

【論文および学会発表】

論文

1. Inoue H, Yamauchi K, Kobayashi H, Shikanai T, Nakamura Y, Satoh J, Kohno N, Mishima M, Sasaki H, Hildebrandt J: A new breath-holding test may noninvasively reveal early lung abnormalities caused by smoking and/or obesity. *Chest* 136:545-553, 2009
2. Chen C, Takahashi K, Yoshida A, Takizawa Y, Lee Y, Nakui M, Doi H, Takebayashi Y, Fukumoto M, Yamada T, Katagiri H, Oka Y, Satoh J: Characterization of a novel murine preadipocyte line, AP-18, isolated from subcutaneous tissue: Analysis of adipocyte-related gene expressions. *Cell Biology International* 34: 293-299, 2010.
3. Takahashi T, Takahashi K, Yamashina M, Maesawa C, Kajiwara T, Taneich H, Takebe N, Kaneko Y, Masuda T, Satoh J: Association of the TNF- α -C-857T polymorphism with resistance to the cholesterol-lowering effect of HMG-CoA reductase inhibitors in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 33 : 463-466, 2010
4. 高橋和眞.【薬物療法の「常識」はいまも常識?】 1型糖尿病に塩酸ピオグリタゾン投与. *糖尿病診療マスター*. 2009;7:9-11.
5. 花岡一雄、小川節郎、堀田 饒、佐藤 譲、菊地臣一、棚橋紀夫、住谷昌彦：わが国における神経障害性疼痛治療の現状と今後の展望—専門家によるコンセンサス会議からの提言—、*ペインクリニック* 30(10): 1395-1408, 2009.
6. 種市春仁、佐藤 譲：糖尿病：血糖コントロールと治療薬、*Medicament News* 1994: 12-13, 2009.

学会発表

1. 武部典子、長澤 幹、高橋 徹、本間博之、柿野聡美、山科光弘、石井基嗣、藤原史門、梶原 隆、種市春仁、高橋和眞、佐藤 譲：2型糖尿病患者における高感度CRPとその危険因子の解析、第52回日本糖尿病学会年次学術集会、2009.5、大阪.
2. Nagasawa K, Kaneko Y, Taneichi H, Masaya M, Takahashi T, Kakino S, Honma H, Yamashina M, Ishii M, Fujiwara F, Kajiwara T, Takebe N, Takahashi K, Satoh J: Independent relationship between decrease of liver triglyceride content and increase of plasma adiponectin levels after pioglitazone treatment in patients with type 2 diabetes, the 49th Annual Meeting of the European Association of Study for Diabetes, 2009, Wien, Austria.
3. Takahashi T, Satoh J: Expressions of phagocyte surface receptors for apoptotic cells in the bone marrow-derived dendritic cells from NOD mice, the 49th Annual Meeting of the European Association of Study for Diabetes (EASD), 2009, Wien, Austria.

分担研究者による研究概要（４）

【研究題目】糖尿病性心自律神経障害に関する研究

分担研究者 麻生好正 獨協医科大学越谷病院内科 教授

【研究の経過および今後の展望】

糖尿病性多発神経障害の病期分類のためのプロスペクティブ・スタディに関して、分担研究施設において 30 例の症例登録を達成した。今後、確実に症例をフォローアップし、症例の追跡率を高めていきたい。

また、分担施設として独自に糖尿病性多発神経障害の病期分類と心自律神経障害との関連を検討している。方法としては、心電図にて記録された 5 分間の連続した R-R 間隔をサンプリングして、高速フーリエ変換により心拍変動パワースペクトル(PSA)を解析している。PSA により、low frequency power (LF; 交感・副交感神経両活性)、high frequency power (HF; 副交感神経活性)、LF/HF 比(交感・副交感神経バランス)を算出し、それぞれ心自律神経活性の指標として用いている。現在、この定量的心自律神経機能検査と本研究により定義された糖尿病性多発神経障害の病期分類の重症度との相関関係などを検討している。

糖尿病性神経障害の重症度を反映するバイオマーカーの探索している。すでに、いくつか有望なバイオマーカーが得られ、断面的および横断的研究により、その特異度・信頼度などを検討している。

さらに、糖尿病性起立性低血圧患者における凝固・線溶能との関連について、現在、論文作成中にある。

【論文および学会発表】

論文

1. Yamamoto -Suganuma R, Aso Y: Relationship between post-occlusive forearm skin reactive hyperemia and diabetic angiopathy in patients with type 2 diabetes - a novel index for detecting micro- and macrovascular dysfunction using laser Doppler flowmetry-. Diabet Med 26:83-88, 2009.
2. 麻生好正. 糖尿病性心血管自律神経障害の病態生理と対策. Diabetes Frontier 20:61-67, 2009

学会発表

Terasawa Y, Aso Y, Wakabayashi S, Naruse R, Hara K, Suetsugu M, Takebayashi K, Inukai T: Plasma von Willebrand factor (vWF) is a biomarker of cardiac sympathetic neuropathy evaluated by power spectral analysis of heart rate variation (HRV) in patients with type 2 diabetes. American Diabetes Association's 70th Scientific Sessions, Orlando, FL, USA, June 25-29, 2010

分担研究者による研究概要（5）

【研究題目】糖尿病多発神経障害の病態と病期分類に関する研究

分担研究者 出口尚寿 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 神経内科 助教

【研究テーマと経過】

1. 糖尿病多発神経障害の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
分担研究者施設では本年度新たに 22 症例（合計 55 症例）を登録し、初年度登録した 33 症例については 2 年目のデータを取得した。また 35 症例については神経伝導検査を実施し、経年的な follow が行える体制を整えた。また、インフォームドコンセントを行った 25 症例について、腓腹部皮膚生検（直径 3mm）を施行し、分担研究者杉本一博（弘前大学大学院医学研究科臨床検査医学）、主任研究者八木橋らと共同で表皮内神経密度（IENFD）の検討を行った。現在、各症例の IENFD と臨床病期との相関を解析中であるが、次年度中さらに 20 症例ほどの追加を目標にしている。なお、分担研究者らは本年度末、杉本のもとで PGP9.5 免疫染色手法と共焦点レーザー顕微鏡による皮膚生検組織の観察手技についての研修を行い、分担研究者施設でも IENFD の検討が行える環境が整いつつある。
2. 糖尿病多発神経障害進展と筋萎縮および躯幹神経障害との関連について
提唱された病期分類では運動障害は神経障害の進行期に位置づけられているが、注意深く観察すると、短趾伸筋や足趾間筋などは早期から萎縮している例も少なくない。この点に着目し、分担研究者施設では糖尿病患者の下肢筋肉状態を観察し、臨床病期進展との関連、神経伝導検査所見との関連を検討している。また、分担研究者施設では、急激な血糖コントロール後に激しい疼痛を伴う臀部大腿筋萎縮を発症した 5 症例をまとめ、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会にて報告した。さらに分担研究施設では躯幹神経障害自験 6 症例をまとめ、第 47 回日本糖尿病学会九州地方会で報告した。今後もこのような神経障害の特殊病型について症例の蓄積と検討を加えていく予定である。
3. 糖尿病多発神経障害の症候と血清 VEGF との関連について
糖尿病網膜症発症進展の key cytokine である VEGF（血管内皮増殖因子）の、糖尿病多発神経障害への関与について、糖尿病患者 220 例について検討を行った。痛み・しびれなどの症候が強い病期において血清 VEGF は有意に高値を示し、感覚鈍麻・運動障害に至る進行期では血清 VEGF は有意に低値であった。分担研究者らは、神経の変性・脱落と再生が活発に行われる病期では VEGF が神経保護的に作用し、神経機能が廃疾する病期では VEGF の生物活性も低下している可能性があるとし、Diabetic Medicine 誌に報告した。

4. 糖尿病性舞踏病

分担研究者施設では、きわめて稀な糖尿病中枢神経合併症である糖尿病性舞踏病を過去3症例経験している。その臨床的特徴を第52回日本糖尿病学会年次学術集会で発表し、本症に特徴的な頭部MRI所見(T1強調画像での高信号病変)を呈さなかったきわめて貴重な症例を、MRI画像変化として捕捉できない軽症例として学会誌「糖尿病」に報告した。

【論文および学会発表】

論文

1. Deguchi T, Hashiguchi T, Horinouchi S, Uto T, Oku H, Kimura K, Makisumi K, Arimura K. Serum VEGF increases in diabetic polyneuropathy, particularly in the neurologically active symptomatic stage. *Diabet. Med* 26: 247-252, 2009
2. 出口尚寿、有村公良. 糖尿病性神経障害と運動障害. *Diabetes Frontier* 20: 84-88, 2009
3. 堀之内秀治、有村愛子、鶴岡美穂、新名清成、堂地ゆかり、宇都正、出口尚寿、有村公良. 頭部MRIで異常所見を呈さなかった糖尿病性舞踏病の1例. *糖尿病* 52: 907-910, 2009
4. 有村公良、出口尚寿. 糖尿病と末梢神経障害. *日本内科学会雑誌* 98: 169-175, 2009

学会発表
1. 出口尚寿: 有痛性神経障害治療の原則と陽性症状の治療方針、第52回日本糖尿病学会年次学術集会 2009.5. 大阪

2. 出口尚寿、前田憲吾、堀之内秀治、宇都正、堂地ゆかり、有村愛子、奥寛子、片山由理、早瀬史子、真田充、川合寛道、安田齋、有村公良: 急激な血糖コントロール後に発症する糖尿病性筋萎縮症の検討、第52回日本糖尿病学会年次学術集会 2009.5. 大阪

3. 宇都正、鶴岡美穂、有村愛子、堂地ゆかり、稲留さおり、奥寛子、堀之内秀治、出口尚寿、有村公良: 糖尿病性舞踏病3症例における画像と症状経過の検討、第52回日本糖尿病学会年次学術集会 2009.5. 大阪

4. 有村愛子、堀之内秀治、堂地ゆかり、稲留さおり、新名清成、宇都正、奥寛子、出口尚寿、有村公良: 糖尿病性ケトアシドーシスを来した膵性糖尿病3例の臨床的検討、第52回日本糖尿病学会年次学術集会 2009.5. 大阪

5. 出口尚寿、宇都正、有村愛子、奥寛子、堂地ゆかり、堀之内秀治、有村公良: 糖尿病性脳幹神経障害6症例の臨床像、第47回日本糖尿病学会九州地方会、2009.10. 北九州市

6. 堂地ゆかり、堀之内秀治、新名清成、出口尚寿、有村公良: 糖尿病性壊疽にうつ、胸腹水貯留、MRSA敗血症を合併し、治療に難渋した1例、第47回日本糖尿病学会九州地方会、2009.10. 北九州市

分担研究者による研究概要（6）

【研究題目】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

分担研究者 中村 二郎 名古屋大学大学院医学研究科 准教授

【研究内容とその経過】

糖尿病性神経障害の成因として、神経栄養血管における細小血管障害による血流障害が重要であると考えられている。血管および血流障害の成因の根幹をなすのが血管内皮細胞の機能障害であり、内皮細胞機能障害は大血管障害のみならず細小血管障害においても重要な役割を担っていると考えられている。

血管内皮前駆細胞は末梢血中にも存在し、内皮細胞障害の修復および虚血組織における血管新生に重要な役割を果たしている。我々は、糖尿病ラットにおける神経機能障害が血管内皮前駆細胞移植による血管新生療法により改善されることを明らかにしてきたが、血管内皮前駆細胞を用いた新たな治療ストラテジーの臨床応用に向けては、糖尿病患者の血管内皮前駆細胞機能とそれに影響を及ぼすと考えられる液性因子、さらには糖尿病性合併症との関連を明らかにすることが必要であり、以下の検討を行う。

外来通院中の糖尿病患者から血液および尿を採取し、以下の項目を測定する。1) 血管内皮前駆細胞数（フローサイトメトリー法）、2) 血管内皮前駆細胞の遊走能（Transwell 法）、3) アディポサイトカイン(adiponectin、resistin、leptin)、炎症性サイトカイン(IL-1、IL-6、IL-8)、bFGF、HGF、VEGF、insulin、C-peptide、4) 接着因子(ICAM-1、VCAM-1 等)、5) 酸化ストレスマーカー(8-OHdG、8-isoproten 等)、6) HbA1c。

また、糖尿病性合併症について以下の項目を前向きに評価する。1) 動脈硬化症（脈波伝導速度、頸動脈エコー）、2) 糖尿病性神経障害（振動覚閾値、アキレス腱反射、末梢神経伝導速度）、3) 糖尿病性腎症（血清 BUN/Cr、尿中アルブミン、eGFR）、4) 糖尿病網膜症（眼底検査）。

糖尿病患者における血管内皮前駆細胞数および機能についてのこれまでの検討では、糖尿病患者の血糖値が血管内皮前駆細胞数と逆相関することが明らかとなった。また、血管内皮前駆細胞数は年齢と逆相関していた。血管内皮前駆細胞機能については、コロニー形成数および遊走能を検討したところ、血糖コントロールの悪い糖尿病患者では、コロニー形成能および遊走能が低下しており、血糖値が血管内皮前駆細胞数のみならず、機能にも大きく影響していることが明らかとなった。現在、糖尿病性合併症と血管内皮前駆細胞数および機能との関連について検討中である。

【論文と学会発表】

論文

1. Tsukahara T, Nakashima E, Watarai A, Hamada Y, Naruse K, Kamiya H, Nakamura N, Kato N, Hamajima N, Sekido Y, Niwa T, Tomita M, Oiso Y and Nakamura J. Polymorphism in resistin promoter region at -420 determines the serum resistin levels and may be a risk marker of stroke in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 84: 179-186, 2009
 2. Nakamura N, Naruse K, Matsuki T, Hamada Y, Nakashima E, Kamiya H, Matsubara T, Enomoto A, Takahashi M, Oiso Y, Nakamura J Adiponectin promotes migration activities of endothelial progenitor cells via Cdc42/Rac1. *FEBS Letters* 583: 2457-2463, 2009
 3. Takeuchi F, Serizawa, M, Yamamoto K, Fujisawa T, Nakashima E, Ohnaka K, Ikegami H, Sugiyama T, Katsuya T, Miyagishi M, Nakashima N, Nawata H, Nakamura J, Kono S, Takayanagi R and Kato N Confirmation of multiple risk loci and genetic impacts by genome-wide association study of Type 2 Diabetes in the Japanese Population *Diabetes* 58: 1690-1699, 2009
 3. 神谷英紀、中村二郎. 糖尿病性神経障害(遠位対称性神経障害) Glossary of Topics 生活習慣病キーワード. 循環器疾患をめぐる最近の話題-最新の心筋細胞研究とエビデンスを中心に-. メディカル・ビューポイント vol.30 no.4、p.6、2009.4
 4. 中村二郎. 糖尿病性神経障害-診断と治療の進歩. 特集 糖尿病診療の最近の進歩. 日本医師会雑誌 vol.138 no.1 pp.63-68、2009.4
 5. 中村二郎、堀田饒. 糖尿病患者の死因と平均寿命. 特集わが国の糖尿病の現況と変遷(1989-2009年). *Diabetes Frontier* vol.20 no.4 pp.406-409、2009.8
 6. 中村二郎. 糖尿病性神経障害に対する治療薬. 糖尿病合併症に対する治療薬とその使い方. 特集 経口糖尿病治療薬のすべて. 総合臨床 vol.58 no.12 pp.2489-2494、2009.12
 7. 柴田大河、中村二郎. ソルビトール. 広範囲血液・尿化学検査 免疫学的検査-その数値をどう読むか-[第7版](1). III生化学的検査[1] E.糖質・糖代謝関係. 日本臨床 67 巻増刊号 8 pp.727-729、2009.12
 8. 中村二郎. 糖尿病性神経障害に対する治療薬. 糖尿病合併症に対する治療薬とその使い方. 総合臨床 vol.58 no.12、pp.2489-2494、2009
- 著書
1. 中村二郎. 慢性合併症. 糖質代謝異常. 代謝・栄養疾患. 内科学書 vol.5 内分泌疾患 代謝・栄養疾患(小川聡 編)、pp284-289、2009
 2. 中村二郎. 危険因子からみた糖尿病性合併症の予知・予防セミナー3 糖尿病性合併症の予防と重篤化を未然に防ぐ. 糖尿病 UP・DATE 賢島セミナー 対糖尿病戦略のイノベーション-予知・予防から治療へ-(堀田饒、清野裕、門脇孝、柏木厚典、中村二郎 編) 時事通信社 pp.186-199、2009.6
 3. 中村二郎. 神経障害. 第43回 糖尿病学の進歩. レクチャー3 合併症の分子基盤

糖尿病学の進歩 2009 (日本糖尿病学会 編)、pp.97-101、2009 1

4. 中村二郎、柴田大河. 糖尿病筋萎縮症. X 糖尿病神経障害. 糖尿病 最新の治療 2010-2012 (河盛隆造、岩本安彦 編)、pp.197-198、2009

学会発表

1. Nakashima E, Watarai A, Tsukahara T, Matsuki T, Naruse K, Kamiya H, Kobayashi Y, Shibata T, Oiso Y, Nakamura J. *RAGE* polymorphism and serum sRAGE levels are associated with diabetic neuropathy in Japanese type 2 diabetic patients.

45th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, WIEN, Austria, 2009.9.29-10.2

2. Kondo M, Kamiya H, Shibata T, Naruse K, Himeno T, Suzuki J, Kato J, Kobayashi Y, Watarai A, Hamada Y, Nakashima E, Oiso Y, Nakamura J. The functions of bone marrow-derived mononuclear cells and their therapeutic efficacy on diabetic polyneuropathy are affected by their age. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, WIEN, Austria, 2009.9.29-10.2

3. 中村二郎. レクチャー神経障害. 第 44 回日本糖尿病学の進歩. 大阪, 2010.3.5-6

4. 中村二郎. シンポジウム. 糖尿病神経障害への再生医療応用の課題. 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪. 2009.5.21-24

5. 成瀬桂子、中村二郎. シンポジウム. 糖尿病性神経障害に対する前駆細胞/幹細胞を用いた細胞治療. 第 24 回日本糖尿病合併症学会. 岡山, 2009.10.9-10

6. 鈴木淳也、太田貴美子、神谷英紀、柴田大河、戸崎貴博、中村信久、姫野龍仁、近藤正樹、松木孝、堀田洋、中島英太郎、成瀬桂子、長崎弘、大磯ユタカ、中村二郎、濱田洋司
パルミチン酸による Schwann 細胞の apoptosis 誘導機序の検討. 第 24 回日本糖尿病合併症学会. 岡山, 2009.10.9-10

7. 成瀬桂子、小林泰子、中村信久、松木孝、濱田洋司、中島英太郎、神谷英紀、大磯ユタカ、松原達昭、中村二郎. 第 24 回日本糖尿病合併症学会. 岡山, 2009.10.9-10

8. 松木孝、中村信久、中島英太郎、成瀬桂子、神谷英紀、柴田大河、近藤正樹、鈴木淳也、姫野龍仁、濱田洋司、大磯ユタカ、中村二郎. 2 型糖尿病患者において末梢血単核球のアルドース還元酵素遺伝子発現量は頸動脈病変と相関する. レジスチンによる単球接着能の亢進とそのメカニズムに関する研究. 第 24 回日本糖尿病合併症学会. 岡山, 2009.10.9-10

9. 近藤正樹、神谷英紀、柴田大河、成瀬桂子、姫野龍仁、戸崎貴博、中村信久、松木孝、鈴木淳也、中島英太郎、濱田洋司、大磯ユタカ、中村二郎. 糖尿病性末梢神経障害に対する骨髄単球移植治療の効果・ドナーラットの性状相違による治療効果への影響. 第 24 回日本糖尿病合併症学会. 岡山, 2009.10.9-10

分担研究者による研究概要 (7)

【研究題目】 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

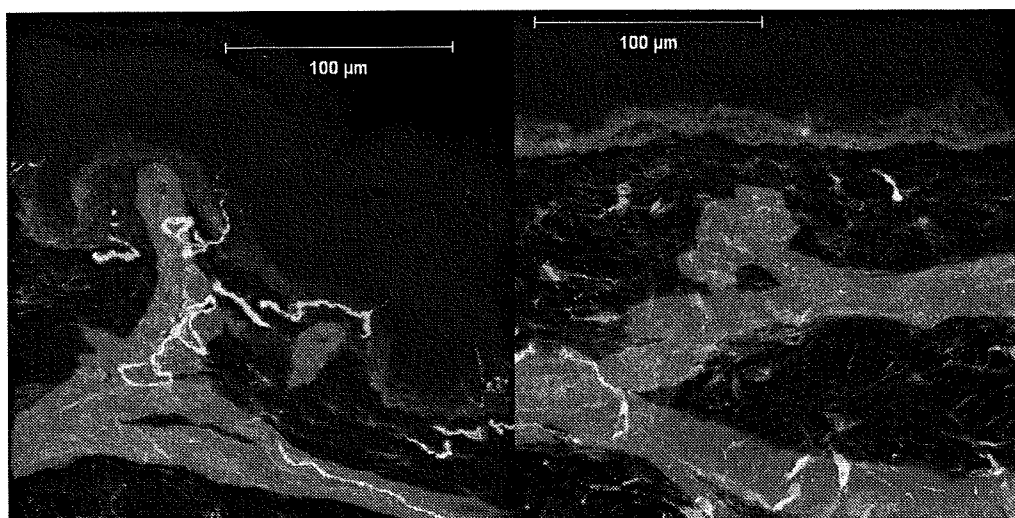
分担研究者 杉本 一博 弘前大学大学院医学研究科 准教授

【研究経過】

現在まで、鹿児島大学から26例（男性18例、女性8例）、青森県立中央病院から15例（男性12例、女性3例）の皮膚検体（合計41例；男性30例、女性11例）を受け付け、そのうち鹿児島大学の23症例（男性15例、女性8例）と青森県立中央病院10症例（男性7例、女性3例）の表皮内神経線維密度（IENFD）の解析が終了している（合計33例；男性22例、女性11例）。

IENFD解析は、60 μ m厚の凍結皮膚切片を作製し、神経線維同定のための汎神経マーカーPGP9.5と表皮および血管基底膜同定のためのIV型コラーゲンに対する一次抗体を用いて二重蛍光免疫染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡から得られた三次元化処理画像（30 μ m厚）を用いて既報の方法（Journal of the Neurological Sciences 242（2006）15 - 21）に準じて行った。すべての解析は、患者の年齢や糖尿病歴などの臨床背景について盲検的に行い、その結果は主任研究者である八木橋操六教授に報告済みである。

以下に代表的な共焦点レーザー顕微鏡画像を示す（左図は神経障害の軽症症例と推定され、表皮内に多くのPGP9.5陽性神経線維を認める（矢印）。一方、右図は進行した神経障害例と推定され、表皮内には明らかなPGP9.5陽性神経線維を認めない。）。



【論文および学会発表】

1. 杉本一博. 糖尿病性神経障害の成因に関する基礎的研究：インスリン作用異常の役割. 弘前医学 61（3）：65-68、2010
2. 杉本一博. 糖尿病多発神経障害研究の展開 Up-to-date. 糖尿病 53（2）：86-89、2010

3. 杉本一博. 第14回弘前大学医学部学術賞受賞記念講演-学術特別賞「糖尿病性神経障害の成因に関する基礎的研究：インスリン作用異常の役割」. 第147回弘前医学会例会、弘前大学医学部コミュニケーションセンター、平成22年1月29日
4. 杉本一博、八木橋操六、馬場正之、保嶋実. 長期間の少量インスリン投与が非糖尿病ウイスターラットの末梢神経機能に与える影響. 第24回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会、ホテルコスモスクエア国際交流センター、大阪、平成22年1月23日
5. 杉本一博、保嶋実：シンポジウム「医学教育における臨床検査医学の重要性とその貢献」弘前大学医学部医学科における臨床検査医学教育の現状と課題. 第33回日本臨床検査医学会東北支部例会、フォレスト仙台、平成21年11月14日
6. Sugimoto K, Baba M, Yasujima M. Angiotensin II type-1 receptor blocker olmesartan increases neuronal expression of angiotensin II receptors in dorsal root ganglia and ameliorates diabetic peripheral neuropathy in Zucker diabetic fatty rats. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Vienna, Austria. September 30-October 2, 2009
7. 杉本一博、小島佳也、保嶋実. ピオグリタゾン は 2 型糖尿病 ZDF ラットモデルの痛覚異常を改善する. 第 56 回日本臨床検査医学会学術集会、札幌コンベンションセンター、平成21年8月28日
8. Sugimoto K, Yasujima M. Effects of Treatment with Angiotensin II Type-1 Receptor Blocker on Peripheral Nerve Dysfunction in Zucker Diabetic Fatty Rats. 69th Scientific sessions of the American Diabetes Association, New Orlenans, USA, June 5-9, 2009
9. 杉本一博、保嶋実：アンジオテンシン III 型受容体拮抗薬オルメサルタンの 2 型糖尿病 ZDF ラット末梢神経障害に対する投与効果. 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集、大阪国際会議場、平成 21 年 5 月 22 日
10. 杉本一博. 日常診療における HbA1c の活用法と注意点について. アークレイ臨床検査セミナー2009 仙台、国際ホテル、仙台、平成 21 年 4 月 25 日

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
①八木橋操六	糖尿病多発神経障害の uptodate 糖尿病神経障害の病因と病態Up-to-date	糖尿病	53	76-78	2010
②八木橋操六	糖尿病診療の新時代 分かってきた合併症の病態とこれからの治療 神経障害を見逃さない 診療法	内科	105	80-85	2010
③八木橋操六 ほか	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 病期分類作成の試みと前向き調査初年度における実態	末梢神経	20	159-161	2009
④安田 斎	糖尿病性ニューロパチーの病態と治療	臨床神経	49	149-157	2009
⑤安田 斎	わが国の糖尿病の現況と変遷 (1989~2009 年) 糖尿病性 神経障害	Diabetes Frontier	20	435-440	2009
⑥佐々木秀行	糖尿病多発神経障害の臨床診断・診療の実態Uptodate	糖尿病	53	79-81	2010
⑦Yamaoka H, Sasaki H, Najo K, et al	Truncal pruritus of unknown origin may be a symptom of diabetic polyneuropathy	Diabetes Care	33	150-155	2010
⑧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	20	57-60	2009
⑨Deguchi T, K, Arimura K, et al.	Serum VEGF increases in diabetic polyneuropathy, particularly in the neurologically active symptomatic stage	Diabetic Medicine	26	247-252	2009
⑩出口尚寿, 有村公良	糖尿病性神経障害と運動障害	Diabetes Frontier	20	84-88	2009
⑪堀之内秀 治、出口尚寿、 有村公良ほか	頭部MRI で異常所見を呈さなかった糖尿病性舞踏病の1 例	糖尿病	52	907-910	2009
⑫ Yamamoto- Suganuma R, Aso Y	Relationship between post-occlusive forearm skin reactive hyperemia and vascular disease in patients with type 2 diabetes- a novel index for detecting micro- and macrovascular dysfunction using laser Doppler flowmetry	Diabetic Medicine	26	83-88	2009
⑬麻生好 正	糖尿病性心血管自律神経障害の病態生理と対策	Diabetes Frontier	20	61-67	2009

⑭ Nakamura N, Naruse K, Nakanura J et al.	Adiponectin promotes migration activities of endothelial progenitor cells via Cdc432/Rac1	FEBS Letters	583	2457-2463	2009
⑮ Takeuchi F, Serizawa M, Nakanura J. et al.	Confirmation of multiple risk loci and genetic impacts by a genome-wide association study of type 2 diabetes in the Japanese population	Diabetes	58	1690-1699	2009
⑯ Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S	Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy	Current Pharm Design	14	953-961	2008

IV. 研究成果の刊行物・別冊

糖尿病多発神経障害の Up-to-date

1. 糖尿病神経障害の病因と病態 Up-to-date

八木橋操六

[糖尿病 53(2) : 76~78, 2010]

1. はじめに

最近になり、末梢神経障害も耐糖能異常 (IGT) の段階から起きていることが明らかになりつつある。すなわち、早期の段階から糖尿病神経障害の発症に食後過血糖のみならず、高血圧、脂質異常、喫煙など多くの因子が寄与している。糖尿病神経障害が患者の QOL を損ない、生命予後を大きく短縮させる事実を考えると、神経障害を積極的に捉え、関与する因子への適切な対処が不可欠である。本稿では、糖尿病神経障害の病因、病態についての最近の考え方について述べてみたい。

2. 糖尿病神経障害の多様性と病型分類

糖尿病患者でみられる末梢神経障害には、全身に起こるびまん性神経障害、体幹あるいは四肢の一部に起こる局所性神経障害がある。びまん性のものには四肢末端の感覚異常を主とする遠位対称性神経障害および内臓や血管、汗腺を支配する自律神経障害が含まれており、これを一般に糖尿病多発神経障害 (Polyneuropathy) と呼んでいる¹⁾。局所性のものは急に発症する運動障害が特徴であり、外眼筋麻痺や軀幹筋麻痺が代表的である。血栓形成による梗塞、血管炎などによる血管閉塞が原因となっており、自然に軽快するのも特徴である。これらに入らない特殊型として一過性の高血糖性 (あるいはケトアシドーシス性) のもの、治療後痛性神経障害などがある。また併発型としては、近位筋萎縮を特徴とする神経根・神経叢障害 (LSRPN) や四肢筋萎縮、感覚異常を示す慢性炎症性脱

髓性神経炎 (CIDP) などがあり、免疫機序の関与からステロイドや免疫療法の適応となる。絞扼性神経障害としての手根管症候群、肘部管症候群も頻度が高いが、糖尿病に特異的ではなく、併発型となる。これらの多くの病型は分類として整理されていないが、多発神経障害が最も多く、かつ糖尿病に特徴的である。

3. 多発神経障害の病因論の基本的考え方

病因論を考えるためには、末梢神経系の解剖学的特徴と生化学的特徴を理解することが重要である¹⁾。感覚神経として脊髄感覚神経節から軸索突起が末梢に長く分布する特徴がある。従って、長い軸索突起に向けて小さい細胞体からのエネルギーを用いた軸索輸送や、神経伝播が行われている。その過程に、エネルギー代謝に影響を与えるポリオール代謝亢進や、酸化ストレス発生、蛋白変性をもたらすグリケーション機構 (AGE/RAGE) が大きな影響を与えることになる。

一方、末梢神経の血管支配は疎であり、かつ自律調節ができないのが特徴である。従って神経支配血管の細小血管障害から神経内は容易に虚血に陥りやすい。また、末梢神経では、周辺組織からの圧迫、絞扼を受けやすい状態にある。長い軸索に添っての局所の影響、血行不全の影響が最末梢で最大の効果をもたらす末端性軸索変性、あるいは Dying back の末端性軸索変性をもたらすことになる。

1) ポリオール代謝の新しい考え方

ポリオール代謝は糖尿病神経障害の成因として古くから確立されているが、その内容は変遷を遂げている。古く浸透圧仮説から、現在では律速酵素であるアル

ドース還元酵素 (AR) 活性化による補酵素 NADPH 過剰消費が主要な要因となっている。NADPH 消費から還元型グルタチオン産生減少、NO 減少がもたらされ、細胞内酸化ストレス過剰が神経障害を導くという考えである¹⁾。実際、AR 過剰発現マウス (AR-Tg) では、対照マウスに比し高度な神経伝導速度遅延をもたらす。この場合、神経内ではソルビトール蓄積とともに Na, K-ATPase 低下、PKC 活性低下が起こり末梢での神経軸索径の減少が起こる。一方、神経栄養血管組織では PKC 活性が上昇し、血管障害が同時に起こる。神経組織では PKC α 発現減少、血管では PKC β 発現亢進とその内容が異なっており、ポリオール代謝亢進から神経、血管が異なった機構で末梢神経障害が進展する。AR ノックアウトマウス (AR-KO) を用いた研究では、対照糖尿病マウスでは神経内グルタチオン減少とともに神経伝導速度遅延をみるのに比し、糖尿病 AR-KO ではそれがみられない。

最近では、IGT での神経障害が注目されている。Obrosova らは高脂肪食負荷マウスの神経ではポリオール蓄積とともに活性酸素の増大、窒素ストレスの過剰、polyADP-ribose polymerase (PARP) 活性化をみている²⁾。すなわち、耐糖能異常からポリオール代謝が亢進し、神経組織内で活性酸素が過剰発生することから細胞機能異常がもたらされると主張している。

2) AGE/RAGE と神経障害

ヒト糖尿病神経において AGE の過剰蓄積と神経線維脱落との相関がみられている。末梢神経内では血管内皮細胞やシュワン細胞に RAGE mRNA および蛋白発現がみられ、AGE が RAGE と結合し、細胞内酸化ストレスや細胞シグナル変化をもたらす、痛みの発生や神経変性を導くことが推定される³⁾。一方、培養シュワン細胞実験では AGE を添加することにより、サイトカイン産生亢進、NF- κ B 活性化が起こり、シュワン細胞がアポトーシスに陥る。最近では、健常ラットに AGE を投与することにより、神経伝導速度の遅延、Na, K-ATPase 低下など糖尿病神経障害類似の病変をみることができる。RAGE ノックアウトマウスにおいては、STZ 糖尿病においても NCV 遅延や、神経障害徴候はみられていない。このことから、AGE/RAGE 活性化が神経障害に関与していることは明らかである。一方、糖化機構は、基質変化をもたらす、神経再生にも影響を与える。従って、AGE/RAGE は神経障害の重要な治療標的となっているが、これまで糖化抑制を目標とした薬剤開発は成功していない。

3) 酸化ストレス、窒素ストレスと神経障害

ポリオール代謝や AGE/RAGE 反応が酸化ストレスを発生させ神経障害を惹起することが示されているが、その中心にミトコンドリアの役割がある。グルコー

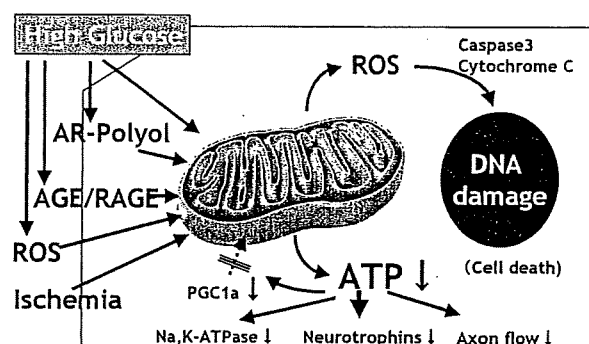


Fig. 1

ス過剰によって、ミトコンドリアでの解糖系亢進から過剰な電子伝達系が回転し活性酸素を発生させる。そこで、チトクローム C 放出、Caspase 3 活性化により細胞はアポトーシスへと傾く。一方、ミトコンドリアでの ATP 産生が减弱し、神経成長因子産生低下、軸索流低下、Na, K-ATPase 低下や PKC 活性異常が起こる。その結果、PARP 活性化とともに、NF- κ B, AP-1, Nrf-1 が活性化し、細胞機能異常をもたらす。このミトコンドリア中心説は、全ての代謝系がミトコンドリアを介して、酸化ストレスを発生させると同時に ATP エネルギー代謝を阻害し、細胞機能の異常をもたらす、という考えである⁴⁾(Fig. 1)。現在、ミトコンドリアでの活性酸素消去を図る目的から α リポ酸、水素ガス、或いは少量のインスリンなどによる賦活などが実験的に試みられている。

4) 炎症反応

ポリオール亢進、AGE/RAGE 反応、酸化ストレス発生により組織内では炎症反応が亢進する。それにより、マクロファージ活性化が起こる。そこでは常在マクロファージに加えて、骨髄から遊走する単核球、マクロファージが多数出現する。その結果、神経成長因子の減少とともにサイトカイン分泌により神経障害機構が作動する。なかでも糖尿病神経では VEGF 減少の一方、TGF β の上昇をみる。これらの炎症反応は代謝異常からの二次的な反応と考えられるが、神経障害を促進する上で、意義をもつものと思われる。

5) 骨髄遊走細胞からの融合細胞の形成

近年、糖尿病では骨髄から遊走した細胞が神経内で細胞融合し、神経細胞のアポトーシスを誘導するという結果が報告されている⁵⁾。骨髄由来の細胞が肝臓や末梢神経でプロインスリン産生を示すキメラ細胞を形成し、そこにある構成細胞に影響を与えている。一方、糖尿病での動脈硬化病変形成の上で、骨髄由来のマクロファージが炎症病変を助長することが示されている。これらの観察結果は、糖尿病合併症病変形成に新たな機序を示すものであり、骨髄からの遊走細胞の抑制を試みた新しい治療の道も考えられる (Fig. 2)。

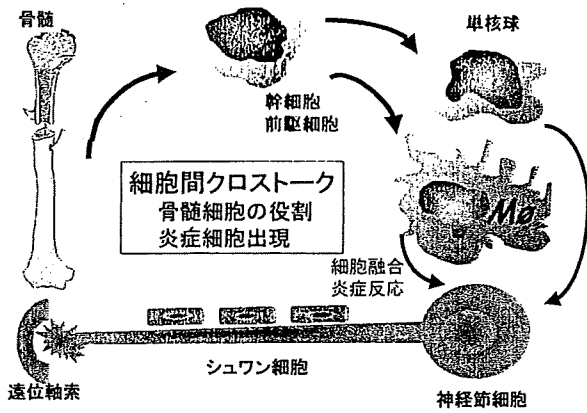


Fig. 2

4. おわりに

糖尿病多発神経障害の発症には、多くの要因が関与しているものであり、単独の因子の是正では、完全に阻止できないことは明らかである。この合併症の克服のためには、今後もそれぞれの因子についての研究が必要とされる。

文献

- 1) 八木橋操六 (2008) 糖尿病神経障害概論 (第 4 章). 糖尿病神経障害の新知識, 八木橋操六編, 豊田隆謙監修, 東京医学社, 東京, p 57-87
- 2) Drel VR, Mashtalir N, Ilnytska O, Shin J, Li F, Lyzogubov VV, Obrosova IG (2006) The leptin-deficient (ob/ob) mouse: a new animal model of peripheral neuropathy of type 2 diabetes and obesity. *Diabetes* 55: 3335-3343
- 3) Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S (2008) Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des* 14: 953-961
- 4) Lenninger GM, Edwards JL, Lipshaw MJ, Feldman EL (2006) Mechanisms of disease: mitochondria as new therapeutic targets in diabetic neuropathy. *Nature Clin Pract Neurol* 2: 620-628
- 5) Terashima T, Kojima H, Fujimiya M, Matsumura K, Oi J, Hara M, Kashiwagi A, Kimura H, Yasuda H, Chan L (2005) The fusion of bone-marrow-derived proinsulin-expressing cells with nerve cells underlies diabetic neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 12525-12530

《わかってきた合併症の病態とこれからの治療》 神経障害を見逃さない診療法

八木橋操六*

要旨

- 神経障害は糖尿病合併症の中で、もっとも早期かつ高頻度に出現し進行する。
- 下肢切断を招くだけでなく、患者の QOL 低下とともに寿命の短縮をもたらす重篤な病態である。
- それにもかかわらず、神経障害は「忘れられた合併症」として日常診療の中で注意を余り払われない傾向がある。
- 患者は自覚症状を訴えないことも多く、両側のアキレス腱反射、振動覚の検査が診断の基本となる。
- 病期の進展は足先から上での感覚低下のレベルで知ることができる。
- 進展を抑制するためには、血糖コントロールとともに高血圧、喫煙、脂質異常などの因子を避け、成因に基づく対処が必要となる。
- まず、足の観察から診療を始めることが大切である。

はじめに○

末梢神経障害は糖尿病の合併症の中でもっとも頻度が高く、かつ病態の把握や治療がむずかしいものとされている。全身に分布する末梢神経系は、内臓機能をも制御し、日常活動の基盤となっている。したがって、この系の異常は糖尿病患者の QOL や予後を大きく左右している。末梢神経障害を把握し、その進行を制御することは、糖尿病治療のうえできわめて重要な課題である。本稿では、日常外来の中で簡単に神経障害を診断し、その病期を判定し、適切な治療・管理の方向をいかに決定するかについてまとめる。

* S. Yagihashi (教授)：弘前大学大学院医学研究科分子病態病理学講座。

神経障害の分類——ゆっくり進む足先の感覚障害から急に起こる運動障害まで○

糖尿病患者でみられる末梢神経障害には、全身に起こるびまん性神経障害、脳神経、四肢の一部あるいは体幹に起こる局所性神経障害がある (Table 1)¹⁾。びまん性のものには四肢末端の感覚異常を主とする遠位対称性神経障害および自律神経障害が含まれており、これを一般に糖尿病多発神経障害 (polyneuropathy) と呼んでいる。局所性のものは急に発症する運動障害が特徴であり、外眼筋麻痺や軀幹筋麻痺が代表的である。血栓形成による梗塞、血管炎などによる血管閉塞が原因となっており、自然に軽快するのも特徴である。特

Table 1. 糖尿病神経障害の分類

1) 局所性神経障害(focal neuropathy)
単神経障害：眼筋麻痺，近位筋萎縮など
多巣性神経障害(多発単神経性)：四肢筋萎縮
2) 多発神経障害(polyneuropathy)
びまん性神経障害(diffuse neuropathy)
遠位対称神経障害(distal symmetric polyneuropathy)
感覚・運動神経神経障害(sensori-motor neuropathy)
自律神経障害(autonomic neuropathy)

[文献 1)より引用]

Table 2. 糖尿病多発神経障害の簡易診断基準

I. 必須項目：以下の 2 項目を満たす
1) 糖尿病が存在する
2) 糖尿病多発神経障害以外の末梢神経障害を否定しうる
II. 条件項目：以下の 3 項目のうち 2 項目を満たす場合を“神経障害あり”とする
1) 糖尿病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
III. 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とも“神経障害あり”とする
1) 神経伝導検査で二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

[文献 2)より引用]

殊型として一過性の高血糖性(あるいはケトアシドーシス性)のもの，治療後痛性神経障害などがある。手根管症候群，肘部管症候群も頻度が高いが，糖尿病に特異的ではない。これらの病型は分類として整理されていないが，多発神経障害がもっとも多く，かつ糖尿病に特徴的である。一般に，糖尿病患者管理のうえで問題になるのは多発神経障害である。

多発神経障害の診断のポイント——症状がなくとも積極的な診断を○

糖尿病患者では，自覚症状がなく，感覚低下について無関心のことが多いので，積極的に半年に一度は神経障害の有無，進展度について診察することが肝要である。いろいろな診断基準が提示されてきたが，外来のベッドサイドで簡単にでき，かつ正確に拾えるものとして，「簡易診断基準」が



Fig. 1. 膝立位によるアキレス腱反射の実際

大きいハンマーを用いて行う。手を壁に向けて突きだして、足のほうの力を抜いて行う。仰臥位で陰性であって、膝立位で陽性の場合、アキレス腱反射減弱・低下とみなす。

使いやすい(Table 2)²⁾。以下、その診察の要点を記す。

1. 下肢症状の有無、足の外観の把握

診察室に入る前にあらかじめ両足の靴下を脱がせておく。足の外観の観察、触診は基本となる。糖尿病患者の足は一般に皮膚が乾燥、亀裂、胼胝、白癬などの感染症も頻度が高く、これらは神経障害の存在を疑わせる。同時に足の筋力(背屈力など)も合わせて観察するとよい。水疱、壊疽は緊急の処置を要する。

2. 簡易診断基準による多発神経障害の診断

1) 自覚症状は、両側下肢(足先に強い)のしびれ、ザラザラ、ピリピリ、ビリビリ、チクチク、紙が貼りついたような、など多彩な表現で示される。冷感、ほてり、熱感、こむら返りなどは神経障害の症状としてとらない。これらは、糖尿病患者に多いが非特異的な症状で、神経障害と直接の関連はない。外来診察時前にあらかじめ多発神経

障害に関する問診表に記載して貰い、診察を始めるのが効率的である。

2) アキレス腱反射は、もっとも信頼性の高い、再現性に富む検査である。膝立位で、大きいハンマーを用いて行う(Fig. 1)。両側で減弱、低下している場合、神経障害の存在が80%以上疑われる。

3) 振動覚検査は音叉(C128)を用い、叩打し内頰に垂直に載せる。感じなくなるまでの時間を測る。10秒以下が目安であるが、加齢によっても短縮するので注意する。両側とも同じような結果であることを確認する。C64音叉や振動覚計では定量でできる利点があるが、時間がかかる難点がある。

以上、1)~3)のうち二つ以上で異常の場合、「神経障害あり」と判断できる。東北地方の調査で主治医判断で29%の神経障害の頻度がこの簡易診断では37%であった³⁾。また、日本糖尿病対策会議で19万例の検討で47%に神経障害の診断をみており、その頻度の高さが確認された。とくに自覚症状がなくとも神経障害が非常に多いということが示されている。

神経障害の病期の判定——進展度を考えて対策を講じる○

多発神経障害の診断がなされた場合、感覚低下、自律神経症候の有無、および筋力低下による運動障害の有無を判定し、病期を決定する。病期決定の要点を示す(Table 3)⁴⁾。

1. 感覚低下の判定

モノフィラメント、竹串、爪楊枝、ティッシュペーパーにより感覚異常を判定する。足拇趾側面を刺激し感覚の有無を問うが、消失の場合、さらに足踝や腓腹部など上部まで検討し神経障害の進展を調べる。モノフィラメントは診断には3.61の軽いものを用いる。4.68や5.10はフットケア用のもので神経障害の早期診断には向いていない。

2. 自律神経症状の把握

心電図 CVRR などの機能検査では早期から自律神経異常が出現するが、症候は比較的進行して

Table 3. 糖尿病多発神経障害の臨床病期分類

病期	簡易診断基項目		感覚障害	自律神経障害	運動障害	備考	
	自覚症状*1	アキレス腱反射低下・消失と振動覚低下	表在感覚低下*2	起立性低血圧 発汗異常、 頑固な便秘、 下痢のいずれか	下肢の筋力低下・ 筋萎縮のいずれか	QOLの障害	簡易診断基準
I	前症候期 (神経障害なし)		なし	なし	なし	なし	満たさない
II	無症状期		なし	なし	なし	なし	満たす
III	症候期	前期	あり	なし	なし	なし～軽度	満たす
IV		中期	あり	あり	なし	軽度～中等度	満たす
V		後期	あり*4	あり	あり	あり	高度

*1 有痛性神経障害はどの病期でも出現する。

*2 客観的に(モノフィラメントなどで)表在感覚低下を判定する。

*3 いずれか一つの場合もある。

*4 なしの場合もある。

[糖尿病性神経障害を考える会, 2004年5月7日作成, 2005年8月27日改訂]

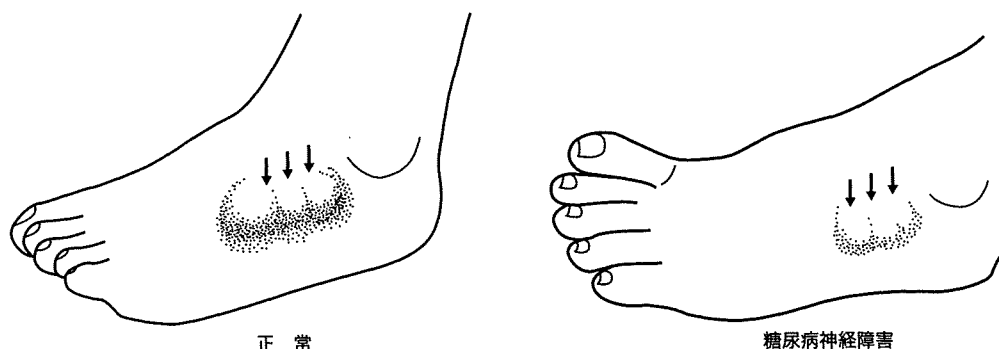


Fig. 2. 足短趾伸筋の位置と萎縮の判定

糖尿病神経障害ではこの筋の萎縮をみる人が多い。正常では外踝の下にふっくらとしてみえる。いつも坐位で生活している人では正常でも萎縮していることが多い。腓骨神経支配の筋であるが、筋力低下は起こさない。
[文献5)より引用]

から発現する。いったん症候が発現すると適切な治療法はなく予後が著しくわるい。特徴的症候として、起立性低血圧、消化管麻痺、無自覚性低血糖などがある。起立性低血圧は Shellong 試験にて確認する。消化管症状としては頑固な下痢・便秘があるが、習慣性便秘を除外する必要がある。

3. 運動障害の判定

通常感覚神経障害が主で運動障害の出現は神経障害の進展を示す。運動障害は下肢筋萎縮による足の背屈力低下、爪先立ち、かかと歩きの障害によって代表される。

最近の臨床研究から、糖尿病で早期から足の短趾伸筋萎縮がみられることがわかってきた(Fig. 2)⁵⁾。この筋は腓骨神経支配であり、健常者でも習慣により長期に膝を折って座っている人では萎縮している。この筋萎縮は筋力低下をもたらさず、運動障害を起こさないことから、病期判定には用いず、むしろ神経障害の有無のヒントとなる。

神経障害の自然史と病期分類の関係——正しい病態把握を試みる○

多発神経障害が無症状から、ときおり自覚症状