

201021055A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

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に関する研究

平成 22 年度 総括研究報告書

研究代表者 八木橋 操六

平成 23 年 (2011) 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
作成に関する研究…………… 1
八木橋 操六
(資料) 糖尿病多発神経障害の臨床病期分類のための疫学調査プロトコール

II. 分担研究報告

1. 糖尿病神経障害の病態と治療に関する検討……………11
安田 斎
2. 糖尿病性神経障害患者の登録と症例の追跡調査……………13
佐藤 譲
3. 糖尿病神経障害の実態調査に関する研究……………15
佐々木 秀行
4. 糖尿病神経障害の病態解析に関する研究……………19
出口 尚寿
5. 糖尿病性心自律神経障害に関する研究……………21
麻生 好正
6. 糖尿病性合併症の発症・進展と前駆細胞機能に関する検討……………23
中村 二郎
7. 糖尿病性神経障害の皮膚生検による解析……………29
杉本 一博

III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………33

IV. 研究成果の刊行物・別刷……………35

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

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および病期別の治療・管理ガイドラインの作成を目指し、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。病期分類案の科学性検証のため、神経伝導検査、および皮膚生検による神経病理学的評価を加えた。調査3年目に入り、登録症例数は1146例であり、Ⅰ期神経障害なし63%、Ⅱ期無症状期神経障害17%、Ⅲ期症状期前期9%、Ⅳ期症状期中期3%、Ⅴ期1%であり、進行期への危険因子として罹病期間、血糖コントロール、高血圧があげられた。神経伝導検査、皮膚病理所見と病期は一致し、病期分類の妥当性が示された。一方、表皮内神経線維はⅠ期の患者でも変性・脱落を示し、神経障害が極めて早期から進展していることが実証された。今後の追跡調査によって神経障害の進展、それに対する促進因子など明らかにされ、神経障害の予防、進展阻止のための具体的な管理・治療指針が作成される予定である。

研究分担者

佐藤 譲 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

糖尿病多発神経障害の病理学的背景には進行性の末梢優位な神経線維の変性・脱落がある。この病理学的背景に対し、多発神経障害の病態がどのように進行するかについてはいまだ明らかにはされていない。糖尿病多発神経障害の自然史を明らかにし、その進展を反映できるような臨床病期分類があれば、それを指標に糖尿病患者の管理・治療の指針が確立可能となる。本研究は、糖尿病患者の末梢神経障害徴候を経時的に観察し、それがいかに推移するかをまとめることにより多発神経障害の臨床病期分類を確立することを目的としている。また、神経障害

の重症度を客観的に評価する必要があることから、神経伝導検査や皮膚生検による神経病理評価を加えて病期分類との関連を試みる。3年目の研究では、主に皮膚生検による評価を主体とし病期分類との関連を検討した。

B. 研究方法

糖尿病多発神経障害の病期分類のための疫学調査に登録した症例数は、全国多施設から収集し、3年目で1200例に達した。それらを病期分類にあてはめ（病期分類は資料参照）、登録症例がどの病期に属するかを決定した。同時にプロトコルに掲げるように、患者の背景となる年齢、血糖コントロール状態（HbA1c）、高血圧、血中脂質、臨床症状、治療状態などを記録し、各病期分類に属する群間比較を行い、病期進展に対する因子のインパクトを統計学的に検討した。

神経伝導検査は登録症例の中で無作為に実施可能であった100例についてまとめ、病期との比較検定を行った。神経生理学的検査は正中神経、脛骨神経における運動神経伝導速度、振幅、F波潜時を求めた。一方、正中神経、腓腹神経での感覚神経伝導速度、振幅についても測定した。自律神経障害についてはCVRRを検討した。

登録症例が3年目となり1146名に達し、その横断調査結果および2年経過観察例362名にについての経時的変化の調査をまとめた。登録症例については、「DN」の病態観察として、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。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。なお、2年目の経時的観察の可能であった362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。

皮膚病理評価は、同意の得られた糖尿病患者86例、健常対照者37名について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。

なお登録症例についての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し、解析は常に無作為に行った。

（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、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1146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47%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）63%、Ⅱ期（無症状期神経障害）17%、Ⅲ期（症状期前期神経障害）9%、Ⅳ期（症状期中期神経障害）3%、Ⅴ期（症状期後期神経障害）1%であった。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%であった。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はいずれも30%を超えていた。

神経生理学的検査結果では、脛骨神経伝導速度での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も病期分類のⅢ期、Ⅳ期で重なりがみられたものの段階的遅延を示した。また、腓腹神経、脛骨神経、正中神経伝導速度の活動電位の振幅もⅠ期からⅤ期まで、段階的に減少した。

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、それぞれのOdds比は2.445、1.233、1.698、2.012と高値を示し有意であった（いずれも $p<0.01$ ）。また、腎症、網膜症の病期と神経障害の病期は強い相関を示した（ $p<0.01$ ）。

皮膚生検による表皮神経線維分布の検討では、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%以下に減少しているものが半数以上を占めた。また、「神経障害あり」のⅡ期、Ⅲ期、Ⅳ期例ではいずれも高度減少例が多く、病期と神経線維消失率とは相関をみなかった。これに対し、表皮内神経線維脱失は網膜症と有意の相関を示した（ $p<0.001$ ）。神経脱失が早期から観察されたため、Ⅰ期、Ⅱ期の神経障害なし、無症状期の例についての表皮内神経線維と神経伝導検査の関連をみた。その結果、F波潜時、腓腹神経伝導速度、CVRRいずれとも強い相関を示した。

経過観察できた362例での病期進行例は47名（13%）であり、一方好転例は36例（10%）であった。この変化には血糖コントロール、高血圧等の因子の関与がみられた。

D. 考察

今回の研究から、糖尿病多発神経障害の病期進展に関わる因子として、罹病期間、血糖コントロール、高血圧が同定さ

れた。従って、神経障害の進展抑制には血糖コントロール、高血圧是正が不可欠と考えられる。欧米のデータでは、神経障害の進展因子として、上記に加えて脂質異常、喫煙などがあげられている。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あり、神経障害の成因に関わる各因子についての更なる検討が必要とされる。

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、提唱した病期分類はほぼ妥当なものであることが確認された。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も示された。しかしながら、概ね日常糖尿病臨床のうえで今回、我々の提唱した病期分類は簡便で、使用しやすいことが明らかとなった。また、腎症、網膜症の病期と今回の神経障害の病期とが密接な相関を示したことから、糖尿病に特徴的な細小血管障害のひとつとして神経障害も発症進展していくものと思われる。

皮膚生検によってⅠ期「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。神経障害が耐糖能異常の段階から起こることは、欧米から多数の報告がみられ、皮膚生検の評価でもほぼ同様の結果が得られている。皮膚生検は安全で、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

るのかも知れない。

今年度の調査で、2年目評価が可能であった症例が362例であった。血糖コントロールの管理が良好な例では好転例も多く、神経障害の可逆性を思わせるものである。今後の追跡調査により、病期好転例、悪化例における因子解析から、新たな治療指針の生まれる可能性も大きい。

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、進展因子である血糖コントロール、高血圧の是正、積極的な成因に基づく治療が必要とされる。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1.論文発表

1) Yagihashi S. Diabetic Neuropathy. A new horizon for the treatment? In Treatment Strategies Diabetes, Lloyd N (ed), Cambridge Research Center, London, 95-101, 2010

2) Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy. Where are we now and where to go? J Diabetes Invest 2: 18-32, 2011

3) Hashimoto Y, Yamagishi SI, Mizukami H, Yabe-Nishimura C, Lim SW, Kwon

- HM, Yagihashi S. Polyol pathway and diabetic nephropathy revisited: Early tubular cell changes and glomerulopathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase. *J Diabetes Invest* 2:111-122, 2011
- 4) Satoh J, Yagihashi S, Baba M, Suzuki M, Arakawa A, Yoshiyama T, Shoji S. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med* 28:109-116, 2011
- 5) Nukada H, McMorran PD, Baba M, Ogasawara S, Yagihashi S. Increased susceptibility to ischemia and macrophage activation in STZ-diabetic rat nerve. *Brain Res* 1373:172-182, 2011.
- 6) Mizukami H, Ogasawara S, Yamagishi S, Takahashi K, Yagihashi S. Methylcobalamin effects on diabetic neuropathy and nerve protein kinase C in rats. *Eur J Clin Invest* 41:442-50, 2011
- 7) Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, Chak E, Uchida T, Mizukami H, Fujitani Y, Kawamori R, Miyatsuka T, Kosaka Y, Yang K, Honig G, van der Hart M, Kishimoto N, Wang J, Yagihashi S, Tecott LH, Watada H, German MS. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med* 16:804-8, 2010
- 8) Shikama Y, Kitazawa J, Yagihashi N, Uehara O, Murata Y, Yajima N, Wada R, Yagihashi S. Localized amyloidosis at the site of repeated insulin injection in a diabetic patient. *Intern Med* 49:397-401, 2010
- 9) Kawaguchi Y, Ebina M, Sato T, Ishiguro Y, Yagihashi S, Hirota K. A case of trigeminal neuralgia complicated by ipsilateral temporal arteritis. *J Anesth* 24:139-42, 2010
- 10) Yagihashi S, Mizukami H, Ogasawara S, Yamagishi S, Nukada H, Kato N, Hibi C, Chung S, Chung S. The role of the polyol pathway in acute kidney injury caused by hindlimb ischaemia in mice. *J Pathol* 220:530-41, 2010
- 11) Miki Y, Mori F, Nunomura J, Ookawa K, Yajima N, Yagihashi S, Wakabayashi K. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis with pallido-nigro-lusian degeneration: a TDP-43 immunohistochemical study. *Neuropathology* 30:149-53, 2010
- 12) Nishizawa Y, Wada R, Baba M, Takeuchi M, Hanyu-Itabashi C, Yagihashi S. Neuropathy induced by exogenously administered advanced glycation end-products in rats. *J Diabetes Invest* 1: 40-49, 2010
- 13) 八木橋操六：単神経障害。糖尿病最新の治療。2010-2012。（河盛隆造、岩本安彦編）、南江堂、東京、194-196、2010
- 14) 八木橋操六：糖尿病合併症の病理。糖尿病ナビゲーター第2版、門脇孝編、メディカルレビュー社、東京、426-427、2010
- 15) 杉本一博、八木橋操六、保嶋実：神経障害治療薬の選択と使い方。Pharma Navigator 糖尿病編、河盛隆造監修、山岸昌一編、メディカルレビュー社、東京、166-179、2010

16) 水上浩哉、八木橋操六：糖尿病性神経障害の病理. 月刊糖尿病 3 (3) : 20-25、2011

17) 八木橋操六、稲葉渉、水上浩哉：2型糖尿病患者の膵β細胞機能・量の障害. 2型糖尿病患者の膵β細胞量の異常. ホルモンと臨床 58 (1) : 57-64、2010

18) 八木橋操六. 糖尿病性神経障害. 治療. 診療ガイドラインに基づく治療戦略. 日本臨床 68 (増刊9:糖尿病性細小血管症) : 616-621、2010

19) 水上浩哉、八木橋操六：糖尿病性神経障害. 病態生理・機能異常. サイトカイン. 日本臨床 68 (増刊9 糖尿病性細小血管症) : 563-567、2010

20) 和田龍一、八木橋操六：糖尿病性神経障害. 糖尿病神経障害の病理. 日本臨床 68 (増刊9 糖尿病性細小血管症) : 542-546、2010

21) 八木橋操六、水上浩哉、高橋一徳、稲葉渉：糖尿病研究の進歩と展望(膵β細胞死の分子機構) 2型糖尿病の膵β細胞の病理. 糖尿病学の進歩 44:142-146、2010

22) 八木橋操六：糖尿病性神経障害の病態生理と病理. 臨床脳波 52 (6) : 307-313、2010

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)

糖尿病多発神経障害の臨床病期分類のための疫学調査プロトコール

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、ビッグアナイド薬、 α -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、 α ブロッカー、
 β 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 ^{注1}	簡易診断基準 条件項目			感覚障害 ^{注2}	自律神経 障害 ^{注2}	運動障害 ^{注2}	備考1	備考2
	自覚症状 ^{注3}	アキレス腱 反射低下・ 消失	振動覚 低下	表在感覚 低下 ^{注4}	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 ^{注5}	条件項目に よる 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	
Ⅳ		中期		あり	あり	なし	軽度 ~中等度	
Ⅴ		後期		あり ^{注7}	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. 分担研究報告

【研究題目】糖尿病神経障害の病態と治療に関する検討

【分担研究の実際】

1. 糖尿病患者の有痛性筋痙攣の臨床像

糖尿病患者で頻度が高く、QOL 低下に深く関与している有痛性筋痙攣（こむら返り）の病態を明らかにするために、滋賀医科大学糖尿病外来を中心に入院患者も含めて毎年、3年間にわたって秋季にアンケート調査による検討を行った。

①平成20年度（健常者90人、糖尿病患者20人）：有痛性筋痙攣の起こりやすい部位は、健常者は下肢中心、糖尿病患者は、下肢とともに上肢にも起こりやすかった。健常者の発作時間は10～30秒が最も多く、糖尿病患者は1～5分が最も多かった。

②平成21年度（健常者99名、糖尿病患者57名）：糖尿病患者と健常者では発作を起こす頻度は1週間で1回以上が12.3%vs3%と糖尿病で多かった。健常者が下腿中心に起こしやすいのに対し、糖尿病患者は足が最も多かった。また、健常者は冬に多いが、糖尿病患者は季節との関係はなかった。発作の持続時間は両群ともに10秒から30秒までが最も多かったが、糖尿病患者でのみ5分以上があり、統計学的に有意差が認められた。また、糖尿病患者の一部に発生部位が健常者には認められない3箇所以上の患者が存在した。血糖コントロールとの関係でHbA1c6.5%以上では以下に比べて概ね頻度は高かった。また、治療との関連ではインスリン治療者で多い傾向があった。

③平成22年度（糖尿病患者108名、健常者123名）：発作の有無は両群間に差はないが、発作が1週間に1回以上起こる比率と発作時間が1分以上持続する比率は糖尿病患者で有意に高頻度であった。両群ともに好発部位は下腿・足が多く、冬季及び就寝中に起こりやすく、つった部分を延ばす対処法が多かった。血糖管理との関連は明らかでなかった。

以上の解析から糖尿病患者では、健常者に比べてけいれん発作の持続が長いことが最も普遍的な特徴であることが分かった。有痛性筋痙攣の聴取に当たっては、発作の有無のみを尋ねるのではなく、頻度と持続時間を併せて聴取することが治療上からも理にかなっていると考えられた。

2. 有痛性糖尿病神経障害に対する SNRI デュロキセチンの治療効果について多施設臨床試験

有痛性糖尿病神経障害(PDN)は患者 QOL は著明に妨げる。治療は血糖コントロールの強化や生活習慣の改善に加えて、種々の薬物が試みられているが、治療に抵抗することが多い。セロトニン・ノルアドレナリン選択的阻害薬(SNRI)は PDN に対する薬物として米国、英国を始め、2007年4月時点で65カ国で適応承認を受けている。承認までに、第Ⅱ相用量設定試験と第Ⅲ相比較試験、2つのオープンラベル安全性試験が実施され、有効性と安全性に

つき認められているが、我が国においては実施されていなかった。そこで、339名（最終）の患者を3群（実薬40mg(85名)、60mg(86名)、偽薬(167名)に分け、12週間、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較のデザインで行われた。主評価項目である24時間平均疼痛スコアは12週間後において、実薬各群及び併合群で偽薬群に比較して有意に改善した。副作用は実薬群で頻度が高かったが重篤な副作用はなかった。以上の成績は今後、わが国における適応追加が期待される。

【論文】

1. Yasuda H, Hotta N, Nakao K, Kasuga M, Kashiwagi A, Kawamori R :Superiority of duroxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain:Results of a randomized controlled trial in Japan. *Journal of diabetes Investigation*2:132-139, 2011.
2. 安田斎：有痛性神経障害の診療, 荒木栄一、西川武志編、中山書店、東京,2011.
3. 安田斎：糖尿病性神経障害の診断と病期分類. *糖尿病* 3 :51-59 ,2011.
4. 安田斎：糖尿病性神経障害管理診断法. *糖尿病レクチャー* 1 :604-610,2011.
5. 安田斎：こむらがえり一芍薬甘草湯などー. *診断と治療* 99 :2010.
6. 出口尚寿、安田斎：糖尿病性細小血管症（第2版）. *消化器機能障害*.
日本臨床 68（増刊号9） :656-660 ,2010.
7. 安田斎：糖尿病の療養指導 Q&A 糖尿病神経障害. *プラクティス* 27 :675-677 ,2010
8. 安田斎：SNRI のすべて（第2版）：糖尿病性神経障害（印刷中）
9. 真田充、安田斎：糖尿病性細小血管症（第2版）. *糖尿病性神経障害の疫学*. 日本臨床増刊号9 :538-541,2010.
10. 安田斎：糖尿病多発ニューロパチー. 日本臨床 68 増刊号9 :578-581 ,2010.
11. 安田斎：今日の治療指針 2010年版：筋クランプ（こむら返り）,医学書院 ,2010 ,pp711-712.
12. 安田斎：糖尿病最新の治療 2010-2012:感覚運動神経障害. 河盛隆造、岩本安彦編、南江堂、東京、2010 ,pp191-193.
- 13 糖尿病性神経障害の病態と治療ー新しい展開ー. *診療と新薬* 46 :591-592,2009.
- 14 糖尿病胃麻痺の薬物療法は？肥満と糖尿病 8 :242-243,2009.
- 15 安田斎、酒井美也子、福井香代子:糖尿病足病変：神経障害の視点から. 1 :26-33,2009.
16. インスリン治療患者に痛みが起きにくい理由. *日本醫事新報*. No.4452 :73-75 ,2009.

<研究成果の概要>

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フォローアップ中である。

2. 糖尿病性神経障害に関する研究成果

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

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 のエパルレスタ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、エパルレスタット 5 年以上（平均 8.6 年）の長期服用者（N=111）と性・年齢・糖尿病罹病期間などを一致させた糖尿病神経障害のある対照群（N=64）を対象に、心血管イベントの発症率と調査した。

その結果、心筋梗塞発症率はエパルレスタット群の 3.5 人年に対して、対照群では 12.8 人年であった。カプランマイヤー法でも両群間に有意差があった（Logrank test $p=0.019$ ）。一方、脳卒中発症率については両群間で有意差はなく（8.9 対 9.3）、カプランマイヤー法でも差が見られなかった（Logrank test $p=0.919$ ）。

(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 (Satoh J, Yagihashi S, Baba M, et al: Diabet Med. 28(1):109-116, 2011)。

上記の効果と安全性は、54 週間の長期投与によっても確認された (J Satoh J, Yagihashi S, Baba M, et al: J Diabet Invest 2011, in press)。

2010 年度 論文 (主なもの)

1. Satoh J, Yagihashi S, Baba M, Suzuki M, Arakawa A, Yoshiyama T, Shoji S: Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabet Med. 28(1):109-116, 2011.
2. Satoh J, Yagihashi S, Baba M, Suzuki M, Arakawa A, Yoshiyama T: Efficacy and safety evaluation of pregabalin treatment over 52 weeks in patients with diabetic neuropathic pain extended after a double-blind placebo-controlled trial. J Diabet Invest 2011, in press.

1. 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。3年目のデータ収集はおよそ60例であった。残念ながら皮膚生検を実施することはできなかった。

2. 神経障害をはじめとする糖尿病合併症に関する研究成果

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22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

- ・糖尿病多発神経障害の診断・病期分類の評価に関する研究

かかりつけ医に対するアンケート調査（振動覚検査を含む）と当科で実施した検査成績を比較して糖尿病多発神経障害の診断・病期分類の問題点を検討した（学会発表2,3）。

- ・痒痒感と糖尿病多発神経障害の関連性に関する研究

原因不明の体幹部搔痒感（TPUO）が糖尿病多発神経障害とくに自律神経障害と関連することを発表（学会発表3,12）した。また、およそ2年間の間隔をあけて実施した2度のアンケート調査の結果を解析した結果、TPUOを有する症例の8割は2年後も症状が持続しており、慢性的に経過する自覚症状であること発表した（学会発表4）。

②糖尿病網膜症に関する研究

- ・長期間経過観察した症例において、HbA1cと血圧の変動の程度（変動係数）が網膜症の危険因子であることを発表した（学会発表1）。

③その他の合併症に関する研究

- ・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

高血糖のために入院した患者で、入院時と血糖が改善してから2か月後に心臓足首血管指数（CAVI）を検査して比較した結果、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8）。

- ・歯周病に関する研究

アンケート調査により糖尿病患者における歯周病の実態を調査して結果、歯周病は網膜症、腎症、神経障害よりも高頻度に存在し、網膜症と関連することを発表した（学会発表10）。

主な論文、学会発表：（2010年4月1日～2011年3月31日）

原著1. Ying Wang, Masahiro Nishi, Asako Doi, Takeshi Shono, Yasushi Furukawa, Takeshi Shimada, Hiroto Furuta, Hideyuki Sasaki, Kishio Nanjo : Ghrelin inhibits insulin secretion through the AMPK-UCP2 pathway in β cells. FEBS Letters 584(8):p1503-1508, 2010

- 著書 1. 佐々木秀行：糖尿病ニューロパチーの病態と治療、糖尿病ナビゲーター 第2版、門脇 孝 編集 p450-451、(株)メディカルレビュー社、東京、2010
2. 佐々木秀行：シンポジウム 慢性合併症の臨床1 (神経障害) 2. 糖尿病性神経障害の分類と治療、糖尿病学の進歩 2010(第44集)、日本糖尿病学会編、p234-237、診断と治療社、東京、2010
- 総説 1. 佐々木秀行：糖尿病多発神経障害の Up-to-date 2. 糖尿病多発神経障害の臨床診断・診療の実際 Up-to-date. 糖尿病 53(2):p79-81, 2010
2. 佐々木秀行：末梢神経障害. 臨床検査、医学書院 54(9):p1023-1029, 2010
3. 佐々木秀行：糖尿病自律神経障害の病態と治療. 日本医事新報 4504:42-47, 2010
4. 佐々木秀行：Ⅲ. 糖尿病性神経障害 糖尿病性神経障害の簡易診断基準. 日本臨床 68(Suppl9):p547-550, 2010
5. 山崎 浩、佐々木秀行：Ⅲ. 糖尿病性神経障害 病態 感覚障害. 日本臨床 68(Suppl9): p582-585, 2010

学会発表

1. Sasaki H, Ibata J, Kishimoto A, Nakano Y, Wakasaki H, Furuta H, Nakao T, Nishi M, Nanjo K : Fluctuations in Hemoglobin A1C and Blood Pressure Accelerate Diabetic Retinopathy. The 8th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress October 17-20, 2010 Busan, Korea
2. 佐々木秀行：シンポジウム 慢性合併症の臨床1 (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
3. 佐々木秀行：Debate Session「糖尿病性神経障害の早期診断と病期分類は容易か否か？」Cons. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会 2010年5月27-29日 岡山市
4. 山岡博之、太田敬之、山崎 浩、下村裕子、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：ワークショップ5“神経障害3”「原因不明の体幹部搔痒感と関連する自覚症状および経年変化」. 第25回日本糖尿病合併症学会 2010年10月22-23日 大津市
5. 佐々木秀行、山岡博之、太田敬之、中谷宗幹、山崎 浩、古田浩人、西 理宏、中啓吾、山本康久、南條輝志男：原因不明の体幹部搔痒感は糖尿病多発神経障害の自覚症状のひとつである. 第107回日本内科学会講演会 2010年4月9-11日 東京
6. 高木伴幸、古田浩人、宮脇正和、長嶋一昭、西 理宏、佐々木秀行、稲垣暢也、古川徳茂、南條輝志男：ABCC8 遺伝子の Pro1198Leu 変異は KATP チャンネルの ATP 感受性を低下させ永続型新生児糖尿病の原因となる. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会 2010年5月27-29日 岡山市
7. 西 理宏、王 穎、土井麻子、庄野剛史、古川安志、島田 健、古田浩人、佐々木秀行、南條輝志男：グレリンによるインスリン分泌抑制機構の解明—AMPK・UCP2 経路の関与—. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会 2010年5月27-29日 岡山市
8. 井畑淳子、寺尾圭子、下村裕子、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：血糖コントロールにより動脈壁ステイフネスは改善する. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会 2010年5月27-29日 岡山市
9. 遠藤久子、古田浩人、寺尾圭子、古川安志、松野正平、高木伴幸、西 理宏、佐々木秀行、南條輝志男：2型糖尿病患者における血清ビリルビン値と糖尿病腎症との関連. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会 2010年5月27-29日 岡山市
10. 稲垣優子、下村裕子、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歯周病の実態—アンケート調査を用いて