



2007.9.21 (Fri)~9.22 (Sat), 京都大学医学部芝蘭会館稲盛ホール

大村浩一郎(京都大学免疫・膠原病内科)

シェーグレン症候群は内科, 眼科, 耳鼻科, 歯科・口腔外科, 皮膚科などさまざまな領域をカバーする疾患であり, そのため本研究会は横断的・学際的の研究会としてユニークな性格をもつ。異分野の医師, 歯科医師, 研究者が一同に会し, シェーグレン症候群の病態解明, 診断, 治療に関してホットなディスカッションを年に1度行っており, 本年は三森経世会長(京都大学大学院医学研究科臨床免疫学教授)のオーガナイズにより, 京都大学医学部構内の芝蘭会館稲盛ホールにおいて9月21, 22日の2日間にわたり行われた。会員数は現在約300名であり, 今回の研究会参加者は約150名と小規模ではあるが, すべての講演, 演題は1つの会場で行うため, 的を絞った実の多い研究会といえるであろう。もともとは会員のみのセミクロードの研究会であったが, 昨年から一般参加者もつり, 本年は患者さん2名も参加されていたようである。また, 本年より本会の代表世話人が筑波大学の住田孝之教授にバトンタッチされ, 若手の育成というひとつの目標のもとに研究会奨励賞を新設し, インセンティブを高める努力をしている。

今回の研究会では特別講演としてフランス Brest University の Pierre Youinou 教授にシェーグレン症候群に対する B cell depletion therapy の展望を熟く語っていただいた。根本的治療法がなく, 対症療法にとどまっているシェーグレン症候群の治療に風穴をあけられる可能性を感じさせられる講演であった。また, もうひとり特別講演として新生児ループスをわが国ではじめて報告した奈良県立医科大学名誉教授の宮川幸子先生に新生児エリテマトーデスについて概説していただき, 皆とても勉強になったことと思う。

シンポジウムでは「シェーグレン症候群の病態と自己抗体」という題目で5人のシンポジストにシェーグレン症候群に関連のある自己抗体の病態への関わりに関してディスカッションしていただいた。一方, 一般演題も基礎研究, 臨床研究, 症例報告とバランスよく計38題が集まり大変盛況であった。ディスカッションの活発なのはこのような小さな絞った研究会の利点であろう。日本が世界に先駆けて新たな病態として提唱している IgG4 関連疾患と呼ばれる一群の病態があるが, その中にシェーグレン症候群と類似した AMOLPS/Mikulicz 病があり, 本会でもこの病態に関する発表と討論はとくに活発であった。

ランチョンセミナーも充実した内容で, 藤田保健衛生大学の松本美富士教授にシェーグレン症候群と線維筋痛症の異同について, また国立病院機構大阪医療センターの伊東安晃先生には抗 SS-A, 抗 SS-B 抗体陽性患者の妊娠と出産という, 臨床家にとって大変興味ある話題をととてもわかりやすく説明され好評であった。

以上のように本研究会は盛況のうちに無事終了した。2008年は藤田保健衛生大学の吉田俊治教授が会長となり9月19日~20日に岐阜市で開催される予定である。

糖尿病性神経障害の病態と対策

S18. 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

出口 尚寿* 有村 公良**

[糖尿病合併症 21 (2): 124~127, 2007]

はじめに

糖尿病神経障害 (diabetic neuropathy; DN) の病態には高血糖にともなうポリオール代謝をはじめとする複数の因子が種々の程度で関わっているが、近年、免疫異常による神経障害の存在が指摘され、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CIDP) 様の病態を呈することが認識されている。CIDPは糖尿病に併存しうる疾患であり、ステロイド、免疫グロブリン大量療法 (IVIg) などの免疫療法が有効である。一方、糖尿病性筋萎縮症 (diabetic amyotrophy) においても、その末梢神経上膜における微小血管炎の存在や、重症例に対する免疫療法の有効性が報告されており、病態機序として免疫異常が想定されている¹⁻²⁾。そこで筆者らは、両疾患を糖尿病による免疫異常が惹起する神経疾患と捉える立場から、自験例について検討、考察したので報告する。

Table 1 Clinical characteristics of diabetic patients with CIDP (DM-CIDP).

性別(男/女)	11/6
糖尿病病型(1型/2型)	3/14
年齢(歳)	60±15 (33-86)
糖尿病罹病期間(y)	15±10 (2-35)
BMI	21.2±2.9 (15.7-25.7)
HbA _{1c} (%)	7.7±2.6 (5.5-13.9)
糖尿病治療(insulin/OHA/diet)	9/6/2
網膜症(単純型/前増殖型以上)	58.8% (5/5)
腎症(3期/4期/5期)	64.7% (8/12)
大血管障害(%)	35.3
アルコール常用(%)	41.2
喫煙習慣(%)	47.1
糖液蛋白(mg/dl)	103.6±68.0 (48-275)
DPN簡易診断基準合致率(%)	100

* 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院血液内分泌糖尿病センター糖尿病・内分泌内科

** 同大学大学院歯学総合研究科神経病学講座神経内科・老年病学

Table 2 Comparison of nerve conduction study and the findings of sural nerve biopsy between DM-CIDP and idiopathic CIDP (I-CIDP).

Nerve	parameter	DM-CIDP	I-CIDP	p
Median motor	DL	5.9±2.0	7.0±3.8	0.33
	CMAP	4.6±3.6	4.3±2.9	0.83
	MCV	41.9±7.8	36.9±13.7	0.21
	F-latency	38.3±12.5	43.3±13.3	0.24
Ulnar motor	DL	4.2±1.1	5.6±3.3	0.14
	CMAP	4.6±3.7	5.3±3.9	0.59
	MCV	40.8±8.9	39.2±12.9	0.14
	F-latency	32.0±7.9	39.7±14.2	0.13
Tibial	DL	5.5±1.7	6.5±3.3	0.30
	CMAP	4.8±3.4	4.1±3.6	0.58
	MCV	34.1±4.9	34.5±10.3	0.87
	F-latency	58.4±9.9	62.4±16.0	0.47
Median sensory	SCV (m/sec)	39.8±9.6	45.7±7.9	0.10
	SNAP (μ V)	5.2±4.2	4.6±5.8	0.79
	not evoked (%)	29.4	31.8	0.11
Ulnar sensory	SCV (m/sec)	36.8±9.9	43.8±8.9	0.09
	SNAP (μ V)	1.1±1.6	3.3±2.1	<0.05
	not evoked (%)	23.5	31.8	0.17
Sural	SCV (m/sec)	40.3±4.2	46.1±9.1	0.09
	SNAP (μ V)	1.3±1.2	7.4±4.6	<0.005
	not evoked (%)	41.2	36.4	<0.05

histologic findings	DM-CIDP	I-CIDP	p
Densities of myelinated fibers (/mm ²)	3203±1993	5927±2687	0.0017
large myelinated fibers (/mm ²)	1702±1046	2686±1378	0.02
small myelinated fibers (/mm ²)	1472±972	3241±1722	0.0007
Demyelinated fibers	26.7%	0%	0.50
Myelin ovoids	40.0%	83.3%	0.06
Onion bulb formation	27.1%	16.7%	0.34
Wall thickening of vessels	100%	16.7%	0.005
Infiltration of inflammatory cell	0%	0%	

対象と方法

1) 病歴, 神経学的所見, 神経伝導検査, 腓腹神経生検にて CIDP と確定診断した症例中, 糖尿病を合併した 17 例(男 11, 女 6)を対象とし (Table 1), 臨床的, 組織学的特徴と免疫療法の有効性を検討した。神経伝導検査, 組織学的所見, 治療反応性については, 特発性 CIDP (I-CIDP) と比較検討した。

2) 臨床的に糖尿病性筋萎縮症と診断した自験 5 症例について, 神経学的特徴, 免疫療法を含めた治療内容と転帰について検討した。

結 果

1) DM-CIDP の発症と, 糖尿病罹病期間や, 糖尿病病型, 血糖コントロール, 糖尿病治療内容, 他合併症進行度との関連は認めなかったが, 全例「糖尿病性神経障害を考える会」が提唱する「糖尿病性多発神経障害 (diabetic polyneuropathy; DPN) の簡易診断基準」を満たした (Table 2)。I-CIDP との比較では, 運動神経に有意差はなかつ

Table 3 Clinical characteristics of five cases with diabetic amyotrophy and their outcomes after immunotherapy.

	Case1	Case2	Case3	Case4	Case5
年齢, 性	70, M	66, M	67, M	67, M	75, F
BMI	19.2	20.0	18.9	15.3	23
罹病期間	2 年	30 年	8 年	7 年	3 年
HbA _{1c} (%)	9.0	7.5	6.0	6.0	7.1
網膜症	なし	増殖型	単純型	なし	なし
腎症	なし	2 期	2 期	なし	なし
神経障害	2 期	3 期	3 期	3 期	1 期
大血管障害	なし	CVD	なし	なし	なし
発症	亜急性	亜急性	急性	急性	亜急性
筋力低下	中等度	高度	中等度	中等度	高度
筋萎縮	軽度	高度	中等度	中等度	高度
発症様式	両側	片側 → 両側	片側 → 両側	片側 → 両側	片側 → 両側
体重減少	8 Kg/2 M	4 Kg/2 W	6 Kg/2 M	10 Kg/2 M	10 Kg/4 M
罹患筋	臀部, 大腿	臀部, 大腿, 下腿	臀部, 大腿	臀部, 大腿	臀部, 大腿
糖尿病治療	OHA	insulin	insulin	insulin	OHA
ADL	独歩	車イス	独歩	車イス	車イス
髄液蛋白 (g/dl)	56	227	94	94	67
CRP (mg/dl)	18.4	0.1	0.05	0.06	0.2
血沈 (mm/h)	96	22	10	10	49
治療	血糖コントロール	ステロイド	IVIg	IVIg	IVIg, ステロイド
転帰	完全寛解	疼痛消失歩行可	疼痛消失	疼痛消失歩行可	疼痛軽減筋力改善

たが、感覚神経において尺骨、腓腹神経の活動電位振幅 (SNAP) が有意に低下し、腓腹神経の活動電位導出不能例が多数存在した。組織学的には典型的な脱髄に加え、神経内鞘内血管壁肥厚、軸索変性、小径有髄神経線維密度低下など DPN に特徴的所見が種々の程度で併存した。また DM-CIDP では I-CIDP に比し小径有髄神経線維密度が有意に低下し、髄液蛋白も上昇していた。免疫療法の有効率は DM-CIDP (ステロイド 3/5, 免疫抑制剤 2/2, IVIg 0/2, 免疫吸着 6/7) で 68.8%, I-CIDP で 78.4% (ステロイド 7/10, 免疫抑制剤 7/7, IVIg 8/11, 免疫吸着 7/9) と、DM-CIDP 群で若干劣った。

2) 糖尿病性筋萎縮症自験例は全例が 65 歳以上であった。糖尿病罹病期間は 2~30 年と幅があり、血糖コントロールや他合併症の程度、糖尿病治療内容も多様であった。急性~亜急性発症で、片側発症例でも最終的には両側性となり、体重減少、疼痛をともなう臀部、大腿の筋萎縮を呈した。髄液蛋白の上昇は全例に認め、2 例では CRP 上昇、血沈亢進などの全身性炎症反応を伴っていた。高度の ADL 障害をきたしていた症例に対し、免疫療法 (IVIg 3 例, ステロイド 2 例) を施行したところ、全症例において疼痛消失と筋力改善をみた (Table 3)。

考 察

CIDP は、末梢神経に多発性に脱髄病変が慢性再発性に形成される運動 > 感覚性ポリニューロパチーで、病態機序として有髄神経髄鞘構成成分に対する自己免疫反応が想定されている。稀な疾患だが、糖尿病では非糖尿病の約 11 倍の頻度で好発すると報告され、にわかには注目を集めている³⁾。今回の電気生理的、組織学的検討において、DM-CIDP では脱髄に加えて強い軸索障害を伴っていたが、このことは、DM-CIDP では I-CIDP や他疾患に併発する CIDP よりも神経障害の重症度が高いとする報告⁴⁾ を支持する。DM-CIDP は単なる CIDP と DPN のオーバー

ラップではなく、糖尿病による虚血や免疫異常が軸索変性や軸索再生障害を修飾し、CIDPそのものを重症化させている可能性が推察される。

糖尿病性筋萎縮症は従来血糖コントロールにより予後良好と認識されてきたが、回復の遅延する重症例も少なくない。CKなど筋原酵素上昇はなく、針筋電図における骨盤大腿筋群、傍脊柱筋の急性神経原生変化を特徴とするため、最近では糖尿病腰仙部根叢神経障害 (diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy; DLSRPN) とよばれ、病因として糖尿病にともなう何らかの免疫異常が想定されている⁵⁾。髄液蛋白上昇や subclinical な遠位末梢神経障害が併存するが、自験例においても種々の程度の脱髄所見を認めた。自己免疫機序による神経障害は、主に大径有髄線維を侵し、運動障害や深部知覚障害を呈し、DPN など代謝性末梢神経障害に伴う疼痛は、無髄もしくは小径有髄神経障害によるものが主といわれる。今回免疫療法を施行した全例において運動障害のみならず疼痛やしびれも改善したが、これは、糖尿病による小径線維障害にも何らかの免疫機序が関与している可能性を示唆しており興味深い。

DM-CIDP は末梢神経～神経根、DLSRPN は神経叢～神経根±末梢神経を責任病巣とし、髄液蛋白上昇に象徴される血液神経関門 (blood nerve barrier; BNB) の破綻を伴い、ともに免疫療法が有効である点から、両者は同じベクトル上で捉えてよいと思われる。神経症状を伴わない糖尿病患者でもしばしば髄液蛋白が上昇していることから、BNBが脆弱な神経根は免疫異常の影響を受けやすいと考えられる。両疾患とも糖尿病罹病期間や血糖コントロール、他合併症と無関係に発症しており、高血糖そのものがトリガーになっている可能性は低い。糖尿病がどのような機序でこれら免疫性神経障害の誘因になるのかは不明であり、今後の検討課題である。臨床面では、再発など長期予後の follow も含めた症例の蓄積が必要であろう。

今回対象とした DM-CIDP は、臨床的には全例が DPN の簡易診断基準を満たしていた。逆に言えば、一見 DPN と思われる患者でも、運動神経障害を示唆する筋力低下や筋萎縮をわずかでも認める場合は注意が必要である。このような患者に神経伝導検査を行い、脱髄を示唆する所見を認めれば免疫療法を検討する余地がある。糖尿病の日常診療において、DM-CIDP や DLSRPN が DPN に併存しうること、IVIg やステロイドなど免疫療法により治療可能な神経障害であるということを糖尿病医も周知しておきたい。

文 献

- 1) Krendel DA, Costigan DA, Hopkins LC: Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Arch Neurol* 52: 1053-1061 (1995)
- 2) Said G, Lacroix C, Lozeron P, et al.: Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. *Brain* 126: 376-1085 (2003)
- 3) Sharma KR, Cross J, Farronay O, et al.: Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol* 59: 758-765 (2002)
- 4) Jann S, Beretta S, Bramero MA: Different types of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy have a different clinical course and response to treatment. *Muscle Nerve* 32: 351-356 (2005)
- 5) Dyck PJ, Windebank AJ: Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve* 25: 477-491 (2002)

糖尿病関連諸検査—測定法, 臨床的意義, 評価法—
機能検査

感覚機能検査, アキレス腱反射

Sensory function test and Achilles tendon reflex

出口尚寿¹ 有村公良²

Key words : 簡易診断基準, C128 音叉, アキレス腱反射, 膝立位, モノフィラメント

はじめに

糖尿病性多発神経障害は, 症候学的にはしびれ, 痛みなどの陽性症状から, 靴下型→手袋靴下型感覚鈍麻などの陰性症状へと進行する。病態の本質は末梢神経線維の変性脱落であり, 下肢末梢の感覚機能低下, アキレス腱反射低下ないし消失がみられる。一方で糖尿病罹病期間に伴い, 種々多彩な自律神経症状のオーバーラップと, 筋力低下, 筋萎縮などの運動神経障害が加わる¹⁾。

こうした背景の下に, 「糖尿病性神経障害を考える会」では, ベッドサイドで使用可能な「糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準」(表 1)²⁾を作成し, 新たに提唱した「病期分類」³⁾を検証するための prospective study を開始した。

本稿では, これらにおいて標準的に使用される振動覚, およびアキレス腱反射を中心に, 診断や病期をとらえるうえで有用な感覚機能検査法について概説する。

1. 感覚機能検査⁴⁻⁶⁾

患者の主観が入る感覚機能検査は, 他の神経

学的診察より複雑で時間がかかるため敬遠されがちである。このため簡易診断基準では, ベッドサイドで容易に行えることを重視し振動覚検査を取り入れているが, 感覚機能をより多角的に判断するうえでは, 他の感覚検査も含めて総合的に行うべきである。

a. 振動覚

簡易診断基準では C128 音叉を勧めている²⁾。音叉を手掌で比較的強く叩いて振動させ, 柄の底部を下肢内踝に当て, 振動を感じなくなるまでの時間, 左右差などを測定する。C128 音叉の場合, 上肢で 15 秒, 下肢で 10 秒感じていればほぼ正常である。また, 被検者が振動を感じなくなった時点から検者の手が残振動を 10 秒以上感じるようなら, 被検者の振動覚低下は確実である。しかしながら, 高齢者や, 肥満, 浮腫の強い患者では閾値が上昇するため判定の際に考慮する。

b. 触覚, 圧覚

筆や綿花, ティッシュペーパーを用い, 皮膚表面に軽く触れて検査する (light touch)。被検者に閉眼を命じ, 触れたと感じたら合図するよう指示し, 順序立てずにあちこちを触れる。感

¹⁾Takahisa Deguchi: Department of Diabetes and Endocrine Medicine, Hematology, Endocrinology and Diabetology Center, Kagoshima University Medical and Dental Hospital 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 血液・内分泌・糖尿病センター 糖尿病内分泌内科 ²⁾Kimiyoshi Arimura: Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Science 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学

表1 糖尿病性多発神経障害 (distal symmetric polyneuropathy) の簡易診断基準
(糖尿病性神経障害を考える会 1998 年作成, 2002 年改訂) (文献²⁾より引用)

必須項目: 以下の2項目を満たす。

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

条件項目: 以下の3項目のうち2項目以上を満たす場合を“神経障害あり”とする。

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

注意事項

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

参考項目

以下の参考項目のいずれかを満たす場合は、条件項目を満たさなくても“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。

覚低下の有無を見当づけた後, 低下の明らかな部分が正常な部位と比べてどの程度の強さに感じるかを質問し, 感覚低下の範囲と程度を評価する。

c. 痛 覚

先の鋭すぎない安全ピンや針, 竹串などで皮膚を軽くつついて検査する(pin prick)。触覚検査同様, 最初は被検者に閉眼を指示して大まかに行い, 低下のはっきりしている部分について正確に範囲と程度を評価していく。

d. 温度覚

試験管に40-45℃の温湯と10℃ぐらいの冷水を入れ3秒ほど接触させ, 被検者に温かいか冷たいかを答えてもらう。温度覚は皮膚の部位や皮膚温によって異なるので, 対称となる部位を同一の状態と比較する。高齢者や末梢循環障害の患者では, 異常がなくても温度覚鈍麻を認める場合があるので注意する。刺激温度を設定できる電池式温度計もある。

e. 位置覚, 運動覚

四肢, 関節がどんな位置にあるか(位置覚), どちらに動いたか(運動覚)を認識できるか否か調べる。検者は被検者の母趾をつまんで第2趾以下に触れないように背屈, 底屈し, どちらに動いたかを答えさせる。

2. アキレス腱反射^{6,7)}

a. 原理・判定

腱反射は, 筋の伸張が刺激となって筋紡錘に電位を生じて引き起こされる脊髄単シナプス反射である。アキレス腱反射は反射弓が最長であり, 糖尿病性神経障害では容易に減弱, 消失するため鋭敏性が高い。判定は, 亢進(2+, 3+, 4+), 正常(+), 低下(±), 消失(-)の6段階で行うが, 糖尿病性神経障害などの末梢神経障害では低下ないし消失する。左右差は病的意義をもつ場合が多いので, 他疾患の鑑別を念頭に置く。

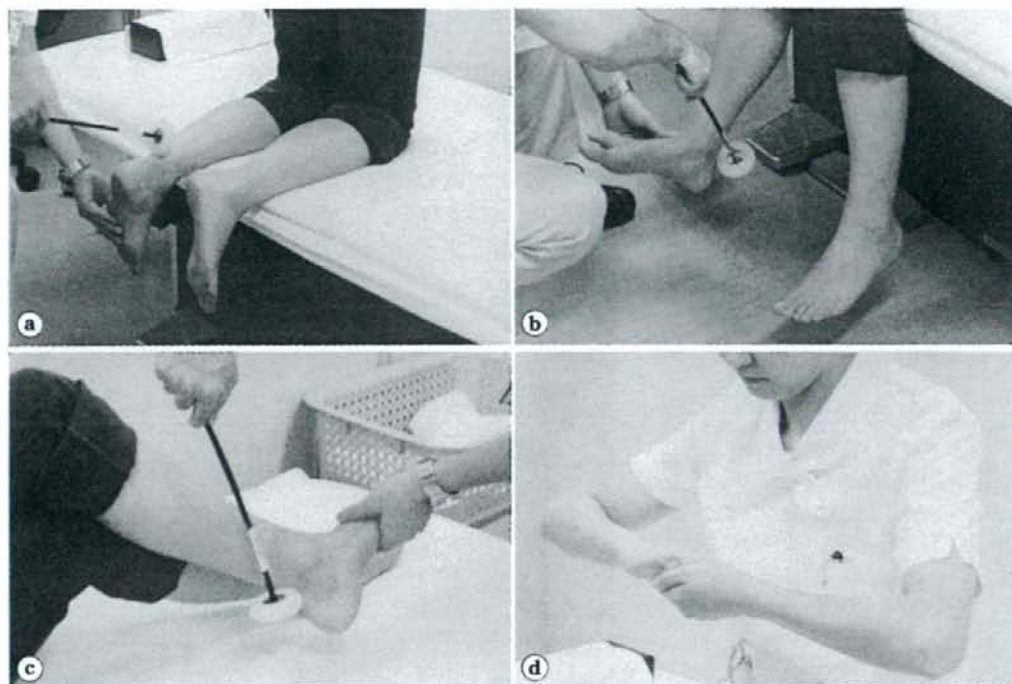


図1 アキレス腱反射

a: 膝立位, b: 座位, c: 仰臥位, d: Jendrassik 手技.

b. 膝立位

壁に向かって背筋を伸ばして膝で立たせ、ベッド縁から足首のみを外に出させ、足底部を軽く押さえながらハンマーを10-20cm上からアキレス腱上に軽く落とすだけで容易に反射が誘発できる(図1-a)。アキレス腱反射の低下・消失を確認するのに適した姿勢であり、簡易診断基準ではこの姿勢を推奨している²⁾。なお、ハンマーには種々のものがあるが、腱に瞬発打撃を与えるうえでは、頭部が適度に重く、柄のしなりがあるクインスクエア式(図中で使用)が推奨される³⁾。

c. 座位・仰臥位

膝立位がとれない患者では座位または仰臥位で行う。座位では足底部を軽く持ち上げて叩打し(図1-b)、仰臥位では検査肢の膝を屈曲させ、足首を他肢に乗せ、関節を軽く伸展させて叩打する(図1-c)。ハンマーはゆるく握り、手首を効かせると反射が出やすい。被検者をリラックスさせることが重要で、例えば会話をしながら

行うのも一つの方法である。更に誘発困難な場合は増強法が有効であり、代表的なJendrassik手技⁴⁾では、被検者の両手を組み合わせ、左右同時に引っ張らせ、その瞬間に叩打すると、容易にアキレス腱反射が誘発できる(図1-d)。

3. 定量的感覚機能検査

神経伝導検査(nerve conduction study: NCS)や、電流知覚閾値検査(current perception threshold: CPT)などの電気生理学的検査については他稿に譲る。

a. モノフィラメント

Semmes-Weinstein Monofilaments(North Coast Medical社、以下モノフィラメント)は、アクリル棒に#1.65(0.008g)-#6.65(279.4g)まで20段階のナイロン糸(フィラメント)が垂直に付けられた器具である。より簡素化(#2.83-#6.65の6段階)されたプリノバタッチテストフットキット(アークレイ社、図2-a)が普及している。被検者は両足素足で仰臥位、閉眼とし、

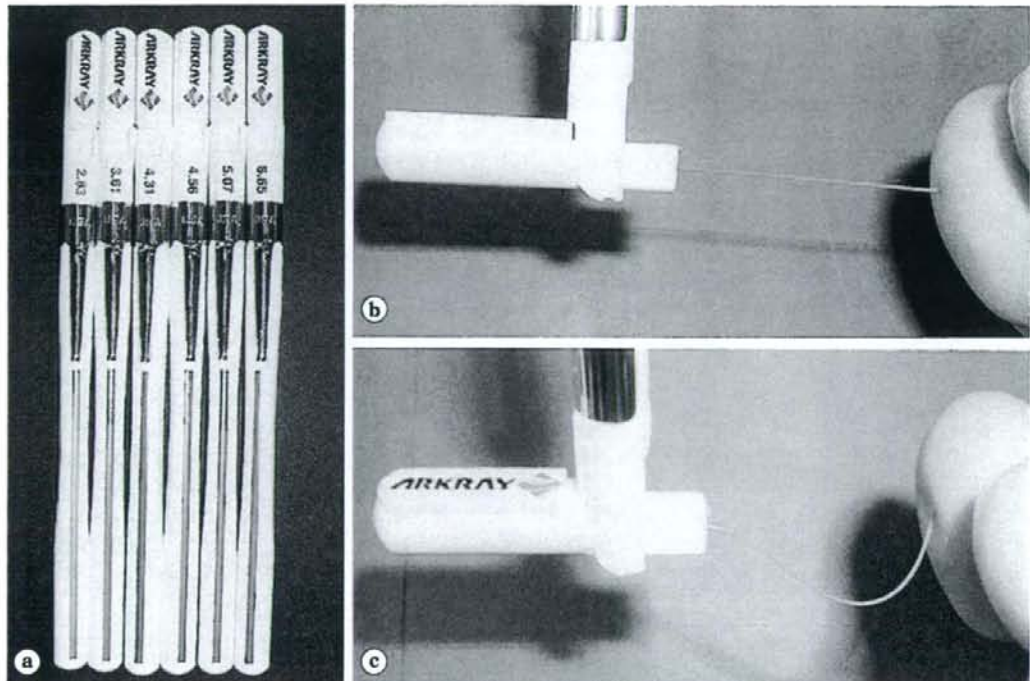


図2 モノフィラメント検査

a: タッチテストフットキット, b: フィラメントを皮膚に垂直に当てる, c: 約90°になるまで1-2秒間押し当てる。

検者は測定ポイント(母趾底部や母趾基部)にフィラメントを皮膚に垂直に当て(図2-b)、先端と根元の角度がおおよそ90°になるまで1-2秒間押し当てる(図2-c)。フィラメントは細いものから順次太いもので行い、左右どちらの足で感じたかを答えてもらう。糖尿病足病変リスクのスクリーニングや、感覚障害の進行度を定量的に評価するのに有用であるが、比較的軽症の神経障害を検出するのにどのモノフィラメントが有効かについては結論に至っていない¹⁰⁾。

b. C64 音叉、振動覚計

C128 音叉を用いた振動覚検査は客観性に乏しい欠点があるが、音叉の先に目盛りが付いたC64 音叉は振動覚を半定量化でき、その有用性が報告されている¹¹⁾。C128 音叉での10秒はC64 音叉での目盛り5に相当する。振動覚定量化のための機器として、TMシリーズ(メディックインターナショナル社)、SMVシリーズ(テクノローブ社)などの振動覚計もある。

c. 痛覚計、熱流束方式温冷覚閾値計

UDH-104(ユニークメディカル社)は、皮膚に与えられた温度刺激に対し、被検者に刺痛覚が発生する温度閾値を数値として測定する。熱流束方式温冷覚閾値計(インタークロス社)は、皮膚とプローブ間の熱流束を指標として温覚・冷覚閾値を独立に評価し、温度覚の絶対値評価が可能である¹²⁾。

おわりに

ベッドサイドで行う感覚機能検査、アキレス腱反射と、定量的感覚機能検査について概説した。多数の糖尿病患者を相手とする外来で実施可能な検査は限られるが、振動覚検査、アキレス腱反射は、日常診療で誰もが簡単に行える手技として有用である。特に糖尿病においては、しびれや疼痛などの自覚症状が存在しないうちから振動覚やアキレス腱反射の異常を認める事例もみられることから¹³⁾、その正しい手法を身に付けておくことが大切である。

■ 文 献

- 1) Dyck PJ, et al: Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain* 108: 861-880, 1985.
- 2) 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. *末梢神経* 14: 225, 2003.
- 3) 糖尿病性神経障害を考える会: 簡易診断基準をもとにした糖尿病性多発神経障害の病期分類の公表にあたって. *末梢神経* 18: 81-82, 2007.
- 4) 水野美邦: 神経内科ハンドブック (第3版), p69-80, 医学書院, 2002.
- 5) 田崎義昭, 斎藤佳雄: ベッドサイドの神経の診かた (16版), p95-105, 南山堂, 2004.
- 6) 岩田 誠: 神経症候学を学ぶ人のために, p262-274, 医学書院, 1994.
- 7) 矢野雄三ほか: ベッドサイドでの反射の見方・考え方, p11-14, 文光堂, 1991.
- 8) 森松光紀: 神経学的検査に必要な器具. *Clinical Neuroscience* 13: 1384-1386, 1995.
- 9) Glick TH: *Neurologic Skills*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993.
- 10) 神 康之ほか: 糖尿病性神経障害患者における Semmes-Weinstein Monofilaments 法の有用性. *糖尿病* 44(3): 209-216, 2001.
- 11) Hotta N, et al: Use of C64 quantitative tuning fork and the effect of nickeritol in diabetic neuropathy. *Clin Ther* 16(6): 1007-1015, 1994.
- 12) 岡 尚省ほか: 熱流を用いた皮膚温度感覚閾値検査法. *臨床神経生理* 29(3): 254-261, 2001.
- 13) Dyck PJ, et al: The Rochester diabetic neuropathy study: Design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology* 41: 799-807, 1991.

糖尿病性神経障害と運動障害

出口 尚寿 Takahisa Deguchi (鹿児島大学医学部・歯学部附属病院糖尿病・内分泌内科)

有村 公良 Kimiyoshi Arimura (鹿児島大学大学院歯学部総合研究科神経内科・老年病学准教授)

● key words 糖尿病性多発ニューロパチー/DM-CIDP/糖尿病性筋萎縮症/免疫介在性ニューロパチー

はじめに

糖尿病性多発ニューロパチー(diabetic polyneuropathy: DPN)において筋力低下や筋萎縮などの運動障害がみられるのは病期が進行してからであり、病期がさほど進行していない患者において運動障害優位の末梢神経障害を伴う場合は、他の病型や疾患との鑑別が必要となる。

運動障害優位の末梢神経障害である慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: CIDP)は、免疫グロブリン大量療法(IVIg)やステロイドにより治療可能な免疫介在性ニューロパチーである。健康人よりも糖尿病患者での頻度が高く、糖尿病性神経障害の1病型と分類する向きもある¹⁾、周知が必要であろう。

臀部・大腿に疼痛を伴う筋力低下や筋萎縮を呈する糖尿病性筋萎縮症(diabetic amyotrophy)は、神経根～神経叢を含む腰仙髄領域の広範囲な末梢神経障害であり、最近ではdiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy(DLRPN)と呼ばれる²⁾。免疫療法の有効例が報告されており^{3,4)}、DPNとは異なる病態機序が想定されている。

糖尿病患者にみられる運動障害について、DPNによる病態と、免疫介在性ニューロパチーの側面から自験例をふまえて概説する。

I. 糖尿病性多発ニューロパチー(DPN)

DPNは、感覚・自律、運動神経障害へと緩徐に進行する対称性ポリニューロパチーである。糖尿病では小径有髄神経や無髄神経で構成される神経線維が最初に侵されるため、感覚、自律神経障害が前景に立って進行する。一方、大径有髄神経で構成される運動神経は予備能が大きいため、病期の進行した患者においてさえもしばしば無症候である。しかしながら、筋力低下を伴わなくとも骨間筋や短趾伸筋など足部小筋群の萎縮を認めることがあり、足部の变形からしばしば足病変の誘因となるので注意が必要である(図1)。

DPNは高血糖に伴う代謝異常による進行性の神経線維脱落を臨床病理学的基盤とする。運動障害を伴う病期のDPN患者の腓腹神経では、高度な神経線維の変性・脱落を認め、再生線維はほとんどみられなかった(図2)。

II. 糖尿病に合併するCIDP(DM-CIDP)

CIDPは、末梢神経に多発性の脱髄病変が慢性再発性に形成される運動>感覚性ポリニューロパチーであり、病態機序として有髄神経髄鞘構成成分に対する自己免疫反応が想定されている。稀な疾患であるが、糖尿病では非糖尿病の約11倍の頻度で好発すると報告され⁵⁾、にわかに注目を集めている。

DM-CIDPの臨床像は、主に大径有髄線維障害による運動神経

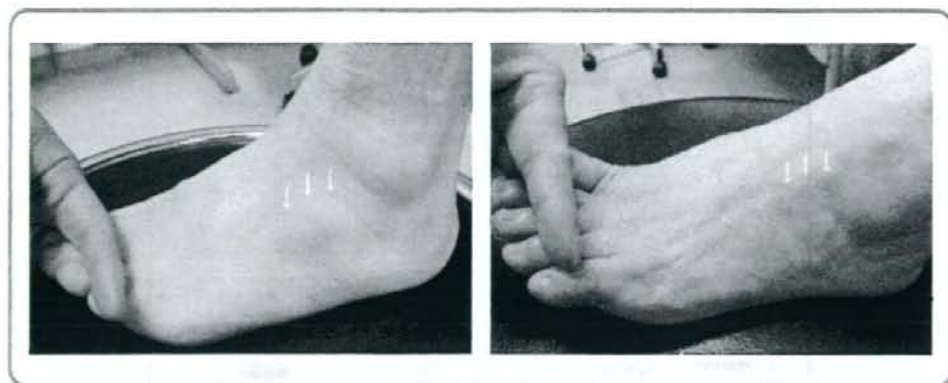


図1. 短趾伸筋 (extensor digitorum brevis : EDB)

趾腓骨神経支配の最遠位筋。足趾を背屈させると外踝前下方に盛り上がる筋腹を触れる。
A : 健康者, B : DPN患者 (EDBは萎縮し、触れにくい)



図2. 運動障害を伴うDPN患者の腓腹神経生検所見

56歳男性、罹病15年の2型糖尿病。歩行障害をきたして入院。
神経線維は高度に変性脱落し、有髄神経線維(↑)がわずかに残存する。
神経内血管壁の著明な肥厚(*)を伴い、高血糖状態の長期化による変化であることが示唆される。

障害で発症し、糖尿病の病型(1型, 2型)による頻度差はなく、髄液蛋白は中等度上昇し、IVIgの有効率は80%以上で特発性CIDPと同程度と報告されている⁹⁾。一方、特発性CIDPに比し腓腹神経の感覚神経活動電位振幅(SNAP)が低下~消失していることが多く、組織学的にも軸索変性が目立つという報告や⁷⁾、神経障害の重症度が高いとする報告もある⁸⁾。

DM-CIDP自験17例の検討において、その発症と糖尿病罹病期間、病型、治療、血糖コントロール、他合併症との間に関連は認めず、髄液蛋白は $103.6 \pm 68.0 \text{mg/dL}$ と中等度上昇していた⁹⁾。特発性CIDPとの比較において、神経伝導検査では尺骨、腓腹神経のSNAPが有意に低下しており、組織学的には小径有髄線維密度が有意に低下し、再生線維に乏しかった⁹⁾。このように、DM-CIDPは単なるCIDPとDPNの合併ではなく、糖尿病による虚血や免疫異常が軸索変性や軸索再生障害を修飾し、CIDPそのものを重症化させている可能性も考えられる。

DM-CIDPの自験例は全例がDPNの簡易診断基準¹⁰⁾を満たしていた。一見DPNと思われる患者でも、運動神経障害を示唆する筋力低下や筋萎縮をわずかも認める場合は神経伝導検査を行い、脱髄性変化を示唆する所見の有無を確認する必要がある。CIDP診断のポイントを示す(図3)。

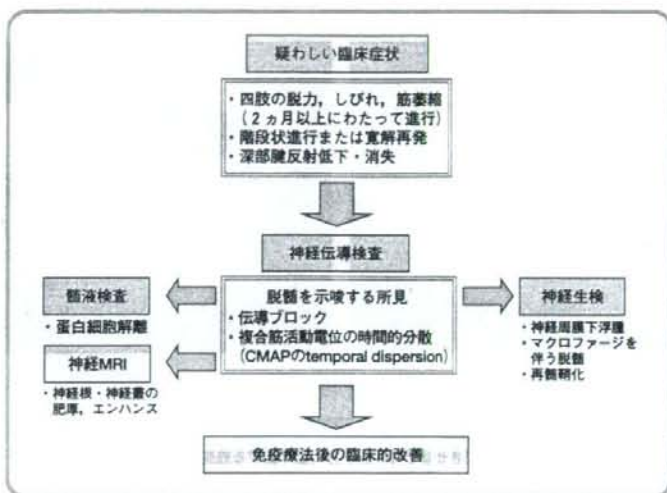


図3. DM-CIDP 診断のポイント

Ⅲ. 糖尿病性筋萎縮症(DLRPN)

DLRPNは急性ないし亜急性に臀部・大腿に激しい疼痛を伴う筋力低下、筋萎縮を呈する近位運動性ニューロパチーである。高齢でやせ型の2型糖尿病患者に多く、血糖コントロールと必ずしも関連しない。通常は激しい疼痛と体重減少を伴い、発症初期は片側性でも多くが両側性に下肢全体へと拡がる(図4)。約半数に起立性低血圧や胃腸障害などの自律神経障害がみられる。髄液蛋白の上昇があり、ときにCRP上昇や血沈亢進などの炎症反応の上昇がみられる。針筋電図では、骨盤大腿筋群に加え腰仙髄支配の傍脊柱筋に脱神経所見がある。従来、血糖コントロールにより予後良好と認識されてきたが、回復の遅延や何らかの後遺症が残存する重症例も少なくない。

糖尿病以外の患者にもDLRPN類似の病態を呈する症例が散見されることや¹¹⁾、患者の末梢神経上膜において微小血管炎が存在し¹²⁾¹³⁾、IVIgなど免疫療法の有効例が存在することが報告されている³⁾。このことから、DLRPNの病態機序として高血糖による代謝異常や動脈硬化よりも、何らかの免疫異常が介在する血管炎による虚血性神経障害の可能性が推定されている¹⁴⁾¹⁵⁾。しかしながら、背景となる免疫異常が糖尿病に起因するものか否かは結論づけられていない。

自験5症例は全例2型糖尿病で、糖尿病罹病期間、血糖コン



図4. 糖尿病性筋萎縮症患者にみられる臀部・大腿の筋萎縮



図5. DLRPN患者の腓腹神経生検所見

67歳男性、罹病7年の2型糖尿病。小径有髄線維優位の神経線維密度低下、神経内鞘内血管壁肥厚(*), 軸索変性などの糖尿病性変化に加え、CIDP様の脱髄病変と薄い髄鞘の再生線維が散見され、神経周膜下に浮腫(†)を伴っていた。

コントロール、他合併症の程度、糖尿病治療内容はさまざまであった。髄液蛋白は全例上昇し、2例でCRP上昇、血沈亢進などの全身性炎症反応を伴っていた。4症例で免疫療法(IVIg 2例、ステロイド1例、IVIg+ステロイド1例)が著効し、筋力低下、疼痛の改善をみた。免疫療法を行わなかった1例も自然軽快したが、治療に時間を要した。腓腹神経生検を施行した3症例では、血管周囲の炎症細胞浸潤はほとんどみられなかったが、糖尿病性変化に加え、脱髄と再生線維、神経周膜下浮腫などDM-CIDP様の所見を認め(図5)、いずれもIVIgが著効した⁹⁾。

IV. 糖尿病と免疫介在性ニューロパチー

自己免疫機序による神経障害は主に大径有髄線維を侵すため運動障害や深部知覚障害を呈し、DPNなど代謝性末梢神経障害に伴う疼痛やしびれは無髄もしくは小径有髄神経障害によるも



筆者プロフィール

出口 尚寿

1991年 鹿児島大学医学部卒業

同 大学第三内科入局

沖縄県立中部病院、滋賀医科大学第三内科、鹿児島市立病院内科を経て

2005年～ 鹿児島大学病院糖尿病・内分泌内科勤務

主に糖尿病、病態栄養、神経障害の臨床・研究に従事。

のが主といわれる。免疫療法を施行したDLRPN全例において、運動障害のみならず疼痛やしびれも改善したが、これは、糖尿病による小径線維障害にも何らかの免疫機序が関与している可能性を示唆しており興味深い。

DLRPN自験例中2症例は急速な血糖コントロールが発症の誘因となった可能性があった。治療後神経障害(post-treatment neuropathy: PTN)の発症機序として、インスリンによる神経血流量の低下や動静脈シャントなどが推定されているが¹⁶⁾¹⁷⁾、2症例の腓腹神経生検においてCIDP様の所見を認め、IVIgが奏功した点は、PTNの病態機序と治療に関する示唆に富む興味深い結果と筆者らは考えている。

DM-CIDPとDLRPNは、髄液蛋白上昇に象徴される血液神経関門(blood nerve barrier: BNB)の破綻を伴い、ともに免疫療法が有効である点から、病巣の違いを除けば同じベクトル上にある糖尿病併発症としてとらえてよいかもしれない。糖尿病がどのような機序でこれら免疫介在性ニューロパチーの誘因になるのかは不明であり、再発や長期予後のfollowも含めた症例の蓄積と病態機序の解明が必要である。

おわりに

糖尿病における運動障害をきたす病態について概説した。DM-CIDPやDLRPNの背景人口は決して少なくないと思われる、これら治療可能な免疫介在性ニューロパチーはDPNに併存しうることを周知されたい。

◎文 献

1. Tracy JA, Dyck PJ : The spectrum of diabetic neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* **19** : 1-26, v, 2008
2. Dyck PJ, Norell JE, Dyck PJ : Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology* **53** : 2113-2121, 1999
3. Krendel DA, Costigan DA, Hopkins LC : Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Arch Neurol* **52** : 1053-1061, 1995
4. Pascoe MK, Low PA, Windebank AJ, et al : Subacute diabetic proximal neuropathy. *Mayo Clin Proc* **72** : 1123-1132, 1997
5. Sharma KR, Cross J, Farronay O, et al : Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol* **59** : 758-765, 2002
6. Sharma KR, Cross J, Ayyar DR, et al : Diabetic demyelinating polyneuropathy responsive to intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* **59** : 751-757, 2002
7. Gorson KC, Ropper AH, Adelman LS, et al : Influence of diabetes mellitus on chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* **23** : 37-43, 2000
8. Jann S, Beretta S, Bramero MA : Different types of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy have a different clinical course and response to treatment. *Muscle Nerve* **32** : 351-356, 2005
9. 出口尚寿, 有村公良 : 糖尿病性神経障害と免疫異常～DMCIDP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
10. 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. *末梢神経* **14** : 225, 2003
11. Dyck PJ, Norell JE, Dyck PJ : Non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy: natural history, outcome and comparison with the diabetic variety. *Brain* **124** : 1197-1207, 2001
12. Said G, Goulon-Goeau C, Lacroix C, et al : Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol* **35** : 559-569, 1994
13. Llewelyn JG, Thomas PK, King RH : Epineurial microvasculitis in proximal diabetic neuropathy. *J Neurol* **245** : 159-165, 1998
14. Kelkar P, Masood M, Parry GJ : Distinctive pathologic findings in proximal diabetic neuropathy (diabetic amyotrophy). *Neurology* **55** : 83-88, 2000
15. Said G, Lacroix C, Lozeron P, et al : Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. *Brain* **126** : 376-385, 2003
16. Kihara M, Zollman PJ, Smithson IL, et al : Hypoxic effect of exogenous insulin on normal and diabetic peripheral nerve. *Am J Physiol* **266** : E980-985, 1994
17. Tesfaye S, Malik R, Harris N, et al : Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* **39** : 329-335, 1996

Lowered Expressions of the NF- κ B Family Members in Dendritic Cells from NOD Mice are Associated with a Reduced Expression of GATA-2

Kazuma Takahashi,^a Jo Satoh,^a and Yoshitomo Oka^b

^aDepartment of Diabetes and Metabolism, Iwate Medical University, Morioka, Japan

^bDivision of Molecular Metabolism and Diabetes, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

In type 1 diabetes, dendritic cells (DCs) display defective phenotype and function and possibly play crucial roles in the pathogenesis of this disease. In the present study, we compared transcription profiles of CD11c⁺ bone marrow (BM)-derived DCs from NOD mice with those from NON mice, focusing on the NF- κ B/Rel family members and associated molecules. The BMDCs from NOD mice displayed reduced mRNA expressions of NF- κ B components, p65, p50, p52, and RelB, compared to NON mice: the proportions of each molecule relative to those of NON DCs were 53.9, 54.1, 54.0, and 37.0%, respectively, which were accompanied with lowered expressions of downstream immunomodulatory molecules, including IL-6, CD80, CD86, 4-1BB, and CD40. The reduction of NF- κ B components possibly underlies the defective phenotype and function of DCs from NOD mice, and could predispose to autoimmunity.

Key words: type 1 diabetes mellitus; NOD mice; dendritic cells; NF κ B

Introduction

Dendritic cells (DCs) are central to the initiation of immune response and maintenance of self-tolerance.¹ In type 1 diabetes, DCs display defective phenotype and function,^{2,3} and possibly play crucial roles in the pathogenesis of this disease. To characterize molecular changes in CD11c⁺ bone marrow (BM)-derived DCs from NOD (nonobese diabetic) mice, a model of type 1 diabetes, we compared transcript profiles of these cells with those from the sister strain, NON (nonobese nondiabetic) mice. In the present study, we analyzed our microarray data focusing on the NF- κ B/Rel family members, and the related molecules associated with DC development, function, and phenotype.

Materials and Methods

Mice

NOD/Shi mice were obtained from Clea Japan (Tokyo, Japan) and NON mice from Shionogi and Company, Ltd. (Shiga, Japan).

Generation of Bone Marrow-Derived DCs

BM cells from femurs and tibiae were cultivated in 6-well culture plates (Nunc, Rochester, NY, USA) at 6×10^6 cells/well in 3 mL conditioned RPMI 1640 in the presence of 30 ng/mL rmGM-CSF (PeproTech, Rocky Hill, NJ, USA) and 3 ng/mL rmIL-4 (PeproTech). Nonadherent cells were removed after 24 hours, and half of the medium was replaced. On day 5, LPS (10 μ g/mL) was added for maturation. On day 7, the CD11c⁺ DCs were purified using MACSTM (Miltenyi Biotech Inc, Bergisch Gladbach, Germany).

Address for correspondence: Kazuma Takahashi, Iwate Medical University, Department of Diabetes and Metabolism, 19-1 Uchimarui, Morioka Iwate 020-8505, Japan. Voice: +81-19-651-5111; fax: +81-19-651-7547. kazumat@iwate-med.ac.jp

RNA Preparation and Microarray Analysis

Total RNA was isolated from the CD11c⁺ DCs generated from five discrete mice of each strain by SV Total RNA Isolation System (Promega, Madison, WI, USA), pooled, and then used as the targets for the hybridization to the mouse arrays MOE 430A (Affymetrix, Hewlett-Packard, Santa Clara, CA, USA).

Results

The DCs from 4-week-old NOD mice displayed reduced mRNA expressions of NF- κ B components, p65, p50, p52, and RelB, compared to NON mice: the proportions of the each molecule relative to NON DCs were 53.9, 54.1, 54.0, and 37.0%, respectively. These reductions were associated with lowered mRNA expressions of immunomodulatory molecules regulated by the NF- κ B pathway (Table 1). The reduced expression of a proteasome subunit, beta type 9 (LMP-2) reportedly leads to defects in the NF- κ B pathway in NOD mice.⁴ Our microarray data were not in line with this observation: the expressions of all 26S proteasome subunits, including LMP-2, and related chaperones were identical between NOD and NON DCs (data not shown). The transcription factors for the NF- κ B members, which showed reduced expressions, such as GATA-2 (45.6% vs. NON), heat-shock factor 2 (22.6%), and runt-related transcription factor 1 (44.3%) were noted as the more likely culprits.

Conclusions

The lowered expressions of NF- κ B components, possibly due to defective expression of the upstream transcription factors, underlie the defective phenotype and function of DC from NOD mice, and could predispose to autoim-

TABLE 1. Expressions of Immunomodulatory Genes Downstream of the NF- κ B Pathway in Mature BMDCs from NOD Mice

	Genes	mRNA expressions in proportion to NON mice (%)
Cytokines	IL-6	18.4
	IL12p35	28.6
	G-CSF	31.7
	Flt-3L	41
	IL-1 alpha	48.8
	IL-1 beta	49.9
Chemokines	CXCL2	41.2
	GRO alpha	34
Receptors/ costimulatory molecules	CCR-7	28.1
	CD80	29.8
	CD86	51.1
	4-1BB	47.2

munity. It is of interest that the GATA-2 gene (Chr6, 38.5 cM) locates close to Idd20 (Chr6, 37.7 cM).⁵

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

- Steinman, R.M. 2007. Dendritic cells: understanding immunogenicity. *Eur. J. Immunol.* Suppl 1: S53–S60.
- Takahashi, K., M.C. Honeyman & L.C. Harrison. 1998. Impaired yield, phenotype, and function of monocyte-derived dendritic cells in humans at risk for insulin-dependent diabetes. *J. Immunol.* **161**: 2629–2635.
- Dahlén, E., G. Hedlund & K. Dawe. 2000. Low CD86 expression in the nonobese diabetic mouse results in the impairment of both T cell activation and CTLA-4 up-regulation. *J. Immunol.* **164**: 2444–2456.
- Hayashi, T. & D. Faustman. 1999. NOD mice are defective in proteasome production and activation of NF-kappaB. *Mol. Cell. Biol.* **19**: 8646–8659.
- Morin, J., C. Boitard, D. Vallois, P. Avner & U.C. Rogner. 2006. Mapping of the murine type 1 diabetes locus Idd20 by genetic interaction. *Mamm. Genome* **17**: 1105–1112.

Original Article: Psychological Care

Psychosocial factors are independent risk factors for the development of Type 2 diabetes in Japanese workers with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance¹

M. Toshihiro, K. Saito*, S. Takikawa*, N. Takebe, T. Onoda† and J. Satoh

Department of Diabetes and Metabolism, Iwate Medical University, *Nishimatsuzono Clinic for Internal Medicine and †Department of Public Health, Iwate Medical University, Morioka, Iwate, Japan

Accepted 25 July 2008

OnlineOpen: This article is available free online at www.blackwell-synergy.com

Abstract

Aims We prospectively studied Japanese workers with impaired fasting glucose (IFG) and/or impaired glucose tolerance (IGT) and analysed possible risk factors for diabetes, including psychosocial factors such as stress.

Methods The participants were 128 male Japanese company employees (mean age, 49.3 ± 5.9 years) with IFG and/or IGT diagnosed by oral glucose tolerance test (OGTT). Participants were prospectively studied for 5 years with annual OGTTs. The Kaplan–Meier method and Cox's proportional hazard model were used to analyse the incidence of diabetes and the factors affecting glucose tolerance, including anthropometric, biochemical and social–psychological factors.

Results Of 128 participants, 36 (28.1%) developed diabetes and 39 (30.5%) returned to normal glucose tolerance (NGT) during a mean follow-up of 3.2 years. Independent risk factors for diabetes were night duty [hazard ratio (HR) = 5.48, $P = 0.002$], higher fasting plasma glucose (FPG) levels within 6.1–6.9 mmol/l (HR = 1.05, $P = 0.031$), stress (HR = 3.81, $P = 0.037$) and administrative position (HR = 12.70, $P = 0.045$), while independent factors associated with recovery were lower FPG levels (HR = 0.94, $P = 0.017$), being a white-collar worker (HR = 0.34, $P = 0.033$), non-smoking (HR = 0.31, $P = 0.040$) and lower serum alanine aminotransferase (ALT) levels (HR = 0.97, $P = 0.042$).

Conclusions In addition to FPG levels at baseline, psychosocial factors (night duty, stress and administrative position) are risk factors for Type 2 diabetes, while being a white-collar worker, a non-smoker and lower serum ALT levels are factors associated with return to NGT in Japanese workers with IFG and/or IGT.

Diabet. Med. 25, 1211–1217 (2008)

Keywords impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, psychosocial factors, Type 2 diabetes

Abbreviations ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; Cr, creatinine; DM, diabetes mellitus; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FPG, fasting plasma glucose; γ -GTP, gamma-glutamyl transpeptidase; Hb, haemoglobin; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; LDH, lactic dehydrogenase; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; NGT, normal glucose tolerance; OGTT, oral glucose tolerance test; TG, triglyceride; TP, total protein; UA, uric acid; WBC, white blood cell

Correspondence to: Jo Satoh, Department of Diabetes and Metabolism, Iwate Medical University, 19-1 Uchimarui, Morioka, Iwate 020-8505, Japan.
E-mail: jsatoh@iwate-med.ac.jp

¹This study was presented at the 66th Annual Scientific Meeting of the American Diabetes Association (2006) held in Washington DC.

Re-use of this article is permitted in accordance with the Creative Commons Deed, Attribution 2.5, which does not permit commercial exploitation.

Introduction

Over recent decades, the prevalence of Type 2 diabetes and pre-diabetes has been increasing both worldwide and in Japan. Risk factors for the development of Type 2 diabetes have been studied to facilitate prediction and prevention of this condition. By analysing anthropometric measurements and blood biochemistry markers, obesity [1,2] and elevated liver enzymes

[3,4] have been reported as such risk factors. Increased energy intake as a result of a high-fat diet and decreased energy expenditure as a result of a sedentary lifestyle have resulted in obesity, which carries a high risk for the development of diabetes [1,2]. Increased alanine aminotransferase (ALT), a marker of hepatocyte damage, is strongly correlated with obesity, fatty liver, insulin resistance, Type 2 diabetes and the metabolic syndrome [3,4]. Gamma-glutamyl transpeptidase (γ -GTP) is also associated with the metabolic syndrome and Type 2 diabetes [5].

In addition, psychological factors such as stress have also been implicated in the development of Type 2 diabetes [6]. There have been a number of large-scale cross-sectional studies investigating stress and Type 2 diabetes [7,8]. In healthy Swedish women, work stress, which was defined as situations with high demands and low decision latitude, was associated with insulin resistance and diabetes [7]. Stressful life events were marginally correlated with the prevalence of undetected diabetes in the general population [8]. However, there might be a bidirectional association between stress and diabetes, as recently reported in a study on depressive symptoms [9]. However, recently, several longitudinal studies have shown a relationship between psychological features and development of diabetes [10,11], as already reported with cardiovascular diseases [12,13]. A prospective study in healthy women revealed that stressful life events predict the development of the metabolic syndrome, a risk factor for the subsequent development of Type 2 diabetes [10]. A case-referent study has also shown that work stress and low emotional support is associated with increased risk of future Type 2 diabetes in women [11].

Thus, a variety of risk factors affect the development of Type 2 diabetes in the general population. In addition, impaired fasting glucose (IFG) and/or impaired glucose tolerance (IGT) carry the greatest risk for the development of Type 2 diabetes [14,15]. Approximately half of those with IFG and/or IGT develop diabetes within 10 years and lifestyle interventions, such as dietary and exercise therapy, reduce the development of diabetes from IFG and/or IGT with obesity by more than 50% [16,17].

Because subjects with IFG and/or IGT are the most important population to target for the prevention of Type 2 diabetes, a variety of factors that may be associated with progression or regression of IFG and/or IGT need to be clarified. In the present study, to comprehensively and simultaneously analyse possible risk factors, we prospectively analysed social factors (position within the workplace and working conditions) and psychological factors (stress in daily life, satisfaction with lifestyle and personal characteristics), as well as anthropometric measurements and blood biochemistry, for associations with progression to Type 2 diabetes mellitus (DM) and with the recovery of normal glucose tolerance (NGT) from IFG and/or IGT in Japanese male workers. We used questionnaires to determine stress in daily life and satisfaction with lifestyle in Japanese, developed and validated for Japanese people [18].

Methods

Subjects

Of 732 male workers of one specific railroad company who received a health check at Nishimatsuzono Clinic between 2000 and 2005, 128 men (mean age of 49.3 ± 5.9 years) were diagnosed with IFG ($n = 14$) and/or IGT ($n = 114$) by the American Diabetes Association's criteria (1997) [19] using a 75-g oral glucose tolerance test (OGTT). The participants with IFG and/or IGT were given advice about lifestyle modifications once or twice a year; for example, dietary and exercise therapy and body weight reduction of more than 5% if obese. An annual OGTT was carried out during the observation period (mean observation period of 3.2 ± 0.1 years) and progression to DM or recovery of NGT from IFG and/or IGT at baseline was determined. Those with type B or C hepatitis virus infections were excluded. The study was approved by the ethics committee of Iwate Medical University and the investigation was performed in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki.

OGTT and definition of glucose tolerance

NGT was defined as a fasting plasma glucose (FPG) level < 6.1 mmol/l and a 2-h plasma glucose level < 7.8 mmol/l. IFG was defined as an FPG level of 6.1 – 6.9 mmol/l and a 2-h plasma glucose level < 7.8 mmol/l. IGT was defined as an FPG level < 7.0 mmol/l and a 2-h plasma glucose level of 7.8 – 11.1 mmol/l. Type 2 diabetes was defined as a fasting glucose level ≥ 7.0 mmol/l, a 2-h plasma glucose level > 11.1 mmol/l or a non-fasting plasma glucose level > 11.1 mmol/l [19].

Anthropometric measurements and blood biochemistry examination

Height, weight, body mass index (BMI), body fat mass, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and blood chemistry were measured once a year. Blood was collected after an overnight fast of at least 12 h and used for measurement of plasma glucose (PG), glycated haemoglobin (HbA_{1c}), aspartate transaminase (AST), ALT, γ -GTP, lactic dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), total protein (TP), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), LDL cholesterol (LDL-C), HDL cholesterol (HDL-C), uric acid (UA), amylase, creatinine (Cr), red blood cells (RBC), white blood cells (WBC), haemoglobin (Hb), haematocrit (Ht) and erythrocyte sedimentation rate (ESR). Morning urine was collected to measure urinary protein and proteinuria was defined as > 300 mg/l. Habitual alcohol drinking and current smoking were also determined by a questionnaire.

A determination of the presence of fatty liver was made by ultrasound examination [20]. Body fat (%) was measured using an impedance method (TANITA body fat analyzer; Tanita Corp., Tokyo, Japan).

Analysis of social and psychological factors

Position at work (administrative or non-administrative) and working conditions (daytime service or night duty, blue-collar or white-collar work, and being a business bachelor, who lives

alone in a separate town from his family for his new position, or not) were assessed for each participant by questionnaires. Stress in daily life and satisfaction with lifestyle were scored by the questionnaires developed for Japanese people by Ono and Nakamura [18] based on the study of Berne [21]. Briefly, participants were classified as experiencing stress if they answered 'yes' to more than five out of the following 15 questions: (1) You have no particular difficulty but feel impatient somehow. (2) You feel that this is not supposed to be. (3) You feel that you cannot keep up with other people. (4) You are very concerned about things that other people are doing. (5) You always have a vague feeling of unrest. (6) You have no sense of fulfillment in daily life. (7) You feel that you are always hurried by something. (8) You feel that you have something else to do. (9) You often behave according to the surrounding circumstances. (10) You are not clearly aware of your true feelings. (11) You have no confidence in your behaviour. (12) You experience malaise and lack energy. (13) You are apt to think about things negatively. (14) You have nothing to live for. (15) You often sigh.

Similarly, satisfaction with lifestyle was given a score based on the number of questions to which a 'yes' answer was given out of the following 15 questions: (1) You can express your feeling effectively. (2) Your behaviour takes into account your situation. (3) You make an effort but do not attempt to do things beyond your power. (4) You clearly recognize and can explain your image. (5) When you express your feelings to another person, you consider how you would feel if you were in that person's position. (6) You are very aware of your likes and dislikes but do not stick to them. (7) You do not have a particular schedule for eating and sleeping and live life your own way. (8) You have a sound understanding of your good and bad points, including your ideal weight. (9) You are able to understand changes and are able to manage them calmly. (10) You are able to think positively. (11) You have a sense of fulfillment after vigorous activity. (12) You are emotionally expressive. (13) You are emotionally stable. (14) You can recover in a relatively short time if depressed. (15) You have a person who will help you when you experience difficulties and you can express these to him/her.

The validity of the stress questionnaire has already been determined in 592 Japanese subjects (185 males and 407 females, average 44.8 years old) [18]. The Pearson correlation coefficients between the score of the stress questionnaire and the manifest anxiety scale (MAS) and the self-rating depression scale (SDS) were 0.52 ($P < 0.01$) and 0.49 ($P < 0.01$), respectively. Item-remainder correlation coefficient and internal consistency were also assessed. The item-remainder correlation coefficient was 0.56 to 0.81 and the Cronbach's α was 0.80. Similarly, the Cronbach's α for the lifestyle satisfaction questionnaire was 0.73. Based on these results, we believe that these questionnaires for stress in daily life and satisfaction with lifestyle are valid. Internal validity of the stress questionnaires and the lifestyle satisfaction questionnaire was confirmed by factor analysis using SPSS (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan).

Personality characteristics were analysed using an Egogram Check List [22]: CP (Critical Parent), NP (Nurturing Parent), A (Adult), FC (Free Child) and AC (Adapted Child). Cronbach's α was 0.57 for CP, 0.55 for NP, 0.60 for A, 0.61 for FC and 0.75 for AC, respectively. Egogram (CP > NP) is a CP-dominant group that includes persons who criticize others. Egogram

(AC > FC) is an AC-dominant group that includes persons who try to adapt to other persons [23].

Statistical analyses

Progression to DM and recovery of NGT from IFG and/or IGT at baseline were analysed using the Kaplan-Meier method. A multivariate analysis of the respective, independent risk factors and recovery factors was performed by Cox's proportional-hazards model using Dr. SPSS II (SPSS Japan Inc.).

Participants were classified into three groups: those with recovery of NGT from IFG and/or IGT at baseline during the observation period ('Recovered'), those with persistent IFG and/or IGT ('Persistent') and those with progression to DM from IFG and/or IGT ('DM'). The baseline anthropometric measurements, blood biochemistry factors and social and psychological factors were compared between two groups at a time; i.e. 'Persistent' vs. 'DM', 'Persistent' vs. 'Recovered' and 'Recovered' vs. 'DM', using the Mann-Whitney test or χ^2 -test by Dr. SPSS II.

Results

The proportion of participants who progressed to diabetes from IFG and/or IGT was 28.1% (36/128), whereas in 41.4% (53/128) of participants, IFG and/or IGT persisted and 30.5% (39/128) of participants with IFG and/or IGT reverted to NGT, during a mean observation period of 3.2 years on analysis using the Kaplan-Meier method (Fig. 1). Next, univariate analyses were performed using the Mann-Whitney and χ^2 methods to compare various factors between the three groups, i.e. 'Recovered', 'Persistent' and 'DM'. In comparison with the 'Persistent' group, ESR, FPG and frequency of blue-collar workers were significantly higher in the 'DM' group and the prevalence of blue-collar workers was lower in the 'Recovered' group. ALP, ESR, FPG and prevalence of business bachelor were significantly higher in the 'DM' group than those in the 'Recovered' group (Table 1).

Next, multivariate analyses were performed to comprehensively determine independent risk factors for progression to

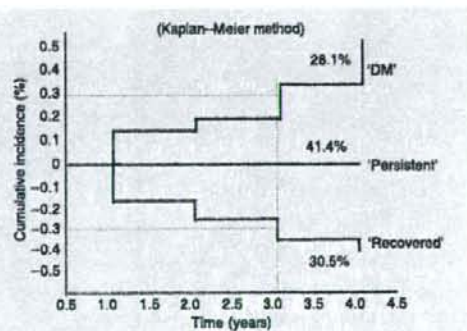


FIGURE 1 Change in status of glucose tolerance from impaired fasting glucose (IFG) and/or impaired glucose tolerance (IGT).