

200928001A

厚生労働科学研究費補助金

糖尿病戦略等研究事業

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

平成 21 年度 総括研究報告書

研究代表者 八木橋 操六

平成 22 年 (2010) 年 5 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

糖尿病多発神経障害の臨床病期分類の確立と病期に基づいた治療ガイドラインの作成 八木橋 操六	1
(資料) 糖尿病多発神経障害の病期分類のための調査用紙	

## II. 分担研究報告 (分担研究者による研究概要)

1. 糖尿病足病変の予防・早期介入のための簡便なスクリーニング法の検討 安田 斎	11
2. 糖尿病合神経障害の臨床病期分類調査に関する分担研究 佐々木 秀行	13
3. 糖尿病合神経障害の臨床病期分類調査および長期経過観察による予後の研究 佐藤 譲	16
4. 糖尿病性心自律神経障害に関する研究 麻生 好正	18
5. 糖尿病多発神経障害の病態と病期分類に関する研究 出口 尚寿	19
6. 糖尿病性合併症の発症・進展における血管内皮前駆細胞の役割に関する検討 中村 二郎	21
7. 糖尿病多発神経障害の病期分類の背景となる皮膚病理評価の検討 杉本 一博	24

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

# I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（糖尿病戦略等研究事業）

総括研究報告書

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

研究代表者 八木橋 操六 弘前大学大学院医学研究科教授

#### 研究要旨

糖尿病多発神経障害の臨床病期分類の確立を目指し、全国多施設からの糖尿病患者を登録し、その神経障害の病態を調査した。同じ調査を5年を目処に前向きに経時的に行うことにより病態がどのように進展するかが明らかになり、また進展の危険因子を明らかにできるものと考えられる。調査2年目に入り、1回目登録症例が1005名を超え、神経障害をもつ患者の病期別分布が明らかとなった。神経生理学的検査、皮膚生検による神経線維脱落度の評価を加え客観的に病期分類を検証できる体制が整えられた。神経障害進展の危険因子として、罹病期間、血糖コントロール、高血圧があり、今後糖尿病患者の管理・治療指針も得られつつある。

#### 研究分担者

佐藤 讓 岩手医科大学医学部・糖尿病代謝内科・教授  
安田 斎 滋賀医科大学・地域医療看護学科内科学・教授  
佐々木秀行 和歌山県立医科大学・第一内科・准教授  
出口 尚寿 鹿児島大学医学部歯学部附属病院・糖尿病代謝内科助教  
中村 二郎 名古屋大学大学院医学系研究科・准教授  
麻生 好正 独協医科大学越谷病院・教授  
杉本 一博 弘前大学大学院医学研究科・臨床検査医学・准教授

#### A 研究目的

これまで糖尿病腎症、網膜症については既に病期分類が確立されており、これらの糖尿病合併症については病期の進展抑制のみならず、修復も目標となっている。これに対し、糖尿病多発神経障害の病期がいかに進展するかは未だ明らかではなく、それゆえ何をもちて治療が有効であったのかの判定基準も一定でない。糖尿病多発神経障害の病期分類の作成は欧米にて僅かに試みられているが、煩雑で実際的ではなかった。日本糖尿病対策会議の調査で確認された糖尿病患者の47%にみられる多発神経障害について、臨床病期分類の確立とそれに応じた治療・管理のガイドラインの策定は緊急の課題で

ある。本研究プロジェクトは昨年度承認され、本年が2年目である。この研究計画は最低3年であり、初年度には多発神経障害の想定される自然経過をもとにした臨床病期分類を提示し、本邦糖尿病症例での神経障害の実態把握を開始した。また、研究プロジェクトの科学性を高めるため、神経生理学的検査、皮膚表皮神経分布の病理観察を導入し、多発神経障害の進展度について客観的指標を同時に評価する試みも行った。これらの病態把握を経時的に調査することにより、病期分類の確立とともに、多発神経障害の危険因子の決定も可能となることが期待される。終局的には、糖尿病患者における糖尿病神経障害の診療の指針が得られ、その合併症進展の抑制が可能となること、病期に基づいた治療ガイドラインの作成を目標とする。

## B. 研究方法

初年度には糖尿病多発神経障害(DN)の臨床病期分類案の予備的検討を施行した。その結果、分類案の概要は問題なく、適用上の注意すべき問題として感覚検査、自律神経検査法、運動神経障害としての筋肉評価があげられ、討議の結果、一定の基準が設けられた。その後、今回のDN病期分類への登録が開始となった。客観的評価としての神経生理学的検査、皮膚病理検査については、標準検査法を設定した。登録症例が1年目は240例であったが、2年目に入り増加し、研究分担者施設を中心に、約1015例まで増加し、さらに脱落例を考慮し増加を図る。現在、横断調査結果および経過観察例についての

調査をまとめる段階にある。

1) 登録症例の追加、登録症例の1、2年後のDNの調査と病期分類の適用

①全国多施設において、初年度、2年目に引続き、前向き調査のための糖尿病症例について「DN」の病態観察を行い、新規登録を続けた。アキレス腱反射、振動覚検査を基本とし、感覚低下はモノフィラメント(3.61)にて、自律神経障害は起立性低血圧、CVRRおよび施設においては他の項目を加えた。なお、2年目の経時的観察の可能であった50症例については、神経障害の進展、あるいは可逆性について検討を加え、その影響因子をみた。

②研究分担者施設においては、DNのより詳細な調査を行うため、実施可能であった95例について、神経生理学的検査(神経伝導速度、F-波速度、潜時、振幅)を実施し、病期分類との対比を行った。

③皮膚病理評価は、同意の得られた25例に皮膚生検を実施した。皮膚組織は腓腹部で(直径3mm)を採取し、表皮内神経分布をみた。表皮神経観察は凍結切片のPGP9.5免疫染色による共焦点レーザー顕微鏡観察にて行い、定量的判定を行った。

2) DNの病態と客観的指標との関連の検討  
病期分類で分けられた各群における年齢、性、糖尿病罹病期間、血糖コントロール、体重、高血圧、血清脂質、糖尿病治療状況などの因子をあげ、病期進展の危険因子を多変量解析を行った。また、神経学的徴候で、病期分類に反映する因子の重みについて、統計学的解析を行った。

3) 研究分担者による病期分類客観的指標の個別の検討

研究分担者それぞれの施設で、①自律神

経、②神経生理・モノフィラメント、③筋萎縮などにつき、病期分類との関係を特化した検討を試みた。

データは分担者から申請者施設に登録しコード化され申請者が管理する。

(研究実施における倫理面への配慮)

登録症例については長期疫学研究のためのインフォームドコンセントをとって実施した(本研究は既に主任研究者施設での倫理委員会の承認を得て実施した)。皮膚生検についてはインフォームドコンセントを別個に取得し、実施した。個人情報保護の保護、登録症例について不利益、危険性を与えないよう留意して行った。

管理データは主任研究者施設で常時ロックし保管し、データ解析や分担、協力研究者会議などのとき以外は開かないように注意した。

今回の研究では具体的な介入試験は計画されていないことから、薬剤副作用などの恐れはなく、実験動物も扱っていない。

### C. 研究結果

これまでの1015名に及ぶ登録患者による横断調査から、本邦の糖尿病患者における多発神経障害の頻度が36%であり、その約49%が無症状の早期神経障害であった。すなわち、提唱した病期分類にあてはめると、I期(神経障害なし)62%、II期(無症状期神経障害)17%、III期(症状期前期神経障害)11%、IV期(症状期中期神経障害)5%、V期(症状期後期神経障害)2%であった。従って、一般臨床の上では、自覚症状のない比較的軽症の早期神経障害の症例が多い。このことは、神

経障害に積極的に対処し、進展させないようにすることが改めて重要であることを裏付けている。同時に検討した、糖尿病治療状況では、神経障害の治療としてビタミンB12製剤やアルドース還元酵素阻害薬を服用している患者はそれぞれ6%、4%であり、大半が神経障害の治療がなされていないことを明らかにした。高血圧に対する降圧剤や、脂質異常に対するスタチンなどの服用率がいずれも30%を超えているのに比し、神経障害の治療は大きく遅れている。

今回の研究結果では、神経生理学的検査結果で、F波潜時がI~V期まで段階的に延長し、病期と強い相関を示した。また、腓腹神経や脛骨神経の伝導速度での活動電位の振幅はI期からV期まで、一部III期、IV期の重なりがみられたものの概ね段階的に減少した。このことは、神経線維の脱落が概ね病期の進展と並行し進展することを示しており、病期分類が妥当な病理学的背景のもとにあることを示唆している。一方、III期、IV期の重なり点は、この病期の区別がときに困難であることを示しており、今後の病期分類の改定においてIII期、IV期を合併させたほうが実地臨床の上ではより使いやすくなる可能性を示している。

今回の研究で、III期、IV期を確立した神経障害がある病期とし、進展期と規定し、これに対しI期、II期を早期と規定し、比較し、進展期のグループとなる危険因子を多変量解析により検討した。その結果、進展期に対する危険因子として、①糖尿病罹病期間、②血糖コントロール(HbA1c)、③高血圧、④インスリン治療、

それぞれが高い Odds 比を示した。欧米のデータでは、これに加えて脂質異常、喫煙などが危険因子として示されている。欧米の神経障害の進展と、本邦症例では異なった機序で進展する可能性も考えられる。

現在、皮膚生検による表皮神経線維分布の検討は 25 例に留まっている。非糖尿病症例として、研究者自身、知人の皮膚を対照としたが、非糖尿病に比し糖尿病例ではとくに I 期（神経障害なし）の段階においても、既に神経線維が正常対照の 50%以下に減少していた。このことは、現在の多発神経障害の診断基準の感受性が決して高くないこと、また糖尿病の診断以前にあるいは IGT（耐糖能異常）者（食後過血糖の段階）で既に神経障害が発症、進展しつつあることを示している。今後、皮膚評価については症例をさらに増やして検討を加え確認する予定である。

#### D. 考察

これまで、糖尿病多発神経障害の診療指針としては、診断とともに血糖コントロールを保つことであった。今回の研究結果からも、血糖管理の重要性が確認された。しかしながら、血糖管理こそが困難で、神経障害の進展を阻止するためには、より具体的な指標を提示する必要がある。そのためにも多発神経障害の実態を経時的に把握し、いかに進行するかを捉え、管理・治療の指針を確立することが不可欠である。とくに、神経障害が早期から出現する事実から、神経障害を積極的に診断し、それに対処することは、引続いて起こるであろう網膜症、腎症あ

るいは大血管障害の発症・進展を未然に防ぎ、その結果多くの糖尿病患者の QOL 低下を防ぎ平均寿命の延長を可能とするものである。

本研究では、多発神経障害の簡易診断法の確立に加え、臨床病期分類案を提唱し、その案が実際の多発神経障害の病態を反映するものか、さらに病期の進展を如実に反映するものであるかの検証を試みた。とくに、今回の結果から、多発神経障害の病期と神経生理学的評価との関連が明らかになり、提唱した病期分類がほぼ妥当であることが示された。一方、一部で III 期、IV 期のオーバーラップがあることから、この病期区分を合併させること、あるいは区別のための別な指標など検討する必要性が示された。しかしながら、概ね日常糖尿病臨床のうえでは使用可能であることが明らかとなった。

一方、皮膚生検によって神経障害なしの時点ですでに神経線維の表皮内脱落が広範囲にみられることが明らかとなった。これらの結果は、神経障害の発症は極めて早期から起こっていること、またさらなる神経障害の早期診断が必要であることを示している。神経障害が IGT の段階から起こることは、近年欧米から多数の報告がみられ、皮膚生検の評価もほぼ同様の結果が得られている。今後、臨床評価のためには、皮膚生検が安全で、後遺症もなく、容易に実施可能なことから、神経障害評価項目に加える必要があるのかも知れない。なお、今年度の調査で、2 年目評価が可能であった症例が 50 例であった。このうち HbA1c が 10%以上であった 1 名が I 期から II 期へ、BMI が 41%であっ

た1名がⅠ期からⅢ期へ移行した。また、HbA1cが6.5%以下であった2名がⅡ期からⅠ期へ、1名がⅢ期からⅡ期へ戻った。このことは、血糖コントロールが神経障害を回復させる可能性を示しており、神経障害が常に進行性であるという概念を打ち破るものであり。今後の糖尿病診療の概念を変える可能性を示している。

#### E. 結論

糖尿病多発神経障害の臨床病期分類を提示し、疫学調査、神経生理学的検査、皮膚神経評価の結果から、その分類が概ね妥当であることが示された。また、多発神経障害は糖尿病発症早期、あるいは耐糖能異常の段階から起こっている可能性が高く、より感受性の高い診断法の開発が必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

とくになし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 八木橋操六ほか11名：簡易診断基準をベースにした糖尿病多発神経障害の臨床病期分類の作成の試みと前向き疫学調査初年度における実態。末梢神経 20(2)：159-161, 2009
- 2) 水上浩哉、八木橋操六：糖尿病血管合併症の発症機序に対する基礎的アプローチ 脂肪織由来間葉系幹細胞の単離と糖尿病合併症(神経障害)への応用。糖尿病合併症 23(2)：183-186, 2009.
- 3) 八木橋操六、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 20(1)：77-78, 2009.

4) 八木橋操六：実地医家による合併症の診療と管理：糖尿病神経障害の成因と治療。その新たな展開は。Medical Practice 26(4)：659-663, 2009.

5) 八木橋操六：糖尿病神経障害概論 豊田隆謙、八木橋操六編、糖尿病神経障害の新知識、東京医学社、東京、2008年、57-87頁

6) 八木橋操六：糖尿病神経障害の病理・病態、河盛隆造編、新時代の糖尿病学(4) 日本臨床社、大阪、2008年 190-198頁

7) 杉本一博、八木橋操六：糖尿病自律神経障害の治療 河盛隆造、岩本安彦編、糖尿病最新の治療 2007-2009、南江堂、東京、2007年、190-192頁

8) 八木橋操六：私の診療経験から糖尿病神経障害の診かた・考え方 トータルケアへの道。臨床と研究 85巻11号、1651-1656, 2008

9) 八木橋操六：糖尿病多発神経障害の成因と診断 新しい展開。糖尿病学の進歩 42号、205-212, 2008

10) 八木橋操六：糖尿病の疫学・病態・診断学の進歩 糖尿病の病理。日本臨床 66巻増刊4 新時代の糖尿病学(2)、26-32, 2008

11) 佐藤譲、馬場正之、八木橋操六、須田俊宏、富永真琴、大門真、渡辺毅、岡芳知、豊田隆謙：糖尿病神経障害の発症頻度と臨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巻11号、799-806, 2008



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

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

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

## 2. 学会発表

1) 八木橋操六ほか 11 名：簡易診断基準をベースにした糖尿病多発神経障害の臨床病期分類の作成の試みと前向き疫学調査初年度における実態。第 19 回日本末梢神経学会、さいたま市、2009 年 9 月 3-4 日

2) 八木橋操六ほか11名：糖尿病多発神経障害の臨床病期分類と前向き疫学調査初年度における病期の実態。第23回日本糖尿病合併症学会、岡山市、2009年10月8-9日

3) Yagihashi S, et al. Enhanced regeneration and neurotrophic support by transplantation of adipose-tissue-derived mesenchymal stem cells on chronic experimental diabetic neuropathy. 9<sup>th</sup> International Symposium on Diabetic Neuropathy, Toronto, Canada, October

17-20, 2009

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

4) Mizukami H, Yamagishi SH, Yagihashi S et al. The effect of transplantation of adipose-tissue derived mesenchymal stem cells on the established stage of experimental diabetic neuropathy. 44<sup>th</sup> Annual Meeting of European Association of Study of Diabetes, Rome, Italy, Sept 8-11, 2008

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(ア) 特許取得: なし

(イ) 実用新案登録: なし

(ウ) その他: 特になし

(資料) 病期分類の Prospective Study のためのプロトコール

## 病期分類の Prospective Study のためのプロトコール

### 1. 患者背景

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

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

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

なし、 あり

ありの場合 [ ] 内の項目に○印

[じんじん感、ピリピリ感、チクチク感、疼痛、物が貼りついた感じ、その他 ( )]

2) 両側アキレス腱反射の低下・消失：

なし、 あり

3) 両側内果の振動覚低下：

なし、 あり

\*なし、あり、の判断が困難でその中間と判断される場合は“なし”とする

診断：上記 1)、2)、3) のうち、\_\_\_\_\_を満たす

上記 1)、2)、3) のうち、\_\_\_\_\_を満たさない

よって糖尿病性多発神経障害と

①診断される（病期Ⅱ～Ⅳ）、②診断されない（病期Ⅰ）（①または②に○印）

3. 感覚・自律神経・運動障害の検討

1) 表在感覚低下（両足母指背側で評価）

なし、 あり(下記 [ ] 内の項目に○印)

[モノフィラメント、筆毛、爪楊枝・竹串、針、その他 ( )] を使用

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

なし、 あり(上記 [ ] 内の項目に○印)

3) 運動障害 [足関節背屈の筋力低下、足部の明らかな筋萎縮のいずれか]

なし、 あり(上記 [ ] 内の項目に○印)

3A) 短趾伸筋筋萎縮（視診にて下記のどれかに○印）

なし、軽度（筋やせ）、中等度（安静時確認困難、趾伸展で確認）、高度（趾伸展でも確認困難）

4. QOLの検討

1) QOLの障害 [軽度、中等度、高度]

なし、 あり(上記 [ ] 内の項目に○印、

QOLの障害の原因：\_\_\_\_\_)

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

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

病期判定\*：Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ（○印をつける）

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

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

## 注：病期分類に際しての注意事項

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

### A. 神経障害診断の実際について

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

#### 2-1) について：

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

#### 2-2) について：

膝立位を守る。通常の姿勢の診察で「あり」の場合に膝立位は不要。

#### 2-3) について：

良質のC128を用いる。C64、C256のいずれかの音叉を用いるても良いが、注記する。患者の集中力を促す。2回以上、一側で検査を行い、その再現性を確認する。続いて他側で検査をする。被験者の年齢を考慮する(65歳以上)。

### B. 感覚・自律神経・運動障害の検討の実際について

#### 3-1) について：

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

#### 3-2) について：

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

#### 3-3) について：

かかと歩きが困難ないし不可能であるかまたは足関節背屈筋力の低下の有無によって評価する。3-3-3a)の短趾伸筋(EDB)の評価は、写真を参考に判定してよい。

(2006年8月26日糖尿病性神経障害を考える会幹事会改訂)

## Ⅱ. 分担研究者による研究概要

## 分担研究者による研究概要（1）

【研究題目】糖尿病足病変の予防・早期介入のための簡便なスクリーニング法の検討  
～爪楊枝による痛覚低下検出の有用性～

分担研究者 安田 斎 滋賀医科大学医学部看護学科 教授

### 【目的】

糖尿病足病変の重要な原因である痛覚低下を早期かつ簡便に評価する方法を検討するために、爪楊枝による痛覚低下検出方法を確立し、その有用性を明らかにする。

### 【方法】

滋賀医科大学附属病院の内分泌代謝内科に入院および外来に通院中の 20～80 歳の 2 型糖尿病患者 136 名を対象として、足底部の視診と、爪楊枝による痛覚検査、精度の高い検査機器である CASE-IV (Computer Aided Sensory Evaluator ver.4) および知覚測定器 (Pain Vision PS-2100™) を用いた検討を行った。糖尿病神経障害と紛らわしい神経障害を有する者や認知症などの意思伝達に支障がある者は除外した。患者の背景因子や検査データ、糖尿病合併症はカルテより転記し、感覚的自覚症状としてうずく痛み、灼熱痛、しびれ感、感覚鈍麻、乱刺痛の有無を患者に確認した。なお、爪楊枝による痛覚検査は、爪楊枝の中央で持ち、皮膚に軽く押し当てた時、持っている指が滑る程度で押す方法 (A) と爪楊枝を皮膚に押し当てた時に指は滑らさない方法 (B) の 2 つで痛覚閾値を半定量評価し、遠位から近位に向け拇趾背面、足首部、下腿中央部の 3 箇所を検査することで痛覚低下の程度を 7 段階で評価した。また、本研究における手技と糖尿病学会の方法に準拠する手技を比較検討した。

爪楊枝による痛覚検査の正常値を設定し、糖尿病患者と比較するために、糖尿病および脳血管、脊椎疾患のない 20～80 歳の本学職員および学生、一施設の職員 200 名に調査協力の承認を得て、爪楊枝による痛覚検査および知覚測定器による測定を行った。同時に爪楊枝による痛覚検査の信頼性と再現性の検討のために、研究者ともう一人の研究者が、同一健常者 41 名に対し、同じ手技と方法で爪楊枝痛覚検査を実施し信頼性の検討を行った。また、2 型糖尿病患者 39 名に 1 週間以内に 2 回同検査を研究者が行うことにより再現性の検討を行った。

【結果】今回検討した爪楊枝痛覚検査は高い級内相関係数（信頼性： $r=1.000$ ，再現性： $r=0.901$ ）を示し、高い信頼性と再現性が得られた。健常者の爪楊枝による痛覚検査の成績は、スコア 0（正常）97%、スコア 1（軽度の痛覚低下）3%で、加齢によって痛覚が低下する者の頻度は増加した。一方、糖尿病患者では、スコア 1 が 27%認められ健常者に比べ痛覚低下を示す頻度は高く（ $p<0.001$ ）、知覚測定器による触覚閾値も健常者より糖尿病患者の方が高かった。また、疼痛などの自覚症状は、痛覚スコアが上がると頻度が増加した。さらに、痛覚スコアは、糖尿病性神経障害の病期が進むに従って上昇したが、従来の方法では、病期との関係が今回の方法に比べて明瞭ではなかった。一方、年齢と性で補正して（共分散分析）、糖尿病患者の痛覚スコア別に CASE-IV の検

査値の平均値を比較すると、痛覚と同じ小径神経機能である冷覚閾値において、痛覚スコアの群間に有意差を認め、痛覚スコアと冷覚閾値の関連が示唆された。これは、痛覚スコアが同じ小径神経線維機能である冷覚機能を反映していると考えられた。さらに、本研究の爪楊枝痛覚検査の有用性を、CASE-IVの冷覚閾値を対象とした診断率（感度/特異度）として解析した。本研究による痛覚検査では、感度 69%、特異度 75%、AUC0.7 で、従来の検査法では、感度 34%、特異度 76%、AUC0.6 であり、ROC 曲線は本研究の検査法の方が良好な曲線を描いた。

#### 【考察】

爪楊枝による痛覚検査は、信頼性と再現性が高いことが明らかとなった。健常者の痛覚検査でのスコア 1 を示した少数の者は加齢による痛覚低下と考えられ、スコア 1 は概ね痛覚低下を示すと考えられた。健常者に比べ糖尿病患者の方が痛覚低下を示すスコア 1 の頻度は高く、神経障害の病期が進展するとスコア値が上昇するとともに全ての感覚閾値も上昇することから、痛覚検査によるスコアリングは有用であることが示唆される。特に、痛覚スコアは冷覚閾値との相関性が高く、冷覚閾値を指標とした小径線維機能の診断能を、従来の痛覚検査と比較検討した ROC 曲線による解析でも、本研究の痛覚検査の方が良好な曲線を示したことから、痛覚低下を検出するスクリーニングとして有用であることが示唆された。

#### 【結論】

本研究の爪楊枝による痛覚検査の信頼性と再現性は高く、痛覚スコア値は自覚症状、神経障害の病期、検査機器で測定した感覚神経閾値と高い相関を示し、特に冷覚閾値との相関性が高いことから、本研究の痛覚検査の有用性が示唆される。また、本研究の痛覚検査でスコア 1 以上を示せば痛覚低下の可能性が大であり、患者教育が必要であると考える。

#### 【論文】

1. Maeda K, Katayama Y, Sugimoto T, Somura M, Kajino Y, Ogasawara K, Yasuda H : Activated microglia in the subthalamic nucleus in hyperglycemic hemibalism: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (in press)
2. 安田斎:糖尿病性ニューロパチーの病態と治療. *臨床神経学* 49:2009,149-157,2009.
3. 安田斎:糖尿病がひきおこす細小血管症②糖尿病神経障害. *からだの科学* 261: 82-86,2009.
4. 安田斎:糖尿病性神経障害の新しい展開:糖尿病性神経障害の診断と病態把握の進歩. *Diabetes Frontier*20:34-39,2009.
5. 安田斎:わが国の糖尿病の現況と変遷:糖尿病性神経障害. *Diabetes Frontier* 20:435-440, 2009
6. 安田斎:糖尿病の療養指導 2009. 糖尿病療養指導に必要な知識 1 神経障害、日本糖尿病学会編、診断と治療社、東京、2009, pp20-24



## 分担研究者による研究概要（2）

【研究題目】糖尿病合神経障害の臨床病期分類調査に関する分担研究

分担研究者 佐々木 秀行 和歌山県立医科大学内科学第一講座 准教授

### 「分担研究の実際」

昨年度に引き続き、糖尿病多発神経障害の臨床病期分類の確立と病期に基づいた治療ガイドラインの作成に向けて、経過観察症例の新規導入と2年目の自・他覚症状の収集および検査を実施した。新規導入はおよそ10例、2年目のデータ収集はおよそ60例であった。平成21年度は皮膚生検を実施できなかったが、今後、実施する予定である。

### 「神経障害（合併症一般を含む）に関する研究成果」

当科では課題研究のほかにも、糖尿病神経障害をはじめとする慢性合併症の臨床研究を行っている。平成21年度の主な研究成績は下記のとおりである。

#### ①糖尿病神経障害に関する研究

- ・痒痒感と糖尿病多発神経障害の関連性に関する研究

大規模なアンケート調査および詳細な神経機能検査による研究により、原因があきらかでない体幹部痒痒感が糖尿病多発神経障害の自覚症状であり、とくに交感神経障害との関連性が強いことを報告した（原著2）。

- ・糖尿病多発神経障害によると考えられる自覚症状の経年変化に関する研究

ほぼ2年間隔で実施した2回のアンケート調査により、自覚症状の経年変化とそれに影響する臨床因子を検討し、症状の消失/出現頻度は下肢しびれ感で3割程度、下肢痛みで5割程度であることを発表した。症状変化に関連する臨床因子は見つからなかった（学会発表4）。

#### ②糖尿病腎症に関する研究

- ・長期間経過観察した症例において、初診時の尿蛋白およびeGFRとその後の経過を比較検討したところ、eGFRのみが低下(<60ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満)していた症例の腎機能の悪化は軽度であり、尿蛋白とeGFR低下の併存例では末期腎不全および脳血管障害の発症率が高くなることを発表した（学会発表5）。

#### ③糖尿病と大血管症に関する研究

- ・糖尿病患者の早期動脈硬化指標（動脈壁スティッフネス）に関する研究

比較的最近に開発された心臓足首血管指数（CAVI）を多数の糖尿病患者で測定し、その臨床的有用性を検討した。PWVや頸動脈内膜中膜複合体の厚さでは健常人と差異を認めない発症早期の糖尿病患者においても上昇していること、高血糖のために入院した患者のCAVIが血糖コントロール後に有意に改善することを発表した（学会発表1, 2, 6）。

- ・SUM04の遺伝子多型と冠動脈疾患の関連性についての研究

Small ubiquitin-like modifier 4 (SUMO4) のミスセンス多型が、日本人 2 型糖尿病において冠動脈疾患の発症と関連していることを報告した (原書 1)。

【論文および学会発表】

論文

1. Shimada T, Furukawa H, Furuta H, Yasuda K, Matsuno S, Kusuyama A, Doi A, Nishi M, Sasaki H, Sanke T, Nanjo K : SUMO4Met55Val polymorphism is associated with coronary heart disease in Japanese type 2 diabetes individuals. *Diabetes Res Clin Pract* 85(1):85-89, 2009
2. Yamaoka H, Sasaki H, Yamasaki H, Ogawa K, Ohta T, Furuta H, Nishi M, Nanjo K. : Truncal pruritus of unknown origin may be a symptom of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 33:150-155. 2010
4. 太田敬之、巽 邦浩、中谷宗幹、高木伴幸、松野正平、川嶋弘道、中川貴之、下村裕子、中野好夫、若崎久生、古田浩人、中尾大成、西 理宏、佐々木秀行、南條輝志男：糖尿病ケトアシドーシスに黒色食道が併発した 1 型糖尿病の 2 例。 *糖尿病* 53:192-197, 2010
5. (著書) 山岡博之、佐々木秀行：糖尿病神経障害「5. 勃起障害」。 *糖尿病最新の治療* 2010-2012、南江堂、東京 p202-204, 2009
6. 佐々木秀行、山崎 浩：糖尿病性消化管運動異常の病態と対策。 *Diabetes Frontier、メディカルレビュー社、大阪* 20(1):p57-60, 2009
7. 山崎 浩、佐々木秀行：糖尿病性神経障害の遺伝素因。 *プラクティス* 26(1):p17-20, 2009
8. 佐々木秀行：末梢性多発神経障害の頻度。 *プラクティス* 26(2):p135-137, 2009
9. 佐々木秀行：糖尿病性多発神経障害の自覚症状-“両足裏・足趾のしびれ・疼痛”以外の症状について-。 *プラクティス* 26(3):p245-247, 2009
10. 佐々木秀行：特集 糖尿病多発神経障害の Up-to-date 糖尿病多発神経障害の臨床診断と病態 Up-to-data *糖尿病* 53: 79-81, 2010

学会発表

1. Ibata J, Sasaki H, Yamaoka H, Yamasaki H, Ohta T, Shimomura H, Nakano Y, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Nakao T, Nanjo K: Hyperglycemia accelerates arterial wall stiffness in early diabetes independently of high blood pressure or dyslipidemia, The ADA 69th Annual Meeting & Scientific Sessions. June 5 - 9, 2009, New Orleans, USA
2. Sasaki H, Ibata J, Shimomura H, Nakano Y, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Nakao T, Nanjo K : Increased arterial wall stiffness caused by hyperglycaemia is partially reversible in early diabetic patients. 45th Annual Meeting of EASD

September 30–October 2, 2009 Vienna, Austria

3. 佐々木秀行：教育講演「糖尿病性自律神経障害」。第 52 回日本糖尿病学会年次学術総会 2009 年 5 月 21 - 24 日 大阪市
4. 山崎 浩、寺尾圭子、山岡博之、太田敬之、小河健一、中野好夫、若崎久生、古田浩人、西 理宏、中尾大成、佐々木秀行、南條輝志男：糖尿病患者における神経症状の経年変化に影響する臨床的因子。第 52 回日本糖尿病学会年次学術総会 2009 年 5 月 21 - 24 日 大阪市
5. 太田敬之、佐々木秀行、岸本あかね、山岡博之、井畑淳子、下村裕子、中野好夫、若崎久生、古田浩人、西 理宏、南條輝志男：ワークショップ：糖尿病腎症の進展予測における eGFR の意義—MDRD 簡易式と日本人 GFR 推算式の差異を含めて—。第 24 回日本糖尿病合併症学会 2009 年 10 月 9 - 10 日 岡山市
6. 井畑淳子、寺尾圭子、中野好夫、若崎久生、古田浩人、西 理宏、中尾大成、英 肇、佐々木秀行、南條輝志男：ワークショップ：糖尿病患者における心臓血管足首指数 (CAVI) の有用性。第 24 回日本糖尿病合併症学会 2009 年 10 月 9 - 10 日 岡山市
7. 佐々木秀行：シンポジウム「慢性合併症の臨床 (神経障害)」「糖尿病神経障害の分類と治療」、第 44 回糖尿病学の進歩 2010 年 3 月 5, 6 日 大阪市

### 分担研究者による研究概要（3）

【研究題目】糖尿病合神経障害の臨床病期分類調査および長期経過観察による予後の研究  
分担研究者 佐藤 譲 岩手医科大学医学部内科学糖尿病代謝内科 教授

#### 【分担研究の実際】

##### 1. 糖尿病性神経障害患者の登録と症例の追跡

糖尿病多発神経障害の臨床病期分類に必要な当科の追跡症例を20例以上集積してフォローアップしている。

##### 2. 神経障害（合併症一般）に関する研究成果

1) アルドース還元酵素阻害エパルレストアットの心血管イベント発症に及ぼす長期予後調査（継続調査中）

高血糖下のポリオール代謝の亢進は糖尿病性神経障害のみならず動脈硬化も促進することが示唆されており、アルドース還元酵素阻害薬（ARI）が動脈硬化性疾患を抑制する可能性がある。ARIのエパルレストアットは世界中で日本でのみ糖尿病神経障害の治療薬として15年以上使用されている。本研究では、ARIの心血管イベント発症抑制効果を後ろ向きに観察するために、昨年引き続き、エパルレストアット5年以上（平均8.6年）の長期服用者と性・年齢・糖尿病罹病期間などを一致させた対照群を対象に、心血管イベントの発症率と調査した。エパルレストアット長期服用者（N = 111）と非服用者（N = 269）の虚血性心疾患の発症率（1000人・年当り）はそれぞれ3.5と5.9であり、ARI服用者での虚血性心疾患の発症率が低いことが示唆された。脳卒中の発症率には差がなかった（それぞれ9.0 vs. 8.7）。

2) 糖尿病神経障害性疼痛に及ぼすプレガバリンの効果と安全性に関する多施設共同研究—14週間の無作為化・二重盲検・比較試験

中枢神経のCaチャンネル（ $\alpha_2\delta$ ）に親和性のあるプレガバリンは鎮痛作用、抗不安作用、抗痙攣作用を有する。本研究では糖尿病神経障害に伴う疼痛に対するプレガバリンの効果を検討するために、多施設共同研究を行った。日本全国62の病院・診療所に通院中で、糖尿病神経障害性疼痛を有する314人の2型糖尿病患者を対象に、無作為に偽薬（N = 135）、プレガバリン300 mg/日（N = 134）、またはプレガバリン600 mg/日（N = 45）群に割り付け、14週間投与した。

プレガバリン投与群（300 mg および 600 mg）では1週間後には疼痛や睡眠障害は有意に軽快した。50%以上疼痛が軽快した改善率は、偽薬の21.5%に対して、プレガバリン300 mg群で29.1%、600 mg群で35.6%であり、その効果は治験終了時まで持続した。重大な副作用はなかった。日本人を対象とした有痛性糖尿病神経障害に対してもプレガバリンは有効であった。