

201021055B

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

平成 20 年度～平成 22 年度 総合研究報告書

研究代表者 八木橋 操六

平成 23 年 (2011) 年 5 月

目 次

I. 総合研究報告

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…………… 1

八木橋 操六

(資料1) 分担研究者、研究協力者および参加施設一覧

(資料2) 糖尿病多発神経障害の簡易診断基準

(資料3) 糖尿病多発神経障害臨床病期分類疫学調査のためのプロトコール用紙

(資料4) わが国における糖尿病多発神経障害の疫学調査での患者背景

(資料5) 各施設における糖尿病多発神経障害の病期別頻度

II. 研究成果の刊行に関する一覧表……………17

III. 研究成果の刊行物・別刷……………19

I. 総合研究報告

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）

総合研究報告書

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

2008年～2010年の3年にわたり、全国17施設から最終的には1200例以上の糖尿病患者を登録しその神経障害の病態を調査した。予め一定の調査プロトコールを作成し、一定の診断基準を用い糖尿病多発神経障害の臨床病期を決定し、その進展度と背景因子との関連を統計学的に推定した。また、臨床病期分類の妥当性について、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、検討した。その結果、わが国の糖尿病多発神経障害の頻度は36%であり、その49%が無症状であった。神経伝導検査結果と病期は良く相関し、作成した病期分類の妥当性が証明された。また、神経障害の病期と腎症、網膜症の病期と強い相関がみられ、細小血管障害が同時に進展していることが示された。病期進展例への影響因子として、罹病期間、血糖コントロール（HbA1c）、高血圧があげられた。一方、皮膚病理評価では、I期（神経障害なし）においても健常対照の半分以下に神経線維密度の減少を示す例が50%みられ、神経障害が早期から発症していることが明らかとなった。登録症例については今後も追跡調査を行い、さらなる進展因子、病態把握を検討する予定である。本研究により、わが国での糖尿病多発神経障害の実態および進展因子が明らかとなり、病期別の管理・治療指針も作成可能となることが期待される。

研究分担者

佐藤 謙 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・内科教授
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

多発神経障害（ポリニューロパチー）は糖尿病の合併症の中で最も早期に出現しかつ最も頻度の高いものである。多発神経障害は痛みや自律神経障害をもたらす最も厄介な合併症ともいわれ、患者のQOLを低下させ、予後を悪くさせる主要な原因となっている。多発神経障害を早期に捉え、適切な対策を打ち立てることは糖尿病患者のQOLを改善し、平均寿命の短縮を抑制するために不可欠である。

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。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、それゆえ何をもちょう治療が有効であったのかの判定基準も一定でない。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喫緊の課題である。

本研究では、全国多施設において神経障害を専門とする糖尿病専門医を中心に多数の糖尿病患者の多発神経障害がいかに移すかを検討し、それをまとめ適切な臨床病期分類を確立することにある。さらに終局的には、病期別の管理・治療ガイドラインを作成することを目標としている。

B. 研究方法

初年度には糖尿病多発神経障害の臨床病期分類案の予備的検討を施行した。共同研究者と協議し、予め想定される病期分類案を現在日常臨床で頻用されている「糖尿病多発神経障害の簡易診断基準」をベースにし作成した。その病期分類案に基づいた患者登録プロトコルを作成した。また、登録症例の一部においては、病期の進展度を客観的に評価するため、神経伝導検査、皮膚生検による神経病理評価を加えた。症例登録において、病期判定プロトコル適用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萎縮状態、筋力評価があげられた。この判定については一定の基準を設けた。神経伝導検査、皮膚生検被験者には多発神経障害の経過観察例への同意書とは別に、主任研究者施設への倫理委員会申請を行い、別箇に同意書を得たうえで行った。また、皮膚生検については本邦で研究が確立されていないことから、健常対照のためボランティアを募り実施した。

その後、今回の糖尿病患者の病期分類への登録が開始となった。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1015例まで増加した。3年目には1200例を超え、また経過観察例を増やすよう努めた。これまでは、データのそろった1146例についての横断面調査、および362名について2年目の経時的变化を検討できた。3年目経過例は30名に留まっており、今後の症例増加をみて検討する予定である。

1) 1015例横断調査による本邦糖尿病患者多発神経障害の実態調査

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。

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にて検討した。なお、2年目の経時的観察が可能であった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。

2) 神経伝導検査

一部の研究分担者施設においては、多発神経障害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、正中神経の運動、感覚神経伝導検査、脛骨神経での感覚、運動神経伝導検査、腓腹神経での感覚神経伝導検査を行った。運動神経伝導検査においては速度、F波潜時、振幅を求めた。感覚神経伝導検査にては、速度、振幅を求めた。

3) 皮膚病理評価

皮膚生検による表皮内神経線維密度の評価は、同意の得られた85例に皮膚生検を実施した。また対照として健常者37名についても皮膚生検を行った。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を作成しPGP9.5免疫染色を行ったのち、共焦点レーザー顕微鏡観察にて行い、表皮基底膜1ミリあたりに表皮内に分布する線維数を求めた。

(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)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。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。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、大半で神経障害の治療がなされていなかった。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。

III期、IV期を多発神経障害の進展期と規定し、これに対しI期、II期を早期と

規定し、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(2.445)、②血糖コントロール(HbA1c)(1.233)、③高血圧(1.698)、④インスリン治療(2.012)、それぞれが高いOdds比(カッコ内値、いずれも $p < 0.01$)を示した。また、多発神経障害の各病期進展は糖尿病腎症、網膜症の病期と強い相関を示した。

神経生理学的検査結果では、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(Spearman's rank test, $p < 0.001$)。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。

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)の段階において平均 10 ± 4 本/ミリで、既に神経線維が正常対照(平均 14 ± 4 本/ミリ)の50%以下に減少している例が40%を超えていた。また、II期では 3 ± 2 、III期 3 ± 3 、IV期 4 ± 3 、V期 1 ± 1 であり、II期以降はすべて線維脱失を高度に認め、各病期間に差を認めなかった。

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。

今回の研究では神経障害の進展に罹病期間、血糖コントロール(HbA1c)および高血圧が関与していることが明らかにされた。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。

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。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。一方、Ⅲ期、Ⅳ期のオーバーラップにも関わらず、腎症、網膜症等との強い相関がみられたことにより、Ⅲ、Ⅳ期の段階はなお画別され、その区別のための別な指標を探索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本病期分類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 (耐糖能異常) 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、皮膚生検の評価で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。またこのことは、現在の多発神経障害の現在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 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。

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

2) 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
- 3) Yagihashi S. Diabetic Neuropathy. A new horizon for the treatment? In Treatment Strategies Diabetes, Lloyd N (ed), Cambridge Research Center, London, 95-101, 2010
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 杉本一博、保嶋実、八木橋操六：自律神経の障害とその検査 update. *Clinical Neuroscience* 26 巻 11 号、1230-1232、2008
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 佐藤謙、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
- 20) 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
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 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

34) 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

2. 学会発表

1) Yagihashi S, Yamagiashi 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. 68th Annual Scientific Meeting of American Diabetes Association 2008年6月6-10日 San Francisco, USA

2) 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. 44th Annual Meeting of European Assoc. Study of Diabetes 2008年9月8-11日、Rome, Italy

3) Yagihashi S, et al. Enhanced regeneration and neurotrophic support by transplantation of adipose-tissue-derived mesenchymal stem cells on chronic experimental diabetic neuropathy. 9th International Symposium on Diabetic Neuropathy, Toronto, Canada, October 17-20, 2009

4) Yagihashi S, Yamagiashi 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.

68th Annual Scientific Meeting of American Diabetes Association, San Francisco, USA, June 6-10, 2008

5) 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. 44th Annual Meeting of European Assoc. Study of Diabetes, Rome, Italy, Sept 8-11, 2008

6) 水上浩哉、山岸晋一郎、八木橋操六ほか
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）への効果第23回日本糖尿病合併症学会 2008年10月3-4日、東京

7) 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

8) 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

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1)

分担研究者、研究協力者および参加施設一覧

(資料2)

糖尿病多発神経障害の簡易診断基準

(資料3)

糖尿病多発神経障害臨床病期分類疫学調査のためのプロトコール用紙

(資料4)

わが国における糖尿病多発神経障害の疫学調査での患者背景

(資料5)

各施設における糖尿病多発神経障害の病期別頻度

資料 1

糖尿病多発神経障害臨床病期分類疫学調査研究班

主任研究者

八木橋操六（主任研究者・弘前大学分子病態病理学）

分担研究者

佐藤譲（岩手医科大学糖尿病代謝内科）

杉本一博（弘前大学臨床検査医学）

安田 斎（滋賀医科大学看護学科）

佐々木秀行（和歌山県立医科大学第一内科）

中村二郎（名古屋大学糖尿病代謝内科）

麻生好正（独協医科大学越谷病院内科）

出口尚寿（鹿児島大学附属病院内科）

研究協力者

伊藤博史（旭川医科大学糖尿病内分泌内科）

横山宏樹（帯広市・横山内科）

須田俊宏・玉沢直樹（弘前大学内分泌代謝感染症内科）

馬場正之（青森県立中央病院神経内科）

小川吉司（青森県立中央病院糖尿病センター）

今村憲市（弘前市今村内科クリニック）

新井田義久（青森県五戸町五戸総合病院内科）

山本健詞（さいたま日赤病院神経内科）

小林睦博（長野県飯田市立病院内科）

笠山 宗正（大阪済生会日生病院糖尿病内科）

額田 均（千葉市額田医学生物研究所）

松岡 孝（倉敷中央病院糖尿病内科）

上條美樹子（中部労災病院神経内科）

長谷川修（横浜市立総合医療センター神経内科）

富山月子（青森市おひさまクリニック）

中園誠（八戸市中園内科クリニック）

葛西誠彦（八戸市民病院内科）

（順不同）

資料2 糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準

(糖尿病性神経障害を考える会 2002年1月18日改訂)

必須項目 以下の2項目を満たす。

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

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

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

注意事項

1. 糖尿病性多発神経障害に基づくと思われる自覚症状とは、

1) 両側性

2) 足趾先および足底の”しびれ” ”疼痛” ”異常感覚”のうちいずれかの症状を訴える。

上記の2項目を満たす。

上肢の症状のみの場合および“冷感”のみの場合は含まれない。

2. アキレス腱反射の検査は膝立位で確認する。
3. 振動覚低下とはC128音叉にて10秒以下を目安とする。
4. 高齢者については老化による影響を十分考慮する。

参考項目 以下の参考項目のいずれかを満たす場合は、条件項目を満たさなくても”神経障害あり”とする。

1. 神経伝導検査で2つ以上の神経でそれぞれ1項目以上の検査項目（伝導速度、振幅、潜時）の明らかな異常を認める。
2. 臨床症候上、明らかな糖尿病性自律神経障害がある。しかし、自律神経機能検査で異常を確認することが望ましい。

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カ月前、 _____ /2カ月前、 _____ /3カ月前、 _____ / _____ カ月前]
- 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、ピグアナイド薬、 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：

資料3 多発神経障害臨床病期分類のための疫学プロトコール

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~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	満たす	
Ⅲ		前期	あり	あり ^{注6}	あり	なし	なし		
Ⅳ		中期	あり	あり	あり	あり	なし		
Ⅴ		後期	あり ^{注7}	あり	あり	あり	あり		

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)

資料4 糖尿病多発神経障害の疫学調査

症例数	1146	1146	症例数	1146
神経障害	あり	367 32.0%	自覚症状あり	348 30.4%
網膜症	単純	225 19.6%	アキレス腱反射低下	447 39.0%
	前増殖	72 6.3%		
	増殖	139 12.1%		
腎症	第1期	579 50.5%	振動覚低下	418 36.5%
	第2期	320 27.9%	表在感覚低下	171 14.9%
	第3期以上	194 16.9%	自律神経障害	185 16.1%
足潰瘍・壊疽	24 2.1%	運動障害	22 1.9%	
脳血管障害	82 7.2%	QOLの障害	100 8.7%	
虚血性心疾患	133 11.6%			
閉塞性動脈硬化症	42 3.7%			
高血圧	506 44.2%	病期判定	I 716 63%	
高コレステロール血症	350 35.0%	簡易診断基準	II 195 17%	
高中性脂肪血症	130 11.3%	III 104 9%		
低HDLコレステロール血症	60 5.2%	IV 32 3%		
高尿酸血症	54 4.7%	V 12 1%		
手根管症候群	5 0.4%	記載なし	62 5%	
その他	77 6.7%			

資料5 各施設における糖尿病多発神経障害病期の頻度

施設	全症例	I	II	III	IV	V	記載なし
全症例	1146	716	195	104	32	121	87
鹿児島大学附属病院	54	22	8	11	8	5	
和歌山県立医科大学附属病院	155	91	23	27	6	2	6
旭川医科大学病院	14	10	3		1		
滋賀医科大学附属病院	4	1		3			
弘前大学医学部附属病院	29	17	3	6	2	1	
独協医大越谷病院	26	16	3	4	2	1	
岩手医科大学附属病院	14	4	9	1			
長野県飯田市立病院	30	15	12	2		1	
日本生命済生会附属日生病院	25	13	8	3	1		
青森県立中央病院	31	13	10	7	1		
倉敷中央病院	30	19	6	5			
さいたま赤十字病院	50	11	19	16	2	1	
額田生物医学研究所附属病院	4	3					1
五戸総合病院	12	7	5				
八戸市市立病院	4	2	1	1			
郡山太田総合病院	6	5	1				
横浜市立大学総合医療センター	25	16	5	4			
帯広市横山内科クリニック	30	23	6	1			
弘前市今村クリニック	492	346	55	5	9		77
青森市おひさまクリニック	105	81	13	8			3
八戸市中国内科クリニック	6	1	5				

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表