、悪性腫瘍・膠原病関連ニューロパチー、有機溶媒・重金属の中毒性ニューロパチーがある。閉塞性動脈硬化症でも足の感覚障害がみられるので、足背動脈、後脛骨動脈の拍動を触診し、閉塞性動脈硬化症の存在の有無を確認することも重要である。起立性低血圧も DPN の症状であり、起立により収縮期血圧が 30 mmHg 以上下降すれば、DPN の存在が疑われる。

糖尿病多発神経障害の治療

1. 成因仮説に基づく DPN の治療

もっとも確実に根本的な予防・治療法は厳格な血糖コントロールであることは、DCCT 研究⁵⁾で証明され、その効果は血糖コントロール状態に差がなくなっても 8 年間は持続することが EDIC 研究⁶⁾で報告された。しかし、すべての患者が良好な血糖を維持することは不可能であり、有効な神経障害治療薬の開発が待望されている。

DPN の成因仮説とその治療薬として、ポリオール代謝亢進にはアルドース還元酵素阻害薬(ARI)、蛋白糖化にはアミノグアニジン、神経内虚血には種々の循環改善薬、酸化ストレス亢進にはαリポ酸、神経栄養因子欠乏にはその補充などが試みられている。しかし、臨床的な有効性については十分な成果は得られていない。

このうち、ARI は代謝・循環異常の最上流に位置

するポリオール代謝を是正する薬剤で、実験的、臨床的な有効性が報告されていたが、副作用などの問題により、現在は本邦の epalrestat のみが臨床で使用可能である。最近、この epalrestat の DPN に対する効果を長期にわたって検討した、多施設共同の無作為化比較試験 (ARI Diabetes Complication Trial : ADCT) の結果が報告され、下肢しびれ感、下肢振動覚域値、正中神経伝導速度、F 波最小潜時において明らかな進展抑制効果が示されている⁷⁾。

2. 進行した DPN に対する対症療法

慢性の疼痛性神経障害と自律神経障害は患者の QOL を低下させるが、いずれも進行した器質的神経障害を合併しており、対症療法が主体となる。

① 疼痛性神経障害に関して、電撃痛や突き刺すような鋭い痛みには抗うつ薬、抗痙攣薬、Na チャネル阻害薬 (mexiletine) の内服、皮膚表面の表在性で焼けるような痛みにはカプサイシン軟膏塗布が、筋性疼痛 (こわばる痛み) には non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) や筋弛緩薬が有効であると報告されている⁸⁾。最近、欧米で新しい疼痛治療薬として serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) や、抗痙攣薬である alpha-2-delta calcium channel modulator ($\alpha_2\delta$ CCM) が使用されるようになり、三環系抗うつ薬とともに第一選択薬にあげられている⁹⁾が、本邦では未発売のものが多い。疼痛が長期間持続する場合は、不眠、うつ傾向になる患者があり、心理的なサポートも重要である。

② 自律神経障害が進行すると、さまざまな臓器症状、全身症状が出現し、個々に対する治療・療養指導が必要となる (Table 1)。

心・血管系障害では無痛性心筋虚血と起立性低血圧が問題となり、前者は、定期的な心電図検査と原因不明の呼吸困難時には受診するよう指導する。後者の症状は、起立・歩行時のふらつき・めまいで、重症例では失神する場合もある。昇圧および循環血流量を増加させる薬物の使用、弾性ストッキングおよび腹部圧迫帯が有効である。

消化器系障害では、食道から直腸まですべての消化管運動は低下し、逆流性食道炎による胸焼け、

胃無力症による嘔気・嘔吐と血糖不安定化、頑固な便秘と難治性下痢 (糖尿病性下痢) が出現する。それぞれの症状に対して対症療法的に薬剤を使用する。

生殖・泌尿器系障害の症状では、排尿障害と勃起障害が問題となる。排尿障害では膀胱炎の合併も多く、水腎症で腎不全をきたす場合もある。治療は薬物療法、残尿量が多い場合は間歇的自己導尿の指導を行う。勃起障害は必ずしも自律神経障害のみによる症状ではないが、非常に高頻度である¹⁰⁾。phosphodiesterase-5 (PDE5) 阻害薬の有効率が高く、QOL 重視の観点から、見過ごしてはならない合併症である。

文 献 ○

- 1) Consensus statement : Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diabetes Care* 11 : 592, 1988
- 2) Ogawa K et al : Peripheral nerve functions may deteriorate parallel to the progression of microangiopathy in diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 16 : 313, 2006
- 3) 佐々木秀行ほか : 起立性低血圧を呈する糖尿病患者の臨床像 : 性差、危険因子と生命予後について。 *糖尿病* 42 : 917, 1999
- 4) 糖尿病性神経障害を考える会 : 糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準の改定について。 *末梢神経* 14 : 225, 2003
- 5) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329 : 977, 1993
- 6) DCCT/EDIC Research Group : Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 29 : 340, 2006
- 7) 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, 2006
- 8) Pfeifer MA et al : A highly successful and novel model for treatment of chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 16 : 1103, 1993
- 9) Jensen TS et al : New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Vas Res* 3 : 108, 2006
- 10) Sasaki H et al : Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in Japanese diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 70 : 81, 2005