

Fig. 3. 糖尿病多発神経障害の自然史と症状の発現との関係

陽性症状は、どの病期でも感覚神経線維が残っている限り出現する。陰性症状としての感覚低下は、線維脱落と相関し病期とともに範囲が広がる。 [文献1)より引用]

を示す症候性神経障害へと進展するが、自覚症状はどの時点でも出現する (Fig. 3)¹⁾。痛み、異常感覚などの陽性症状は、その時点での神経組織での代謝障害、虚血などによる危険信号であり、是正とともに消失する。これに対し、陰性症状としての感覚低下は患者は訴えないが、神経線維脱落を示す重要徴候である。したがって、感覚低下の有無を判定し、その進展を防ぐことが適切な治療につながる。また、感覚低下のある場合、壊疽、潰瘍の危険性も高いことから、その予防も重要となる。

神経障害を捉えるための詳しい検査○

多発神経障害を客観的に捉え、診断するためには、より詳しい検査も必要となる。一般には脛骨

神経や正中神経での神経生理学的検査で神経伝導速度や振幅を測定するのがもっとも正確な判定法となる。最近では、皮膚生検による表皮内での神経分布や⁶⁾、侵襲なしにできる角膜での神経線維分布の観察法⁷⁾など開発応用されている。これらは、大規模な施設でのみ可能であるが、神経障害の治療薬の効果判定などに有用なものである。

多発神経障害の治療○

病態の内容から、治療には患者の訴える症状を緩和させるための対症療法と、神経障害の病期を進展させないための根本療法とに分けられる。

1. 根本療法

多発神経障害の成因に基づき、血糖コントロールを厳格にすることが第一となる。次に、神経線

維の変性・脱落に関与するポリオール代謝阻害薬のアルドース還元酵素阻害薬 (epalrestat) が用いられる。HbA_{1c} 9% 以下の患者では進展抑制が証明されている。このほか、メチルビタミン B₁₂ (methylcobalamin) や、虚血是正としてプロスタグランジン製剤などが用いられる。将来的には、進展期例に対しても再生医療としての幹細胞移植や、遺伝子治療などの応用も期待される。

2. 対症療法

比較的早期にみられる治療後神経障害の痛みには Na チャネル阻害薬の mexiletine が用いられる。数ヵ月で痛みは消失する場合が多い。これに対し、慢性の神経障害進行例では痛みも激しく、ときに半年以上も続き、患者は不安、抑うつ状態となり治療に難渋する。この場合、imipramine, clomipramine などの抗うつ薬、carbamazepine などの抗てんかん薬が用いられる。最近、pregabalin や duloxetine の治験でその有効性が証明され、新しい治療も可能となりつつある。

おわりに○

糖尿病多発神経障害の診断や病期判定の要点について述べた。糖尿病患者のすべてが多少とも神経障害をもっているといっても過言ではない。定期的に行う丁寧な診察がその進展を抑制するスタートとなる。

文 献○

- 1) 八木橋操六：糖尿病神経障害概論。診療に役立つ糖尿病神経障害の新知識，豊田隆謙（監），八木橋操六（編），東京医学社，東京，p57-87，2008
- 2) 糖尿病性神経障害を考える会：第4回糖尿病性神経障害を考える会パネルディスカッション記録およびコンセンサスステートメント。末梢神経 9：137，1998
- 3) 佐藤 譲ほか：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 50：799，2007
- 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病期分類。末梢神経 15：93，2004
- 5) 出口尚寿ほか：糖尿病性神経障害と運動障害。Diabetes Fronti 20：84，2009
- 6) Smith AG et al：Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. Diabetes Care 29：1294，2006
- 7) Quattrini C et al：Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. Diabetes 56：2148，2007

(会)

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疫学調査初年度における実態*

八木橋操¹⁾, 安田 斎²⁾, 佐藤 譲³⁾,
 出口 尚寿⁴⁾, 佐々木秀行⁵⁾, 杉本 一博⁶⁾,
 玉沢 直樹⁷⁾, 伊藤 博史⁸⁾, 笠山 宗正⁹⁾,
 中村 二郎¹⁰⁾, 麻生 好正¹¹⁾, 小林 陸博¹²⁾,
 額田 均¹³⁾, 横山 宏樹¹⁴⁾, 今村 憲市¹⁵⁾,
 糖尿病神経障害臨床病期分類調査グループ¹⁶⁾

Peripheral Nerve 2009; 20(2): 159-161

目 的

糖尿病多発神経障害 (DPN) は最も頻度の高い糖尿病合併症といわれているが、その実態は未だ明らかではない。とくに、DPNの診断の背景となる因子や、DPNの進展に関して何が指標となっているか明らかではない。糖尿病性神経障害を考える会ではベッドサイドで簡単に誰でもどこでもできるDPNの簡易診断基準を作成し公表した¹⁾。それにより、本邦でのDPN頻度の実態が明らかにされ、全国ほぼ一定であることが明らかとなった²⁾。しかしながら、DPNの治療・管理のためには、今後病期や重症度を評価し、それによって疾病の進展を抑制できるのか、あるいは回復が可能であるのかを評価することが必要となる。

* Classification of clinical staging of diabetic polyneuropathy based on simplified diagnostic criteria and the baseline data of 5 year prospective study

- ¹⁾ Soroku YAGIHASHI, M.D.: 弘前大学分子病態病理; [〒036-8562 弘前市在府町5]; Department of Pathology and Molecular Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Aomori
- ²⁾ Hitoshi YASUDA, M.D.: 滋賀医科大学看護学科; [〒520-2192 大津市瀬田月輪町]; Faculty of Nursing, Shiga University of Medical Sciences, Shiga
- ³⁾ Jo Satoh: 岩手医科大学糖尿病代謝内科; [〒020-8505 盛岡市内丸19-1]; Department of Diabetes and Metabolism, Iwate University of Medical Sciences, Iwate
- ⁴⁾ Takatoshi DEGUCHI, M.D.: 鹿児島大学病院糖尿病・内分泌内科; [〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8丁目35番1号]; Department of Diabetes and Endocrinology, Kagoshima University Hospital, Kagoshima
- ⁵⁾ Hideyuki SASAKI, M.D.: 和歌山県立医科大学第一内科; [〒641-8509 和歌山市紀三井寺811-1]; Department of Internal Medicine (I), Wakayama Prefectural University School of Medicine, Wakayama
- ⁶⁾ Kazuhiro SUGIMOTO, M.D.: 弘前大学臨床検査医学; [〒036-8562 弘前市在府町5]; Department of Laboratory Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Aomori
- ⁷⁾ Naoki TAMASAWA, M.D.: 弘前大学内分泌代謝科; [〒036-8562 弘前市在府町5]; Department of Endocrinology and Metabolism, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Aomori
- ⁸⁾ Hiroshi ITOH, M.D.: 旭川医科大学糖尿病内科; [〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1-1-1]; Department of Diabetes and Metabolism, Asahikawa Medical University, Hokkaido
- ⁹⁾ Souji KASAYAMA, M.D.: 日本生命済生会附属日生病院総合内科; [〒550-0012 大阪市西区立売堀6-3-8]; Department of General Medicine, Nihonseimei Saiseikai Nissei Hospital, Osaka
- ¹⁰⁾ Jiro NAKAMURA, M.D.: 名古屋大学糖尿病・内分泌内科; [〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65]; Department of Diabetes and Endocrinology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya
- ¹¹⁾ Yoshimasa ASO, M.D.: 獨協医科大学越谷病院内科; [〒321-0293 下都賀郡壬生町北小林880]; Department of Medicine, Dokkyo University, Koshigaya Hospital, Tochigi
- ¹²⁾ Mutsuhiro KOBAYASHI, M.D.: 飯田市立病院内科; [〒395-8502 飯田市八幡町438]; Department of Medicine, Iida City Hospital, Nagano
- ¹³⁾ Hitoshi NUKADA, M.D.: 額田医学生物学研究所内科; [〒263-0035 千葉市稲毛区稲毛町5-18]; Department of Medicine, Nukada Medico-Biological Institute, Chiba
- ¹⁴⁾ Hiroki YOKOYAMA, M.D.: 帯広市自由が丘横山内科クリニック; [〒080-0016 帯広市西六条南6-4-3]; Yokoyama Clinic, Hokkaido
- ¹⁵⁾ Kenichi IMAMURA, M.D.: 弘前市今村内科クリニック; [〒036-8142 弘前市大字松原西2丁目1-1]; Imamura Internal Medicine Clinic, Aomori
- ¹⁶⁾ Japanese Study Group of Diabetic Neuropathy: 糖尿病神経障害臨床病期分類調査グループ

そのためには、DPNの臨床病期分類が不可欠となる。今回、DPNの自然史を明らかにし、病期分類を作成する目的から末梢神経障害の指標とされる感覚、運動、自律神経の異常を指標とした臨床病期分類案を作成し³⁾、5年の前向き調査を行い、その妥当性を検証することにした。

対象と方法

全国の26施設におよぶ糖尿病患者診療施設を対象に、ランダムに患者登録を疫学調査を依頼した。予め事務局を設定し、事務局において集計、解析を行う。また、事務局が本調査の責任となり、本研究の倫理委員会申請を行い、患者からの同意を得た上での調査が開始となった。患者登録用紙には、一般的事項のほか、DPNの指標となる20以上の因子についての記載項目があり、それを基盤に提唱されている臨床病期分類の判定を行った。なお、糖尿病の診断は血糖、HbA1cがあり、DPN診断は簡易診断基準をベースとした。少数例では、神経生理学的検査、皮膚生検を実施し、客観的裏づけを行った。

結 果

2009年8月4日現在の全登録数は全国9施設527名である。DPN診断は主治医判断29.9%、簡易診断基準による頻度は33.3%であった。病期分類ではI期（神経障害なし）62.7%、II期（無症状期）14.8%、III期（症状期前期）10.4%、IV期（症状期中期）3.4%、V期（進行期）1.3%であり、分類不能7%であった。分類不能の理由には、感覚低下がなく自覚症状、あるいは自律神経症候のある例が多く、感覚低下検出に一定の基準が必要であることが示された。また、自律神経症候もDPNを背景に起こっていることを確認する必要性が示された。III・IV期を進行期DPNと規定した場合、それに与える因子として糖尿病罹病期間、高血圧、インスリン療法があげられた。

考 察

DPNの診断はこれまで、除外診断であり、積極的なものではなかった。アキレス腱反射異常、振動覚低下、両側下肢自覚症状を基本とした簡易診断基準の導入により、DPNの診断はほぼ確実にできるようになってきた。実際、今回の検討でも、主治医判定よりも3.4%高い割合で診断できており、改めて簡易診断基準の意義が確認された²⁾。一方、DPNの臨床病期分類にはI、II、III、IV、V期の順に頻度が少なく概ねその順に進展するものと推察された。罹病期間と一致して頻度が減少していくことはそれを裏付けているものと思われた。

今回の病期分類の基準には、感覚障害として感覚低下をモノフィラメント、竹串、爪楊枝などで判定することとなっている。モノフィラメントの場合、3.61の軽いサイズが指示されている。診療施設によって感覚低下の評価が異なることもあり、病期判定に影響を与える可能性も否定できない。一方、運動障害の指標として筋萎縮、筋力低下が指標とされている。研究の進歩によって、筋萎縮は早期からもみられることが明らかとなっており、足背屈不能、歩行困難など、より具体的な障害の指標が提示されるべきとも考えられた⁴⁾。

今後、参加施設を増やすこと、登録症例をさらに増やし、終局的に1000例を超えた調査を計画している。この調査によって、本邦DPNの実態がより明らかにされ、それへの対策がより具体的になることが期待される。

文 献

- 1) 糖尿病性神経障害を考える会. 糖尿病多発神経障害 (distal symmetric polyneuropathy) の簡易診断基準 (小改訂版). *末梢神経* 2001; 12: 225-227.
- 2) 馬場雅之. 2005年度糖尿病神経障害の実態調査—竹串によるpin-prickテスト導入結果—. 診療に役立つ糖尿病神経障害の新知識, 豊田隆謙 監修, 八木橋操六 編, 東京医学社, 東京, 2008, pp 19-23.

- 3) 糖尿病性神経障害を考える会. 糖尿病性神経障害の簡易診断基準と病期分類の試み. 糖尿病性神経障害を考える会のコンセンサスから. *末梢神経* 2005; 16: 79-85.
- 4) 出口尚寿, 有村公良. 糖尿病性神経障害と運動障害. *Diabetes Frontier* 2009; 20: 84-88.

糖尿病性ニューロパチーの病態と治療

安田 齋*

要旨：糖尿病性ニューロパチーはもっとも頻度の高いニューロパチーである。しかしながら、その病態は複雑であり病型分類や治療法は確立していない。糖尿病多発ニューロパチーが主要病型であるが、多くの患者は他病型、他疾患に起因する疾患を併発することが多い。治療に当たっては正確な病態把握をおこなう必要がある。発症予防には、血糖管理以外に禁煙、禁酒、血圧管理が有効である。治療に際して、至適レベルのHbA_{1c} 6.5%以下に管理することは難しい。唯一の治療薬、アルドース還元酵素阻害薬を使用するに際しては評価に神経機能検査を実施すべきである。今後、成因仮説に立脚した薬物開発を推進すると共に神経組織への効率の良い標的化を目指し、より強力な治療法の開発が望まれる。

(臨床神経, 49 : 149—157, 2009)

Key words : 糖尿病神経障害, 病型分類, 発症機序, 治療, 神経因性疼痛

はじめに

糖尿病性ニューロパチー (DN) は糖尿病合併症の中でもっとも高頻度とされる。末梢神経障害中でも、少なくとも先進国ではもっとも高頻度である。DNの臨床像は多彩である上、DNと紛らわしい多くの他疾患を合併しやすく、DN個々の病型や他疾患の中には“treatable neuropathy”がふくまれるので病態の見極めが必要になる。DNの主要病型は糖尿病多発ニューロパチー (DP) であり、通常、DNといえばDPを指していることが多い。DPは感覚神経および自律神経障害主体の病像を呈する。とくに自律神経障害は患者の生命予後に深く関与し、患者のQOLを大きく損なう。感覚障害の中でも陰性症状は生命予後にかかわる壊疽などの誘因となる。一方、日常診療では症状の有無が診断に重要視されがちであるが、無症状でありながら神経障害を有する患者は多く、神経学的診察がきわめて重要である。

DPの治療に際しては、血糖管理が重要であることは勿論であるが、多因子の関与が推定され、多くの実験的検討と臨床試験が実施されてきたが、世界的な見地から有効性が確立した薬剤は開発されていない。

本稿では、難攻不落な“DNの病態と治療”に焦点を当て、知っておきたい基本的事項と共に最近の動向・考え方について、できるだけ客観的に、しかし私見もふくめて概説したい。

1. 糖尿病性ニューロパチーの病型分類と臨床像

DNの病態の理解は病型分類と表裏一体であり、病型分類

を詳細に吟味することで病態の理解がえられる。100年前から多くの分類が提唱されてきたが、DNの病態をもっとも把握しやすいのは1997年発表のPK Thomasによる分類¹⁾と思われるので、これに準拠した米国糖尿病学会 (ADA) の分類²⁾を対比して最近の進歩をふくめ概説する (Table 1)。

1. 高血糖性ニューロパチー (hyperglycemic neuropathy)

糖尿病をはじめ指摘された時や血糖コントロールが悪い時に観察される四肢感覚異常で、通常、血糖正常化にともないすみやかに消失する。DNの経過中のいかなる時期においても血糖コントロールの悪化に対応して一時的に出現すると考えられる。器質的変化をとまなうのではなく機能的異常に対応すると考えられる。その意味で病型分類に入れる必然性はなく、“一過性の血糖コントロール不良に起因する神経機能異常”で、こと足りるとも考えられ、この病態を病型分類に入れることは必ずしも糖尿病の専門家においてもコンセンサスがえられている訳ではない。しかし病型を入れることによりDNの病態の全貌を把握するのに有用と考えられる。

2. 対称性ポリニューロパチー (Symmetric polyneuropathy)

1) 感覚・自律神経性ポリニューロパチー (Sensory/autonomic polyneuropathy)

DNの主要病型はDPであり、DNは狭義にはDPを指し、広義にはモノニューロパチーをふくむ。DPは感覚神経障害優位であるが、通常、感覚自覚症状は足関節を越えて近位に広がることは少なく、足趾や足底部のしびれや疼痛などで初発する。この時期には手指は無症状で“足袋型”の感覚症状を呈し、日常診療ではこのパターンが多い (Fig. 1)。後期になると、いわゆる“手袋靴下型”の感覚異常を呈する。前胸部や頭頂部

*Corresponding author: 滋賀医科大学医学部看護学科地域生活看護学講座 (〒520-2192 大津市瀬田月輪町)

滋賀医科大学医学部看護学科地域生活看護学講座

(受付日: 2008年12月10日)

Table 1 糖尿病性ニューロパチーの病型分類と発症機序仮説

a.		b.
高血糖性ニューロパチー	代謝異常 (一過性機能障害)	対称性多発ニューロパチー
対称性ポリニューロパチー	(器質的変化あり)	急性感覚性
感覚・自律神経性ポリニューロパチー	代謝異常, 虚血	慢性感覚運動性
急性有痛性糖尿病性ニューロパチー	虚血+ (?)	自律神経性
局所性ニューロパチー	(器質的変化あり)	局所性ニューロパチー
脳神経障害	虚血	脳神経性
胸腹部ニューロパチー	虚血, 神経節炎	体幹性
異性四肢ニューロパチー	絞扼, 虚血	四肢性
糖尿病性筋萎縮症	血管炎, 自己免疫異常	糖尿病筋萎縮症
混合型		CIDP 併発性

(Thomas PK, Diabetes 46 (suppl), 1997) 改変

(Boulton AJM et al, Diabetes Care 28 (ADA statement), 2005)

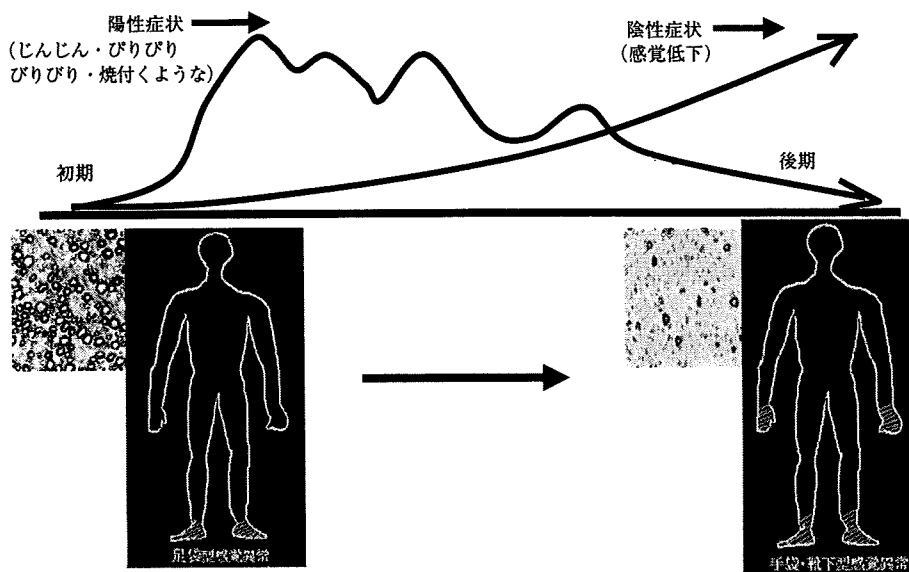


Fig. 1 糖尿病多発ニューロパチーの感覚障害自然史

にまで感覚症状が拡大した DP 患者も報告されている³⁾。このような神経症状パターンは軸索変性の発症進展様式に起因し、上肢より下肢神経が長いことから生じる。高身長を DP の危険因子と指摘する疫学調査が多いのも同じ意味合いであろう。DP は、緩徐進行性のため、上肢と下肢の症状の解離が比較的長期間にわたると考えられる。また、通常、感覚障害は、病初期から中期には足部のしびれ・疼痛などの陽性症状を、末期においては感覚低下などの陰性症状を示す。しかし、疼痛は発症機序の複雑さを反映してどの病期にもおこりうる。陰性症状は神経線維の脱落にともなう後期の変化である。痛覚低下は傷害防御機転の低下を介して足壊疽やシャルコー関節の重要な原因になる。DP は通常、病初期から自律神経機能異常、遅れて自律神経症状を呈しうるが、運動神経障害は遅れて明らかになる。病期分類に際しても、下肢遠位部の筋力低下は後期に問題とされる⁴⁾⁵⁾。すなわち、平均的には感覚神経→自律神経→運動神経の順に障害による臨床症状は発現する。しかし、糖尿病以外に病因を求められない緩徐進行性の対称性

の遠位運動ニューロパチーの存在⁶⁾など、病態の完全な解明にはいたっていない。

DP は、感覚神経障害と自律神経障害が臨床的に優位な病型でありながら、通常、sensorimotor neuropathy の用語の方が使われることが多い。実際、ADA のコンセンサス²⁾では、Thomas の分類に準拠しながら、この用語を採用して、autonomic neuropathy は別項に分類されている (Table 1)。この辺の用語法の最適化の議論については重要と考えるが、本稿ではこれ以上踏み込まない。

臨床的に重要なことは自律神経障害があると生命予後が悪いことである。緒家の報告があるが Vinik らのメタアナリシスでは、2.14 倍のオッズ比を報告している⁷⁾。糖尿病では突然死が多いことが知られ、とくに自律神経障害に関連した不整脈の関与が指摘されているが、突然死への関与は一義的には大きくはないとの報告もある⁸⁾。

2) 急性有痛性糖尿病性ニューロパチー

本来、Thomas はこの病型を高血糖の持続下で急性発症す

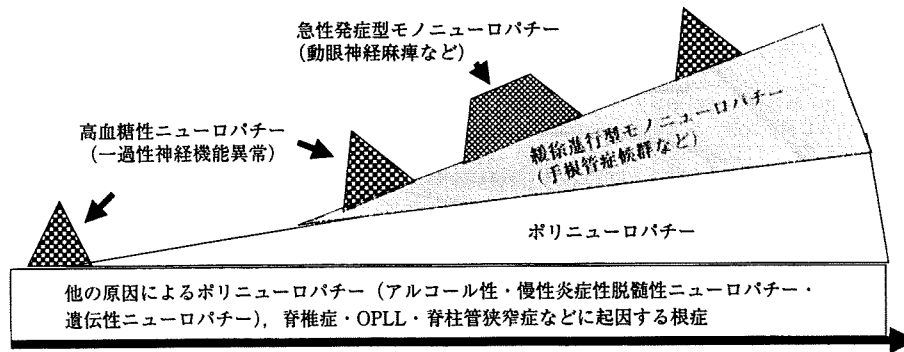


Fig. 2 糖尿病患者の神経障害の臨床像と自然史

るニューロパチー⁹⁾を指している。頻度などを考慮すると、治療後神経障害の方が重要と考えられる。実際、ADAのコンセンサスでは、上記の二病態および高血糖性ニューロパチーもふくめて急性感覚性ニューロパチーという用語をもちいている (Table 1)。急性に疼痛を呈するニューロパチーの亜型は、これら以外にも、胸腹部神経障害や糖尿病筋萎縮症などがあるが、これらは後述の局所性ニューロパチーに分類されよう。

3. 局所性ニューロパチー Focal and multifocal neuropathy

脳神経障害でもっとも頻度が高いのは動眼神経麻痺で瞳孔調節障害などの内眼筋麻痺をともなわないのが特徴とされる。外転、顔面神経麻痺の報告例も多い。多くは単発するが、同時あるいは時期を変えて多発することもある。神経栄養血管の血栓症などに起因すると考えられる。予後は良くほとんどが半年以内に治癒する。胸腹部神経障害では体幹に分節状に痛み・しびれをきたす。運動神経麻痺の結果、腹壁膨隆を呈しうる。心筋梗塞、虫垂炎、胆嚢炎などの内臓疾患とまちがえられることがある。成因は神経節炎や虚血が考慮されている。手根管症候群は四肢神経障害の中でもっとも頻度が高い。電気生理学的な診断では糖尿病患者の約3分の1にみとめられるが、有症状は5.8%で、無症状のものが多い¹⁰⁾。術後の電気生理学的回復は糖尿病のない患者より悪いとされる。糖尿病性筋萎縮症は比較的罹病期間の短い糖尿病患者に急性から亜急性の経過で非対称性の下肢筋力低下をきたし、同部の深部疼痛をともなうことも多い。通常、自然緩解するが、後遺症を残すこともある。近位運動神経障害¹¹⁾など多くの同義語が使われるが、上肢や体幹部の筋力低下・疼痛をともなうこともあり、血管炎仮説¹²⁾を考慮すると、Saidらの提唱する multifocal diabetic neuropathy¹³⁾の病名のもとに類似症例を一括分類した方が適切かもしれない。病態解明が望まれる。

4. 混合型

個々の患者はDPをベースとして他の病型を種々の割合で併せ持つ。さらに、DN以外の多発ニューロパチーや種々の病因に起因する根症や閉塞性動脈硬化症や脳血管障害などを併せ持っていることが多いので、正確な鑑別を要する (Fig. 2)。

5. IGT ニューロパチー

耐糖能異常 (IGT) 患者で、疼痛をともなう小径神経障害が

多いことが欧米で指摘されている¹⁴⁾¹⁵⁾。我が国での実態は不明である。IGTでDPを惹起しうるのは国内外の疫学的研究¹⁶⁾で報告されているが、それとは視点が多少ことなり、メタボリック症候群で惹起されることも報告¹⁷⁾されている。成因は明らかではないが、大血管症や他の細小血管症で推測されているように、食後高血糖やインスリン抵抗性にともなう酸化ストレスや組織サイトカイン産生に起因する血管内皮障害を推測する研究者¹⁸⁾もいる。食事療法や運動療法のみで改善することが報告¹⁹⁾されているが、すべての症例が本当にIGTのみでニューロパチーが惹起されているのか、また、逆にIGTはストレスなどに起因する一時的な検査結果ではないかなど疑問を投げかける糖尿病専門家も多い。一方、高脂肪食で飼育したマウスは肥満とIGTを示し、血中インスリン・FFA高値、神経ソルビトール増加と共に、アロディニア・痛覚過敏を示すが、普通食+アルドース還元酵素阻害薬 (ARI) 投与ですべての指標の改善がえられたという²⁰⁾。IGTやメタボリック症候群に起因する神経障害の成因を考慮する上で興味深い。

II. 糖尿病多発ニューロパチーの発症機序仮説

1. 成因仮説の概略 (Fig. 3)

DPの成因は大きく代謝異常²¹⁾、血管障害(血流低下)²²⁾、神経再生障害²³⁾などに大別されるが、基本的に多因子の関与が推測される。最近では酸化ストレスに起因するポリADPリボースポリメラーゼ活性の亢進²⁴⁾やサイトカインの関与した炎症性機序²⁵⁾も考慮されている。また、インスリン²⁶⁾やCペプチド²⁷⁾の神経に対する直接作用の作用不足の重要性を各受容体との関連で示唆する報告もある。これらの成因仮説の正当性は動物モデルをもちいた投与実験により検証されている。多くの成因仮説は相互に関連しており、ポリオール代謝異常は中核にあってもっとも重要な成因仮説と考えられる。ARノックアウトマウスは糖尿病にしても軽微なNCV低下しか呈さないことから強く支持される²⁸⁾。しかし、ARIをふくめ多くの薬物が臨床試験では無効か有効性は低い。この理由として、1) 理想的な糖尿病動物モデルの欠如、2) 患者では治療開始時に非可逆的な組織変化がおこっている、3) 薬剤の神経組織への移行性が悪い、などが考慮されるが、未知の重要な成因

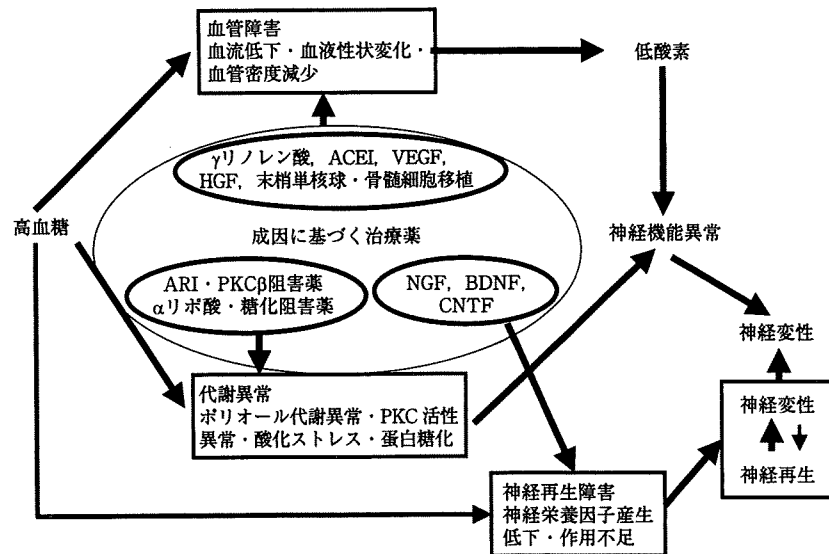


Fig. 3 糖尿病多発ニューロパチーの成因に基づく治療薬

が明らかになっていない可能性も否定できない。

2. 新規成因仮説²⁹⁾

糖尿病状態で骨髄由来のプロインスリン・TNF α 産生細胞が発現することが明らかとなっている。この細胞は、多臓器もふくめ、後根神経節や末梢神経(軸索・シュワン細胞)内に侵入し、細胞融合をおこす。この融合細胞ではCaホメオスタシスが障害され、アポトーシスをおこす。インスリン治療により、これら異常細胞は出現しなくなる。糖尿病では骨髄由来細胞が組織保護ではなく、組織障害に関与する点が興味深い。

III. 治療

DPの治療は上記の発症機序仮説をもとに実施されるが、いずれの因子も高血糖から惹起されるので、血糖コントロールが一義的に重要である。

1. 病因に基づく治療

1) 治療戦略

DP予防には大規模臨床研究によりHbA_{1c}6.5%以下が推奨されているが、日常診療では、この数字を達成するのは必ずしも容易ではなく、多くのばあい、病因に基づく治療薬を併用せざるをえない。しかし、現在、世界的に治療薬として確立したものはない(Table 2)。我が国でARI製剤が認可されているのみである。薬剤投与の際は、末梢神経の不可逆性を考慮して早期から薬物療法を開始することが、推奨されるが、皮膚神経長の改善を考慮しても有効性に個人差がある³⁰⁾ことから、responderの見極めが必要であろう。しかし、判定には症状のみでは不十分であり、神経機能検査による評価が必要であることから通常年余を要する。また、神経症状のないDP患者も治療の対象となることを銘記すべきである。さらに、近年、糖尿病で併発しやすいニューロパチーとして慢性炎症性脱髄性

多発ニューロパチー(CIDP)が注目され、ADAの病型分類にも合併病型が一病型として分類されているが、“treatable neuropathy”をDPとまちがって見逃さないことがきわめて重要である(Table 1)。

血糖管理以外に大きな治療効果が期待できない現状では、早期からの予防対策が重要となる(Fig. 4)。そのため、血糖管理と共に飲酒・喫煙・高血圧などのDPの危険因子を排除するよう努めることが推奨される。神経障害を有さない1型糖尿病患者1,172名を対象としたDPの危険因子探索のための疫学研究の成績では、糖化Hbと糖尿病罹病期間で調整して、喫煙(オッズ比:1.55)と高血圧(1.92)があらためて有意な危険因子であることが実証され³¹⁾、とくに血圧管理の重要性が神経障害にも当てはまることが示唆されている(Fig. 4)。

DPの病期後期においては対症療法が中心となる。適切な対症療法は患者のQOL向上のみならず生命予後の改善のために重要である。心臓自律神経障害などに基づく致死的不整脈は、薬物による管理のみならず誘発しうる薬物の回避の対象となる。末梢神経障害が主要因の足病変は適切な対症療法を施行しないと足壊疽へと進展増悪時には死にいたる。胃麻痺では胃排出障害のために血糖が不安定となりやすく、血糖管理の増悪は神経障害の進展増悪の遠因にもなりうる。

2) 血糖コントロール

神経障害の発症因子として血糖管理の重要性がEDIC研究³²⁾でことなる視点から改めて支持された。DCCT後、インスリン強化群および従来群は、8年間観察された。DCCT終了時の両群のHbA_{1c}約2%の差(7% vs 9%)は、8年後には無くなったが(8.0 vs 7.9%)、神経症状・神経学的所見スコアの差は持続した。これは、血糖管理状態の良否により一旦できた神経症候の差は容易に埋まらないことを示しており、DP発症進展を阻止のために血糖値を早期から最良に維持する必要性と有用性を示唆する。実際、DPの発症には血糖、糖尿病罹病

Table 2 糖尿病性ニューロパチーの治療薬開発の現況

薬剤		開発段階	病型	状況	コメント
アルドース還元酵素阻害薬 ARI フィダレストット	国内	第2相 (279例:1年)	I & II	Diabetes Care 2001	正中神経 F 波潜時・FCV の有意な改善・下肢の異常感覚・感覚鈍磨などの有意な改善
ARI ラニレストット	国外	第2相 (101例:3カ月・60週)	II	Diabetes Care 2004 & 2006	神経ソルビトール・フルクトース改善, 感覚神経伝導速度・正中神経 F 波潜時改善
ARI エバルレストット	国内	第4相 (594例:3年)	II	Diabetes Care 2006	正中神経伝導速度・F 波最少潜時の低下の阻止, HbA1c 9%以下で薬効あり.
PKCβ 阻害薬	国外	第2相 (205例:1年)	I & II	Clin Ther 27, 2005	比較的軽症 (subgroup) の高用量群で症状改善と振動覚閾値の改善あり.
		第3相 (3年間)		実施中	エンドポイント: 神経機能
	国内	第2相	I & II	終了 (未報告)	用量反応性試験: 無効
αリポ酸 (静注)	国外	4 試験メタアナリシス (3週間)		Diabetes Med 21, 2004	症状スコア (足), 神経障害スコア (下肢): 改善
αリポ酸 (経口)	国外	Sidney2 (257例4群: 6週間)		Diabetes Care 29, 2006	症状スコア改善, 神経障害スコア一部改善, 伝導速度改善なし
γリノレン酸 (経口)	国外	多施設二重盲検 111例: 1年間		Diabetes Care 16, 1993	感覚・運動・反射の改善あり, 神経伝導検査改善あり
Cペプチド (皮下)	スウェーデン	多施設二重盲検 139例: 6カ月	I	Diabetes Care 30, 2007	神経障害スコアの改善, 感覚神経伝導速度の改善
Acetyl-L-Carnitine (経口)	米国・欧州・カナダ	多施設 (26施設) 二重盲検 1,346例: 1年間	I & II	Diabetes Care 28, 2005	有意な改善: 神経線維数・再生線維集数・振動覚閾値 改善なし: 神経伝導速度・振幅
神経成長因子 (皮下)	米国	第3相 (1,019例: 12カ月間)		JAMA 284, 2000	下肢症状スコア・冷覚・熱痛覚: 改善なし Global assessment of symptom: ごく一部に改善あり

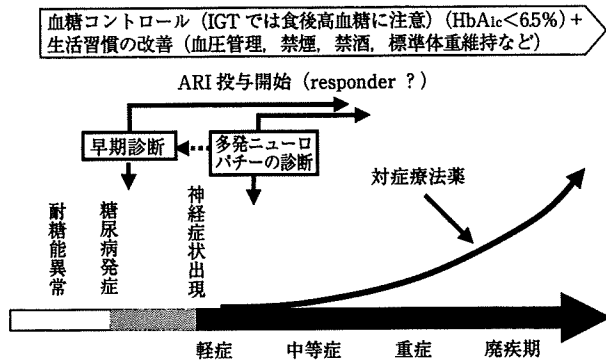


Fig. 4 糖尿病性ニューロパチーの治療戦略

期間, 発症時年齢が関与し, それぞれに係数を掛けて算出した指標で予知しうることが報告されている³³⁾.

3) 薬物療法

多くの ARI 製剤が無効あるいは副作用のために開発が断念された。唯一, エバルレストットが我が国で認可され臨床応用されている。本薬をもちいた多施設比較臨床試験の成績によると, 非投与群で観察された経年的な正中神経 NCV の低下が本薬の投与により阻止された³⁴⁾³⁵⁾。この効果は血糖コントロールが良好な程大きく (多重ロジスティック解析で HbA1c < 7% および 7~9% 群で神経機能改善のオッズ比は有意に大), また DP 罹病期間の短い程 (3年未満 vs 3年以上), 効果が大きかった。興味あることに, 症状改善のない患者の中で投与群の NCV 低下は非投与群より有意に阻止された。

ARI 製剤フィダレストットが第3相試験で, 神経機能や神経症状の改善における有効性が実証された³⁶⁾。しかし, 開発は中断している。同剤ラニレストットについても第2相臨床試験での神経機能の改善が報告されている³⁷⁾。γリノレン酸投与により神経症状・機能の改善が報告³⁸⁾されているが, その後の開発状況は明らかでない。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は動物実験のみならず二重盲検試験で神経機能の改善が実証されている³⁹⁾が, 多施設大規模試験で有用性を確認する必要がある。酸化ストレスの改善薬 αリポ酸は, 開発国ドイツのみならず, 国際的な大規模試験でも有用性は示唆されている⁴⁰⁾。だが症状に対する項目のみ有用である。

現在まで, 臨床試験で有効と判定された神経栄養因子はない⁴¹⁾。神経組織に高濃度で集積させることが課題となっている。近年, 期待された PKC-β 阻害薬は, 米国で第 III 相臨床試験, 我が国で第 II 相臨床試験まで実施されたが, 有効性は実証されず開発は中止された (Table 2)。

4) 遺伝子・再生療法

糖尿病で低下した神経血流を改善する見地から, vascular endothelial growth factor (VEGF) をコードする naked DNA (phVEGF165) の遺伝子導入はすでに米国でヒトでも検討が加えられているが⁴²⁾, 長期効果には問題点が多いという。また, hepatocyte growth factor についても臨床試験がおこなわれようとしている。細胞療法としては, 自家末梢血単核球細胞移植治療などが試みられているが, 確立した治療法にはなっていない。実験段階ではあるが, 血管内皮前駆細胞, 骨髄単核球, 骨髄間葉系細胞などの移植の有効性が検討されている。

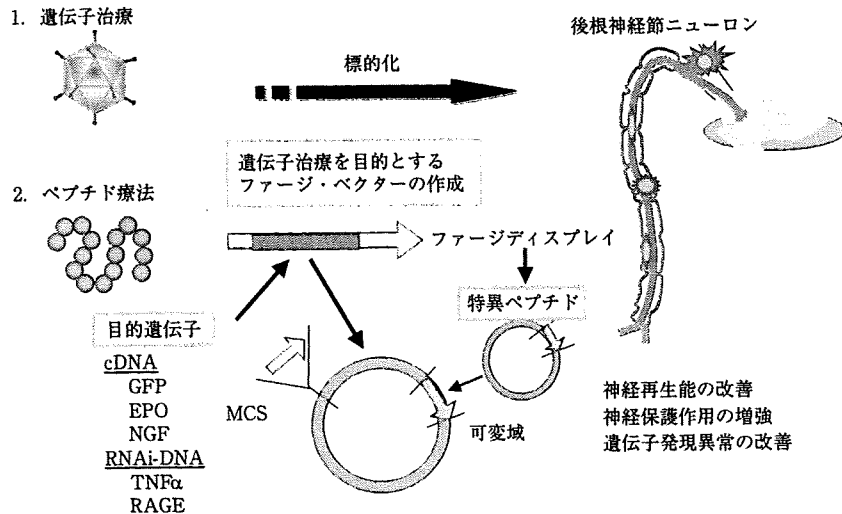


Fig. 5 糖尿病性ニューロパシーに対する新たな治療戦略

5) 標的療法⁴³⁾

成因仮説に基づく治療薬剤が有効性を示すためには標的組織に十分な濃度で運搬される必要がある。とくに神経栄養因子などでは drug delivery の問題が明らかになっている。DP は感覚神経が優位に障害される病態であり、とくに神経保護作用などを有する薬物の標的化のためには感覚神経の細胞体である DRG ニューロンに効率良く運搬する方法を確立する必要がある。このためには、後根神経節の血管内皮あるいはニューロンの表面に表出するペプチドを標的とする分子に神経保護作用を有する因子を結合させて運搬し、ニューロンに取り込ませる方法が有用と考えられる。われわれはファージ・ディスプレイ法をもちいて DRG ニューロン特異的ペプチドを同定したが、ニューロンを選択的に識別して効率良く結合するこれらのペプチドをもちいて当該遺伝子・ペプチドなどを組み込んだファージベクターを作成し、新たな治療法開発が期待できる (Fig.5)。

2. 局所性ニューロパシー

脳神経障害や腓骨神経障害などは、通常、自然に寛解するが、自己免疫機序が考慮される病態では、的確な治療をおこなわないと後遺症を残す可能性がある。糖尿病筋萎縮症では血管炎の関与が重要とされておりステロイド⁴⁴⁾⁴⁵⁾、免疫抑制剤⁴⁴⁾⁴⁵⁾、免疫グロブリン⁴⁶⁾などの有効性が報告されている。しかし、通常は自然緩解することが多く、自然史の解明と治療指針の確立が急務である。

3. 疼痛に対する対症療法

1) 治療後神経障害

長期にわたって高血糖が持続する患者、とくに神経障害のある患者の血糖を急速に正常化させればあいに、急性の経過でおこる。通常、1年以内に疼痛は軽快するので、患者を安心させ患者の不安を取り去ることが重要である。メキシレチンや三環系抗うつ薬などの投薬を単独あるいは併用投与が推奨される。

2) 糖尿病性神経因性疼痛

DN では、ほとんどすべての病型で疼痛がおこりうる。糖尿病性神経因性疼痛は、通常、DP に併発する疼痛を指す。同疼痛の発現機序の全貌は明らかではないが、少なくとも末梢神経の Na⁴⁷⁾、Ca チャンネル⁴⁸⁾活性化の関与が大きく、阻害作用を有するメキシレチンや抗けいれん薬が有効である。慢性化するにしたがい、脊髄後角もふくめた中枢側での活性化の関与が大きくなり、下行性抑制系の賦活(三環系抗うつ薬、SSRI、SNRI)、MNDA 受容体拮抗作用などが治療薬の作用点として重要となる。従来、無効とされたオピオイド(トラマドール、オキシコドン)の有効性も報告されている。メタアナリシスによる解析では、三環系抗うつ薬がもっとも有効であるとされている^{49)~51)}。近年、有用性の評価には疼痛に対する有効性のみならず、副作用も合わせて評価する必要性が指摘されるようになった⁵¹⁾。三環系抗うつ薬は、両面から、比較的すぐれていることが指摘されているが、 Amitriptyline などの 3 級アミンよりも、眠気・ふらつきなどの副作用の少ない 2 級アミン (Nortriptyline など) の使用を推奨する指摘もある⁵¹⁾。

また、抗けいれん薬の中では、従来タイプであるカルバマゼピン・フェニトインなどが、新しいタイプ (Ca チャンネル $\alpha 2\delta$ リガンド) のガバペンチンやプレガバリンより、有効性と副作用の両方ですぐれていると指摘する systematic review がある⁵²⁾。しかし、評価対象の総数は後者の方が多く、後者を最初に使用すべき薬物として位置付け、前者は 3 番手の薬物と位置付けているガイドラインもある (DN 以外のニューロパシーもふくむ) (Table 3)⁵¹⁾。一方、有効性を高めるためにも、また長期投与の副作用を防止する意味でもことなる作用を有する薬物の少量の併用⁵³⁾ (ガバペンチン + モルヒネなど) の試みが積極的に展開されるべきであろう。薬物の市場化は我が国では遅れているが、すでにプレガバリンとデュロキセチンは欧米で糖尿病性神経因性疼痛に対する薬物として認可され

Table 3 神経因性疼痛の管理ガイドライン

段階	薬物と選択順位		対応
1	1) 疼痛の評価 → 診断確定 2) 診断・治療が不明 → 疼痛専門家へ照会 3) 薬物治療で影響を受けたり、投与量の調整や経過観察を要する併発疾患の同定 4) 患者への説明		
2	1st line grade A	三環系抗うつ薬 (2級が原則) (ノルトリプチリン・デシプラミン)	適応があれば単独又は併用にて開始
		SNRI (デュロキセチン・ベンラファキシン)	
		Caチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド (ガバペンチン・プレガバリン)	
	リドカイン塗布薬	局所性疼痛: 本剤の単独塗布あるいは1st lineの薬物併用	
		オピオイド・トラマドール	急性痛・癌痛・急性増悪痛, 上記薬物での投与量調整中の一時的疼痛などの場合に, 単独又は1st lineの薬物と併用投与
3	疼痛・QOLの再評価を頻回実施: 1) 疼痛軽減が3/10以下で副作用に耐えうる場合, 治療薬継続. 2. 疼痛の程度が4/10以上の場合, 1st lineの薬物を1種類追加. 3. 疼痛改善ない場合 (30%以下の改善) は, 他の1st lineの薬物に変更		
4	2nd line grade A	オピオイド・トラマドール	1st lineの薬物の併用でも効果ない場合, 2ndあるいは3rd lineの薬物を考慮するか疼痛専門医師・疼痛センターに照会
	3rd line grade B	抗けいれん薬・SSRI・メキシレチン・NMDA受容体拮抗薬・カプサイシン塗布薬	

Recommendation : grade A : 投薬が強く進められる. grade B : 投薬が勧められる. (文献51を改変)

ている。我が国では、平成20年11月現在、数種類の薬物が臨床試験中あるいは準備段階にある。

一方、疼痛に対する治療薬の臨床試験の問題点が指摘されている。疼痛の評価指標の主要項目はVAS (visual analogue scale) やNRS (numerical rating scale) などの主観的指標がもちいられ、バイオマーカーや画像評価法などをもちいた客観的評価法の開発が強く望まれる。

おわりに

DNの全貌は解明されておらず、実際、従来の病型に該当しないような病像に触れることもある。また、主要病型であるDPにおいても有効な治療法の開発にはいたっていないが、一つには治療効果の評価法の進歩が切に望まれる。今後、細胞工学的な手法による神経組織への標的化の実現が期待されるが、一方では精密な患者観察の必要性を強調し過ぎることはない。

文 献

- 1) Thomas PK: Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes 1997; 46 (Suppl 2): S54—57
- 2) Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, et al: Diabetic neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005; 28: 956—962
- 3) Said G, Baudoin D, Toyooka K: Sensory loss, pains, motor deficit and axonal regeneration in length-dependent diabetic polyneuropathy. 2008 (published online)
- 4) Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, et al: The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. Neurology 1992; 42:

- 1164—1170
- 5) 糖尿病性神経障害を考える会: 糖尿病性多発神経障害の病期分類. 末梢神経 2004; 15: 93—94
- 6) Thomas PK: Motor involvement in diabetic neuropathy. Int J Diabetes 1994; 2: 1—4
- 7) Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al: Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care 2003; 26: 1553—1579
- 8) Suarez GA, Clark VM, Norell JE, et al: Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 240—245
- 9) Archer AG, Watkins PJ, Thomas PK, et al: The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; 46: 491—499
- 10) Wilbourn AJ: Diabetic entrapment and compression neuropathies. In Diabetic Neuropathy, ed by Dyck PJ, Thomas PK, Saunders, Philadelphia, 1999, pp 481—508
- 11) Asbury AK: Proximal diabetic neuropathy. Ann Neurol 1977; 2: 179—180
- 12) Said G, Goulon-Goeau C, Lacroix C, et al: Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. Ann Neurol 1994; 35: 559—569
- 13) Said G, Lacroix C, Lozeron P, et al: Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. Brain 2003; 126: 376—385
- 14) Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM: The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. Muscle Nerve 2001; 24: 1229—1231
- 15) Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al: The spectrum of

- neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003; 60: 108—111
- 16) Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, et al: Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 633—643
 - 17) Smith AG, Rose K, Singleton JR: Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. *J Neurol Sci* 2008; 273: 25—28
 - 18) Singleton JR, Smith AG, Russell JW, et al: Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003; 52: 2867—2873
 - 19) Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al: Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29: 1294—1299
 - 20) IG Obrosoba, et al: High-Fat Diet-Induced Neuropathy of pre-diabetes and obesity Effects of "healthy" diet and aldose reductase inhibition. *Diabetes* 2007; 56: 2598—2608
 - 21) Zochodne DW: Diabetic polyneuropathy: an update. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 527—533
 - 22) Dyck PJ: Hypoxic neuropathy: does hypoxia play a role in diabetic neuropathy? The 1988 Robert Wartenberg lecture. *Neurology* 1989; 39: 111—118
 - 23) Yasuda H, et al: Diabetic neuropathy and nerve regeneration. *Prog Neurobiol* 2003; 69: 229—285
 - 24) Obrosova IG, Li F, Abatan OI, et al: Role of poly (ADP-ribose) polymerase activation in diabetic neuropathy. *Diabetes* 2004; 53: 711—720
 - 25) Cameron NE, Cotter MA: Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway. *Curr Drug Targets* 2008; 9: 60—67
 - 26) Brussee V, Cunningham FA, Zochodne DW: Direct insulin signaling of neurons reverses diabetic neuropathy. *Diabetes* 2004; 53: 1824—1830
 - 27) Sima AA, Zhang W, Li ZG, et al: Molecular alterations underlie nodal and paranodal degeneration in type 1 diabetic neuropathy and are prevented by C-peptide. *Diabetes* 2004; 53: 1556—1563
 - 28) Ho EC, Lam KS, Chen YS, et al: Aldose reductase-deficient mice are protected from delayed motor nerve conduction velocity, increased c-Jun NH2-terminal kinase activation, depletion of reduced glutathione, increased superoxide accumulation, and DNA damage. *Diabetes* 2006; 55: 1946—1953
 - 29) Terashima T, Kojima H, Fujimiya M, et al: The fusion of bone-marrow-derived proinsulin-expressing cells with nerve cells underlies diabetic neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 12525—12530
 - 30) Yasuda H, Hirai A, Joko M, et al: Effect of aldose reductase inhibitor on cutaneous nerve fiber length in diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23: 705
 - 31) Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341—350
 - 32) Martin CL, Albers J, Herman WH, et al: Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006; 29: 340—344
 - 33) Dyck PJ, Davies JL, Clark VM, et al: Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. *Diabetes Care* 2007; 29: 2282—2288
 - 34) Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, 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
 - 35) Hotta N, Kawamori R, Atsumi Y, et al: ADCT Study Group: Stratified analyses for selecting appropriate target patients with diabetic peripheral neuropathy for long-term treatment with an aldose reductase inhibitor, epalrestat. *Diabet Med* 2008; 25: 818—825
 - 36) Hotta N, Toyota T, Matsuoka K, et al: Clinical efficacy of fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1776—1782
 - 37) Bril V, Buchanan RA: Aldose reductase inhibition by AS-3201 in sural nerve from patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 2369—2375
 - 38) Keen H, Payan J, Allawi J, et al: Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid. The gamma-Linolenic Acid Multicenter Trial Group. *Diabetes Care* 1993; 6: 8—15
 - 39) Malik RA, Williamson S, Abbott C, et al: Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998; 352: 1978—1981
 - 40) Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114—121
 - 41) Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT, et al: Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: A randomized controlled trial. rhNGF Clinical Investigator Group. *JAMA* 2000; 284: 2215—2221
 - 42) Isner JM, et al: VEGF gene transfer for diabetic neuropathy

- thy. *Hum Gene Ther* 2001; 12: 1593—1594
- 43) Oi J, Terashima T, Kojima H, et al: Isolation of specific peptides that home to dorsal root ganglion neurons in mice. *Neurosci Lett* 2008; 434: 266—272
- 44) Krendel DA, Costigan DA, Hopkins LC: Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Arch Neurol* 1995; 52: 1053—1061
- 45) Pascoe MK, Low PA, Windebank AJ, et al: Subacute diabetic proximal neuropathy. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 1123—1132
- 46) Jann S, Brammerio MA, Facchetti D, et al: Intravenous immunoglobulin is Effective in diabetic patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: long term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 80: 70—73
- 47) Hirade M, Yasuda H, Omatsu-Kanbe M, et al: Tetrodotoxin-resistant sodium channels of dorsal root ganglion neurons are readily activated in diabetic rats. *Neuroscience* 1999; 90: 933—939
- 48) Sanada M, Matsuura H, Omatsu-Kanbe M, et al: Cytosolic Ca²⁺ under high glucose with suppressed Na⁺/K⁺ pump activity in rat. *Neuroreport* 2004; 15: 197—201
- 49) Sindrup SH, Jensen TS: Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389
- 50) Wong MC, Chung JWY, Wong TKS: Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systemic review. *Brit Med J* 2007; 335: 87—96
- 51) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237—251
- 52) Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324—1334

Abstract

Pathophysiology and treatment for diabetic neuropathy

Hitoshi Yasuda, M.D.

Faculty of Nursing, Shiga University of Medical Science

Diabetic neuropathy (DN) is the most frequent among peripheral neuropathies. Since its pathophysiology is so complicated, neither classification nor therapeutic management of DN has been established. Sensory/autonomic polyneuropathy (DP) is the main type of DN. Since diabetic patients occasionally have one or more subtypes of DN and/or other polyneuropathy including treatable neuropathy like CIDP, the treatment for DP has to be conducted after excluding the possibility of other conditions. Glycemic control is most essential to prevent the development of DP. However, it is practically difficult to keep HbA_{1c} under 6.5% so that drinking and smoking better be restricted and blood pressure be properly maintained to retard the progression of DP. Aldose reductase inhibitor is only one commercially available drug for DP and its efficacy must be evaluated by nerve function tests along with subjective symptoms. More vigorous therapeutic procedure is expected by obtaining not only more potential drugs based on pathogenic mechanisms but also the technique targeting of DNA/siRNA of given peptides at dorsal root ganglion neurons.

(*Clin Neurol*, 49: 149—157, 2009)

Key words: diabetic neuropathy, classification, pathogenic mechanism, treatment, neuropathic pain

特集 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

安田 斎 *Hitoshi Yasuda* (滋賀医科大学医学部看護学科地域生活看護学講座教授)

● key words 糖尿病性神経障害/病型分類/病態/診断基準/small fiber neuropathy

はじめに

糖尿病性神経障害(DN)の臨床像は多彩であるうえ、DNと紛らわしい多くの他疾患を合併しやすく、DN個々の病型や他疾患の中には“treatable neuropathy”が含まれるので病態の見極めが必要になる。DNの主要病型である糖尿病多発ニューロパチー(DP)は感覚神経および自律神経障害主体の病像を呈し、特に自律神経障害は患者の生命予後に深く関与し、患者のQOLを大きく損なう。一方、日常診療では症状の有無が診断に重要視されがちであるが、無症状でありながら神経障害を有する患者は多く、神経学的診察がきわめて重要である。以上の一般的なDNあるいはDPの理解は、近年、飛躍的に深まったと考えられるが、現在もなお、病態の不明な病像に接することもあり、治療を行ううえで、病態の十分な理解が必要である。一方、DNの治療は、通常「診断」後、実施されるが、DP診断の根拠については検討すべき多くの課題がある。

本稿では、緩徐ではあるが着実に進歩しているDNの病態把握と診断に関する最近の進歩を概説するとともに今後の課題を呈示したい。

I. 糖尿病性神経障害の病態

DNの病型分類は、失調型、麻痺型、神経痛型という単純な分類から始まった(Leyden; 1893)が、これらの病型は血糖管理

の術もない神経障害の終末像である。現在、血糖管理が強化され、DNの病型が変化するとともに自然史や病態も少しずつ明らかになってきた。DNの病態の理解は病型分類と表裏一体であり、病型分類は病態の理解により可能になる。Leyden以降、多くの分類が提唱されてきたが、DNの病態を最も把握しやすいのは1997年発表のPK Thomasによる分類¹⁾と思われるので、これに準拠した米国糖尿病学会(ADA)の分類²⁾を対比させつつ最近の病態の進歩を概説したい(表1)¹⁾²⁾。

1 高血糖性ニューロパチー(hyperglycemic neuropathy)は病型として妥当か

糖尿病をはじめて指摘された時や血糖管理が悪い時に観察される四肢感覚異常で、通常、血糖正常化に伴い速やかに消失するとして分類に組み入れられた。拡大解釈してDNの経過中のいかなる時期においても血糖管理の悪化に対応して一時的に出現すると考える。器質的変化を伴うのではなく機能的異常に対応すると考えられる。その意味で病型分類に入れる必然性はなく、“一過性の血糖コントロール不良に起因する神経機能異常”で、事足りるとも考えられ、この病態を病型分類に入れることは必ずしも糖尿病の専門家においてもコンセンサスが得られている訳ではない。しかし病型を入れることによりDNの病態の全貌を把握するのに有用と考えられる。

2 感覚・自律神経性多発ニューロパチー(sensory/autonomic polyneuropathy)の病型は妥当か

DPは感覚神経障害優位であるが、足趾や足底部のしびれや疼

表1. 糖尿病性ニューロパチーの病型分類と発症機序仮説

A		B
高血糖性ニューロパチー	代謝異常(一過性機能障害)	対称性多発ニューロパチー
対称性多発ニューロパチー	器質的変化あり	急性感覚性
感覚・自律神経性ポリニューロパチー	代謝異常, 虚血	慢性感覚運動性
急性有痛性糖尿病性ニューロパチー	虚血 or (?)	自律神経性
局所性ニューロパチー	器質的変化あり	局所性ニューロパチー
脳神経障害	虚血	脳神経性
胸腹部ニューロパチー	虚血, 神経筋炎	体幹性
単性四肢ニューロパチー	絞扼, 虚血	四肢性
糖尿病性筋萎縮症	血管炎, 自己免疫異常	糖尿病性筋萎縮症
混合型		CIDP 併発性

(文献1, 2より引用改変)

痛などで初発し, “足袋型”の感覚症状を呈する期間は長く, 後期になると, “手袋靴下型”の感覚異常や前胸部・頭頂部にまで感覚症状が拡大したDP患者も存在する³⁾。このパターンは軸索変性の進展様式に起因し, 上肢より下肢神経が長いことから生じる。DPは, 緩徐進行性のため, 上肢と下肢の症状の解離が比較的長期間にわたる。感覚障害は, 中期までは, しびれ・疼痛などの陽性症状が, 末期には神経線維脱落による感覚低下などの陰性症状が主体である。しかし, 疼痛は発症機序の複雑さを反映してどの病期にも起こりうる。DPの症状は, 平均的には感覚神経→自律神経→運動神経の順に発現する。病期分類上も, 下肢遠位の筋力低下は後期に問題として扱っている⁴⁾。しかし, 糖尿病以外に病因を求められない緩徐進行性の対称性の遠位運動ニューロパチーの存在⁶⁾など, 病態の完全な解明には至っていない。

DPは, 感覚神経障害と自律神経障害が臨床的に優位な病型でありながら, 通常, sensorimotor neuropathyの用語のほうが使われることが多い。実際, ADAのコンセンサス²⁾では, Thomasの分類に準拠しながら, この用語を採用して, autonomic neuropathyは別項に分類されている(表1)¹⁾²⁾。この辺の用語法の最適化については, さらなる議論が必要と考える。

3 急性有痛性糖尿病性ニューロパチーを含む病態

本来, Thomasはこの病型を高血糖の持続下で急性発症するニューロパチー⁷⁾を指している。頻度などを考慮すると, 治療後神経障害のほうが重要と考えられる。実際, ADAのコンセンサスでは, 上述の2病態および高血糖性ニューロパチーも含めて急性感覚性ニューロパチーという用語を用いている(表1)¹⁾²⁾。

急性に疼痛を呈するニューロパチーの亜型は, これら以外にも, 胸腹部神経障害や糖尿病筋萎縮症などがあるが, これらは後述の局所性ニューロパチーに分類されよう。

4 糖尿病性筋萎縮症

比較的罹病期間の短い糖尿病患者に急性から亜急性の経過で非対称性の下肢筋力低下をきたし, 同部の深部疼痛を伴うことも多い。通常, 自然緩解するが, 後遺症を残すこともある。近位運動神経障害⁸⁾など多くの同義語が使われるが, 下肢のみならず上肢や体幹部も侵襲され, 異なる病像を併せもち, 原因として血管炎が強く示唆されていること⁹⁾を考慮すると, Saidらの提唱するmultifocal diabetic neuropathy¹⁰⁾の病名のもとに類似症例を一括分類したほうが適切かもしれない。病態解明が望まれる。

5 IGTニューロパチー

耐糖能異常(IGT)患者で, 疼痛を伴うsmall fiber neuropathy⁵⁾が多いことが欧米で指摘されている¹¹⁾¹²⁾。わが国での実態は不明である。IGTでDPを惹起しうることは国内外の疫学的研究¹³⁾で報告されているが, それとは視点が多少異なり, メタボリック症候群で惹起されることも報告¹⁴⁾されている。成因は明らかではないが, 大血管症や他の細小血管症で推測されているように, 食後高血糖やインスリン抵抗性に伴う酸化ストレスや組織サイトカイン産生に起因する血管内皮障害を推測する研究者¹⁵⁾もいる。食事療法や運動療法のみで改善することが報告¹⁶⁾されているが, すべての症例が本当にIGTのみでニューロパチーが惹起されているのかという疑問は残る。一方, 高脂肪食で飼育

表 2. 至適基準を“NIS(LL)+7 tests”とした場合の各診断基準の感度と特異度

診断基準	DPN 頻度 (%)	感度 (%)	特異度 (%)
1. NIS(LL)+7 tests	30	100	100
2. アキレス腱反射低下・消失	25	60	91
3. 振動覚低下(足趾) (音叉)	58	17	96
4. 上記の2と3	27	62	88
5. 上記2+振動覚閾値 (CASE IV)	38	83	81
6. NIS(LL)	30	69	87
7. ≥ 2 tests 異常	37	88	84
8. ≥ 2 tests 異常 (1 NC or QAT)	36	88	86
9. ≥ 1 神経(伝導検査異常)	57	93	58
10. ≥ 2 神経(伝導検査異常)	30	81	91
11. ≥ 3 神経(伝導検査異常)	17	52	98

(文献 23 より引用改変)

したマウスは肥満と IGT を示し、血中インスリン・FFA 高値、神経ソルビトール増加とともに、アロディニア・痛覚過敏を示すが、普通食+アルドース還元酵素阻害薬 (ARI) 投与ですべての指標の改善が得られたという¹⁷⁾。IGT やメタボリック症候群に起因する神経障害の成因を考慮するうえで興味深い。

6 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP)

脱髄性ニューロパチーである CIDP が糖尿病患者に高頻度に併発することが認知されるようになってきた。Sharma らは CIDP を有するオッズ比は糖尿病患者が非糖尿病患者の 11 倍と呈示¹⁸⁾、また、一方、Lozeron らは神経内科紹介の糖尿病患者の 9% に CIDP を合併していたと報告した¹⁹⁾。しかし、前者では、各種ニューロパチーを含む神経内科疾患が母集団であり、後者は症候性ニューロパチーを有する紹介患者が母集団で、いずれも患者選択のバイアスが否定できない。同様な報告が他にもあるが、一般住民を対象とする疫学研究が急務である。一般的に DM-CIDP の臨床像は DP より経過が早く、筋力低下が著しく、伝導ブロックを呈するとされ、近年、治療法につき、コルチコステロイドや免疫抑制薬に加えて、特に大量免疫グロブリン静注 (IVIG) の効果が強調されている。Sharma らの 26 名の DM-CIDP 中、21 名で IVIG (400mg/kg/日×5日間) が有効であったとの報告²⁰⁾に加えて、Jann らは、16 名の DM-CIDP に対して、平均 4 回の IVIG 後の 40 週の長期経過観察により 2 例の non-responder を除いて有意に Neuropathy Impairment Score (平均 38→16) と modified Rankin scale (平均 3.5→1.8) が得られたと報告している²¹⁾。

DP を有する糖尿病患者の治療に際しては“treatable neuropathy”としての CIDP を除外するために精密な検索を実施すべきであり、この重要性を考慮して ADA の DN 病型分類では“coexisting CIDP”として 1 病型として分類している (表 1)¹²⁾。

II. 糖尿病性神経障害の診断

1 至適診断基準

DN の絶対的な基準はないが、一般的には、病理所見が疾病の至適基準とされ、健常者の神経から得られた神経線維数やときほぐし標本所見などの組み合わせによる指標を性や年齢を勘案して算出したものが最良と思われ、実際に報告されている²²⁾。しかし、患者から神経を採取するわけにはいかない。このため、臨床的検討から種々の診断基準が作成されてきた。

DN の診断基準として最も信頼性のある基準は米国ロチェスター糖尿病臨床試験で用いられている NIS (LL)+7 tests であろう (表 2)²³⁾。これは Neuropathy Impairment Score of Lower Limbs に伝導検査 5 項目、振動覚検査および心拍変動による自律神経機能検査を加えて 7 項目の検査によって評価するもので、個々の検査値には、健常者コホート分布から、95 パーセントイル以下に 0、95～99 パーセントイルに 1、99～99.9 パーセントイルに 2、99.9 パーセントイル以上に 3 を配して、総計スコア 4.5 (健常者の 97.5 パーセントイル) 以上を神経障害ありとするものである。信頼性と妥当性は十分検証されており、新しい診断基準の有用性を検証するためには、この基準を至適基

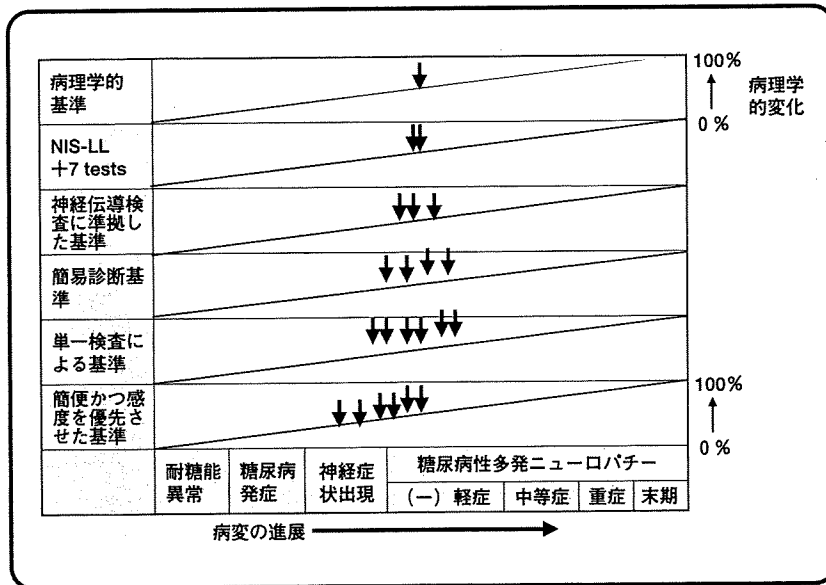


図. 異なる診断基準による糖尿病性多発ニューロパチーの推定診断時期

準として感度と特異度を求めることにより評価することが望ましい。しかし、この基準を使いこなすのは難しく、神経伝導検査(2神経以上で異常)を至適基準にすることは許容範囲と思われる。ちなみに、本基準を至適基準とすると神経伝導検査基準の感度は81%、特異度は91%である(表2)²³⁾。

2 簡易診断基準

DNの日常診療や臨床試験のスクリーニングに際しては、より簡便な方法で診断基準としての用が足せられる。「糖尿病性神経障害を考える会」の簡易診断基準の作成後、一般的にDNの病態・病型に対する認識がかなり向上してきた。DN診断に際して自覚的感覚症状の占める割合は、必要以上に大きかったが、アキレス腱反射などが本基準に含まれることにより客観的検査の重要性の認識が深まった。本基準の必須項目はニューロパチーの診断に必要な最小限度のものであり、覚えやすく教育的な効果は大きいと考えられる。一方、本基準は神経伝導検査による判定との整合性は高く、日常診療におけるDN診断やスクリーニングのための方策としての意義は深い²⁴⁾。

3 早期診断

DPは患者の生命予後やQOLに影響を与えるので早期に診断して治療を開始すべきであるという基本的命題がある。通常、

DNの早期診断とは「確定診断基準」を用いてできるだけ早く診断を下して対処しようとするものである。しかし、DNの非可逆性を考慮すると、確定診断しうる病期はすでに治療に対する反応性が悪くなっている可能性がある。また、最も確実な診断基準、たとえば病理学的基準を用いても、1点を基準とすると、近傍にあっても、そこに到達していない症例はDPでないと判定されるが、実際には生物に、そのような1点は存在しないので、ある程度の幅をもたせた基準のほうが实际的であろう。特に、治療を念頭においた基準においては、非可逆性も考慮して感度を優先させた基準を採択して、できればDPの自然史を体现するmonotonicityを示す評価項目の活用により、確定診断しうる時期より早い時期の病像解析により、DPと診断することも可能ではないかと考える(図)。

4 Small fiber neuropathyの診断と早期診断

DPの早期診断は、small fiber neuropathyとの関連で難しい問題をはらむ。近年、糖尿病ではsmall fiberが先に障害を受けるとの考え方が支配的である。温痛覚や自律神経機能はsmall fiberにより伝達されるので、糖尿病では、これらの機能低下が先行すると考えられるが、実際、2型糖尿病と診断された時に、すでに自律神経機能低下がかなりの割合で存在することが報告されている。また、痛覚や冷覚機能低下が振動覚低下に先行する

との報告もある。病理学的にも、small fiberの終末部が存在する表皮においてIGTや糖尿病早期から神経密度が低下し、変性所見を認めることが報告されている。ただ、small fiberとlarge fiberの機能を同一の検査で比較することや、皮膚の両神経線維の終末部を病理学的に同じ評価尺度で定量的に比較検討することは困難である。神経束の神経線維密度を比較した成績によると、ある程度進行した病期においては、small fiberからlarge fiberまで神経線維のサイズによる脱落の優位性は認めず個人差が大きかった²⁶⁾。この検討はDPの初期病変を検討しているのではないので、いずれの線維が先行して障害されるかとの間の答えにはなっていないが何らかの示唆を与える。

近年、早期病変の診断に角膜の神経線維の分布を肉眼的に捉える方法により非侵襲的に神経密度を評価しうることが報告されている²⁷⁾。皮膚や角膜神経線維は治療による介入に比較的、良好に反応し、神経終末部は再生も起こりやすいと考えられる。また、これらの神経線維周囲の環境は厳密には血液神経関門や神経周膜関門がなく、神経本幹のそれとは異なる環境にあるので、神経束の変化を正確に反映させたものではない。自律神経機能検査を含むsmall fiber function testや表皮線維密度²⁸⁾を評価項目とした際、かなりの割合で早期患者を検出できると考えられる。しかし、容易に可逆的变化を示しうる検査項目を用いた“確定診断”の妥当性については検証する必要があるかもしれない。

おわりに

DNは末梢神経障害の中でも特異な病態である。病態が多岐にわたり、頻度が高いことから他疾患との合併も必然的に多くなる。主要病型はDPで緩徐進行性であるが、急性で突発的に発症する病型もあり、それらでは後遺症を残す場合もある。DNの病型なのか他疾患であるのか判定に難渋する場合もある。治療にあたっては、DPとDNの他病型および他のポリニューロパチーでは対応の仕方が全く異なるので、注意深い臨床観察が必要である。いずれにしても診療にあたっては、主要病型のDPの病態に精通することが第一歩であり、問診とベッドサイドでの診察が極めて有効であり病態把握と診断への一里塚である。



筆者プロフィール

安田 泰

1974年 和歌山県立医科大学卒業
 1978年 大阪大学大学院医学研究科病理学専攻卒業
 1980年 滋賀医科大学第3内科助手
 1984～1986年 米国メイヨークリニック神経内科学
 1992年 滋賀医科大学第3内科講師
 2002年 同 大学内科学講座助教授（神経内科長併任）
 2005年 同 大学医学部看護学科地域生活看護学講座教授
 現在に至る
 主に「糖尿病性神経障害の病態と臨床」研究に従事。

◎文献

1. Thomas PK : Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 46 (Suppl 2) : S545-S547, 1997
2. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, et al : Diabetic neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28 : 956-962, 2005
3. Said G, Baudoïn D, Toyooka K : Sensory loss, pains, motor deficit and axonal regeneration in length-dependent diabetic polyneuropathy. *J Neurol* 255 : 1693-1702, 2008
4. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, et al : The Rochester Diabetic Neuropathy Study : reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 42 : 1164-1170, 1992
5. 糖尿病性神経障害を考える会 : 糖尿病性多発神経障害の病期分類. *末梢神経* 15 : 93-94, 2004
6. Thomas PK : Motor involvement in diabetic neuropathy. *Int J Diabetes* 2 : 1-4, 1994
7. Archer AG, Watkins PJ, Thomas PK, et al : The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46 : 491-499, 1983
8. Asbury AK : Proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 2 : 179-180, 1977
9. 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
10. Said G, Lacroix C, Lozeron P, et al : Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. *Brain* 126 : 376-385, 2003
11. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM : The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 24 : 1229-1231, 2001
12. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al : The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 60 : 108-111, 2003
13. Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, et al : Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 131 : 633-643, 1990
14. Smith AG, Rose K, Singleton JR : Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. *J Neurol Sci* 273 : 25-28, 2008
15. Singleton JR, Smith AG, Russell JW, et al : Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 52 : 2867-2873, 2003

16. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al : Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* **29** : 1294-1299, 2006
17. Obrosova IG, Ilnytska O, Lyzogubov VV, et al : High-fat diet-induced neuropathy of pre-diabetes and obesity effects of "healthy" diet and aldose reductase inhibition. *Diabetes* **56** : 2598-2608, 2007
18. Sharma KR, Cross J, Farronay O, et al : Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol* **59** : 758-765, 2002
19. Lozeron P, Nahum L, Lacroix C, et al : Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. *J Neurol* **249** : 569-575, 2002
20. Sharma KR, Cross J, Ayyar DR, et al : Diabetic demyelinating polyneuropathy responsive to intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* **59** : 751-757, 2002
21. Jann S, Bramerio MA, Facchetti D, et al : Intravenous immunoglobulin is effective in patients with diabetes and with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: long term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **80** : 70-73, 2009
22. Dyck PJ, Karnes JL, Daube J, et al : Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain* **108** : 861-880, 1985
23. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, et al : Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology* **49** : 229-239, 1997
24. Yasuda H, Sanada M, Kitada K, et al : Rationale and usefulness of newly devised abbreviated diagnostic criteria and staging for diabetic polyneuropathy. *Diab Res Clin Pract* **77**(suppl 1) : S178-183, 2007
25. Dyck PJ, O'Brien PC, Litchy WJ, et al : Monotonicity of nerve tests in diabetes: subclinical nerve dysfunction precedes diagnosis of polyneuropathy. *Diabetes Care* **28** : 2192-2200, 2005
26. Dyck PJ, Lais A, Karnes JL, et al : Fiber loss is primary and multifocal in sural nerves in diabetic polyneuropathy. *Ann Neurol* **19** : 425-439, 1986
27. Hossain P, Sachdev A, Malik RA : Early detection of diabetic peripheral neuropathy with corneal confocal microscopy. *Lancet* **366** : 1340-1343, 2005
28. Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M : Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes* **56** : 2148-2154, 2007