

<一部再掲>

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）  
分担研究報告書

保健指導等を活用した総合的な糖尿病治療の年代別要因を踏まえた研究

分担研究者 渡邊 裕司（浜松医科大学医学部臨床薬理学 教授）

研究協力者 小林 利彦（浜松医科大学 特任教授）

研究要旨：糖尿病治療薬には、従来から使用されるインスリン、スルホニルウレア、チアゾリジンに加え、DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬など新しい治療薬が登場し、治療選択肢が広がっている。また同じクラスの治療薬の中にも複数の同種同効薬が存在する。本研究では、DPC (Diagnosis Procedure Combination) データから、合併症の状況、使用される内服糖尿病薬の頻度、スルホニルウレア (SU) 系薬、ビグアナイド系薬の使用環境などを分析調査した。2 型糖尿病患者では腎合併症を 11%、眼合併症を 7%、神経合併症を 7% の頻度で有しており、内服糖尿病薬が使用された患者では 40.7% に SU 薬、43.2% にビグアナイド、11.2% に DPP-4 阻害薬が投与されていた。

A. 研究目的

糖尿病の患者数は、生活習慣の変化や社会環境によって急速に増加し、平成 9 年度に実施された厚生省「糖尿病実態調査」によれば糖尿病が強く疑われる人は 690 万人、可能性を否定できない人を含めると 1,370 万人と推計されている。さらに糖尿病は進行すると網膜症、腎症、神経障害などの合併症を生じ、脳卒中や虚血性心疾患を発症することも多い。糖尿病患者の多くは、通院治療が基本となり、開業医や診療所に受診していると考えられる。一方、入院患者においても糖尿病患者の比率は高く、その治療動向を知ることは重要である。本研究は、原則入院患者の診療情報に基づく DPC データから、糖尿病合併症の状況、使用される内服糖尿病薬の頻度、スルホニルウレア (SU) 系薬、ビグアナイド系薬の使用環境などを分析することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象病院：静岡県内で「二次医療圏の診療情報の集約化とデータベース化事業のモデル構築」（通称、Nakama Project、研究代表者：小林利彦）に参加する DPC 関連病院 23 施設を対象とした。
2. DPC データ分析：参加施設から厚生労働省に提出する診療関連データ (E・F ファイル、様式 1 等) の提供を受け、Nakama Project 用サーバで一元的に保管・管理した。データサーバのセキュリティは強固に管理・維持され、データ分析時に ASP 方式でサーバと交信した。DPC 分析ツールは、girasol ソフトを使用した。
3. データ解析期間：2011 年 4 月～2012 年 3 月
4. 医薬品名は DPC に掲載される商品名で分析している。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究の倫理指針」等に則り実施するとともに、浜松医科大学「医の倫理委員会」において研究内容に対する承認を得て行われた。

### C. 研究結果

糖尿病に関する主な DPC コード(MDC06)としては、100060: 1型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを除く)、100070: 2型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを除く)、120200: 妊娠中の糖尿病、100080: その他の糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを除く)、100040: 糖尿病性ケトアシドーシス、非ケトン昏睡、100050: 低血糖症(糖尿病治療に伴う場合)、020180: 糖尿病性増殖性網膜症、100100: 糖尿病足病変があり、本研究では、1型糖尿病と2型糖尿病を中心に解析した。

1. 平均年齢、BMI、緊急(当日)入院比率、平均在院日数: 1型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを除く)患者の平均年齢は49.6歳、BMIの平均は20.7、緊急(当日)入院比率は30.9%、平均在院日数は14.0日であった。一方、2型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを除く)患者の平均年齢は61.7歳と高齢であり、BMIの平均は24.8と1型に比し肥満傾向にあり、緊急(当日)入院比率は21.6%と1型に比し低く、平均在院日数は16.9日であった。

2. 2型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを除く)患者の ICD 分布状況からみた合併症では、約7割の患者が何らかの合併症を有しており、腎合併症は11%、眼合併症は7%、神経合併症は7%の頻度だった(図1)。

3. 2型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシス

を除く)に対して、使用頻度の高い内服糖尿病薬はビグアナイド系のメトホルミン(商品名メルビン)、SU剤のグリメピリド(商品名アマリール)、DPP-4阻害薬(商品名ジャヌビア)であった(図2)。

4. 2型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを除く)で内服糖尿病薬が使用された患者のうちSU剤が投与された患者の比率は40.7%であり、その具体的商品名としてはアマリールが全体の86%を占めていた(図3)。

5. 2型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを除く)で内服糖尿病薬が使用された患者のうちビグアナイド系薬剤が投与された患者の比率は43.2%であり、その具体的商品名としてはメトグルコが全体の75%を占めていた(図4)。またDPP-4阻害薬は11.2%に投与されていた。

### D. 考察

DPC データは原則入院患者の診療動向に基づいており、外来通院を基本とする糖尿病治療の全体像を示すものではないが、使用薬剤など一定の傾向を示す資料と考えられる。今回のデータでは、SU剤やビグアナイドでも特定の薬剤が頻用される傾向にあることが明らかになった。その理由としては、各薬剤に関するエビデンス量の相違や糖尿病治療のガイドラインの影響が考えられた。

糖尿病は網膜症や腎症、神経障害などの合併症を引き起こすことが知られているが、患者のICD分布状況も、約7割の患者が何らかの合併症を有することを示しており、これらの合併症は患者のQOLを低下させる重大な問題である。2型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを除く)患者のBMIの平均

は24.8と肥満傾向にあり、運動や適正な食事を通じた生活習慣の改善による「肥満の回避」や合併症予防が重要である。

#### E. 結論

本研究はNakama Project（研究代表：小林利彦）に参加する静岡県の23施設のデータに基づくものであり、県内DPC対象43病院の過半数を超えた施設を網羅している。DPCは入院患者のレセプトデータが主体であることから、医療経済分析やベンチマークに利用されることが多いが、本研究では治療動向や合併症の分析にも有用であることが示唆された。今後、糖尿病を含む生活習慣病にもDPCデータ分析の活用が期待される。

参考文献：二次医療圏の診療情報の集約化とデータベース化事業のモデル構築：平成24年度報告書第2報：小林利彦

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

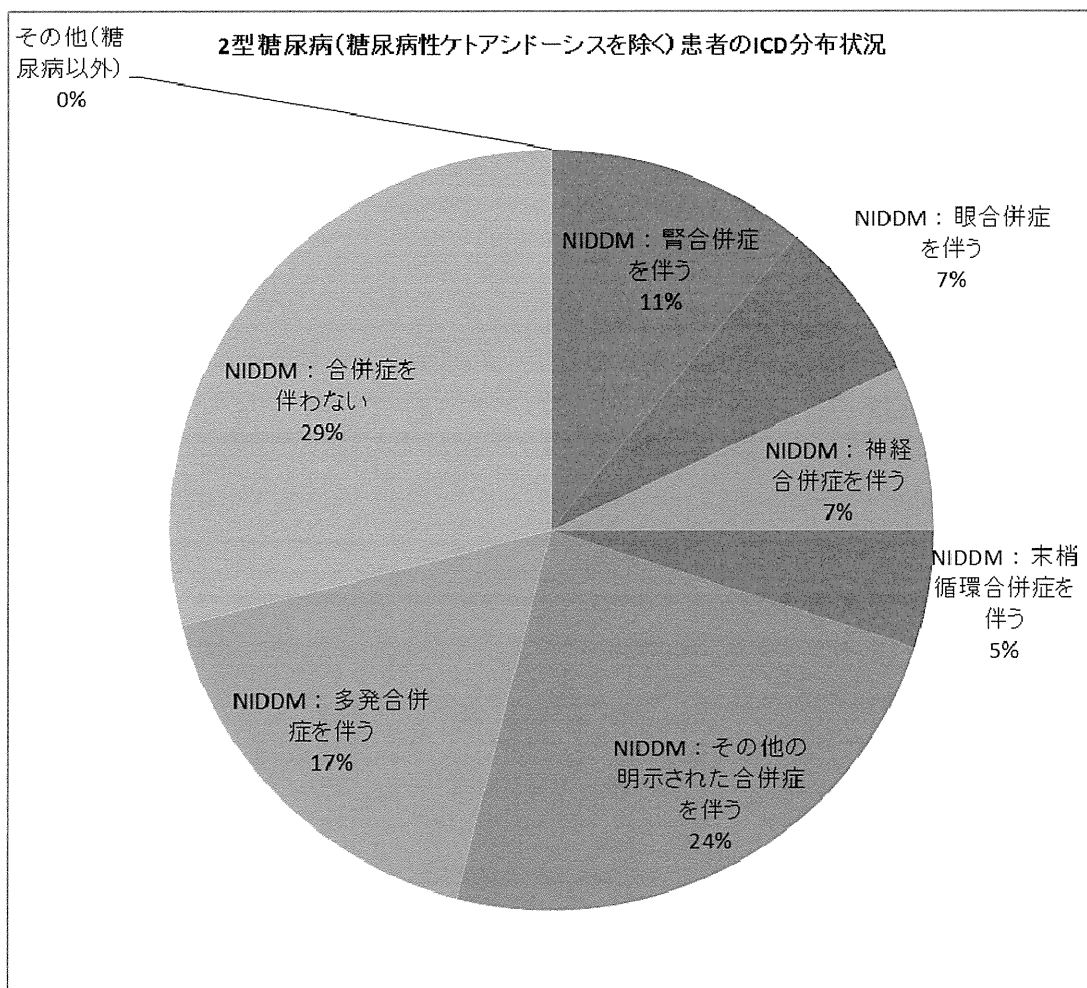
なし

##### 2. 学会発表

なし

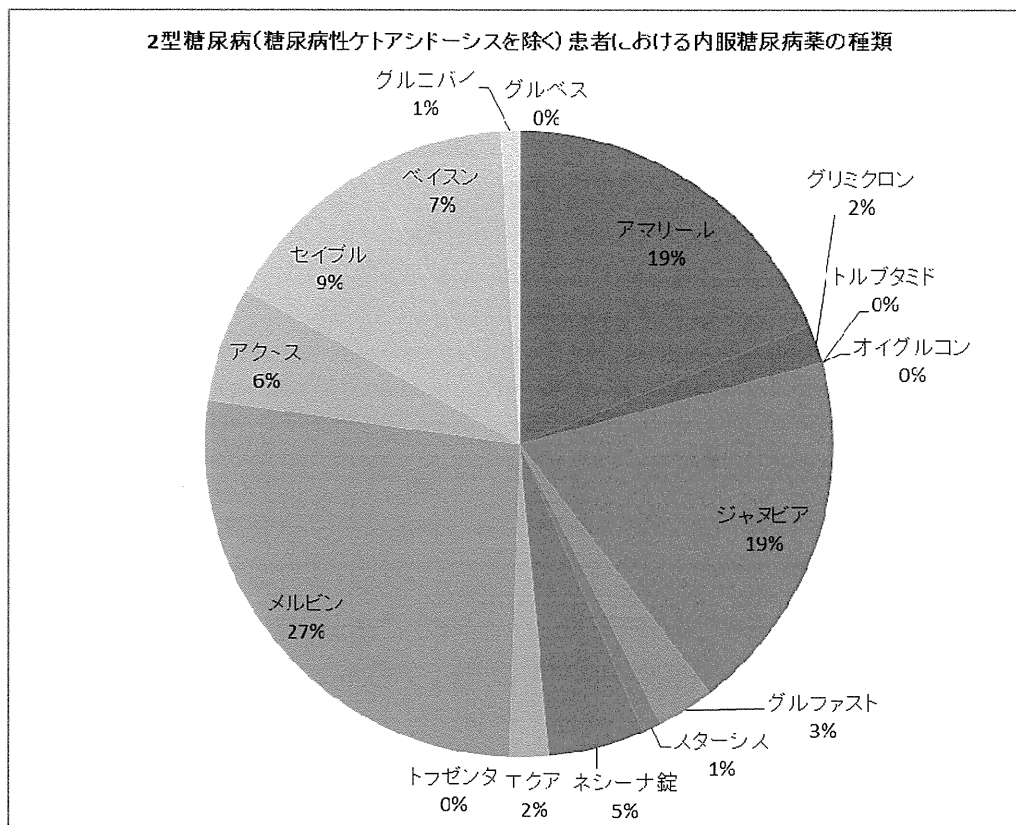
#### H. 知的財産権の出願、登録状況

なし



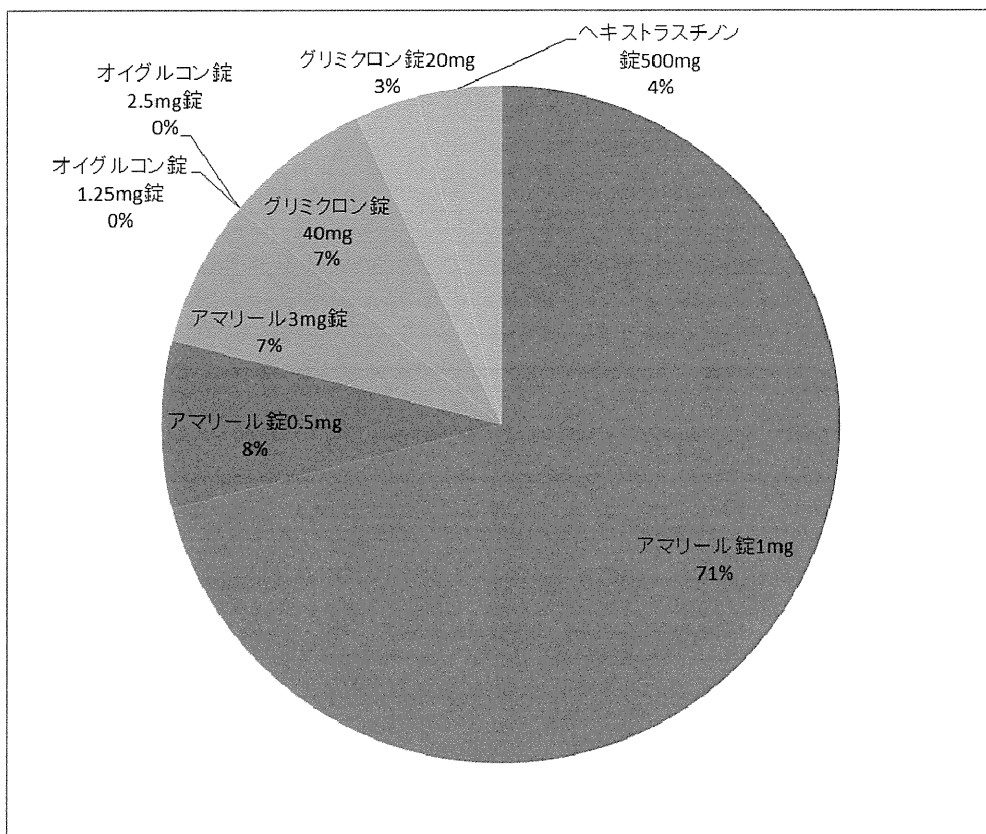
グラフ 1

NIDDM: 腎合併症を伴う	11%
NIDDM: 眼合併症を伴う	7%
NIDDM: 神経合併症を伴う	7%
NIDDM: 末梢循環合併症を伴う	5%
NIDDM: その他の明示された合併症を伴う	24%
NIDDM: 多発合併症を伴う	17%
NIDDM: 合併症を伴わない	29%
その他 (糖尿病以外)	0%



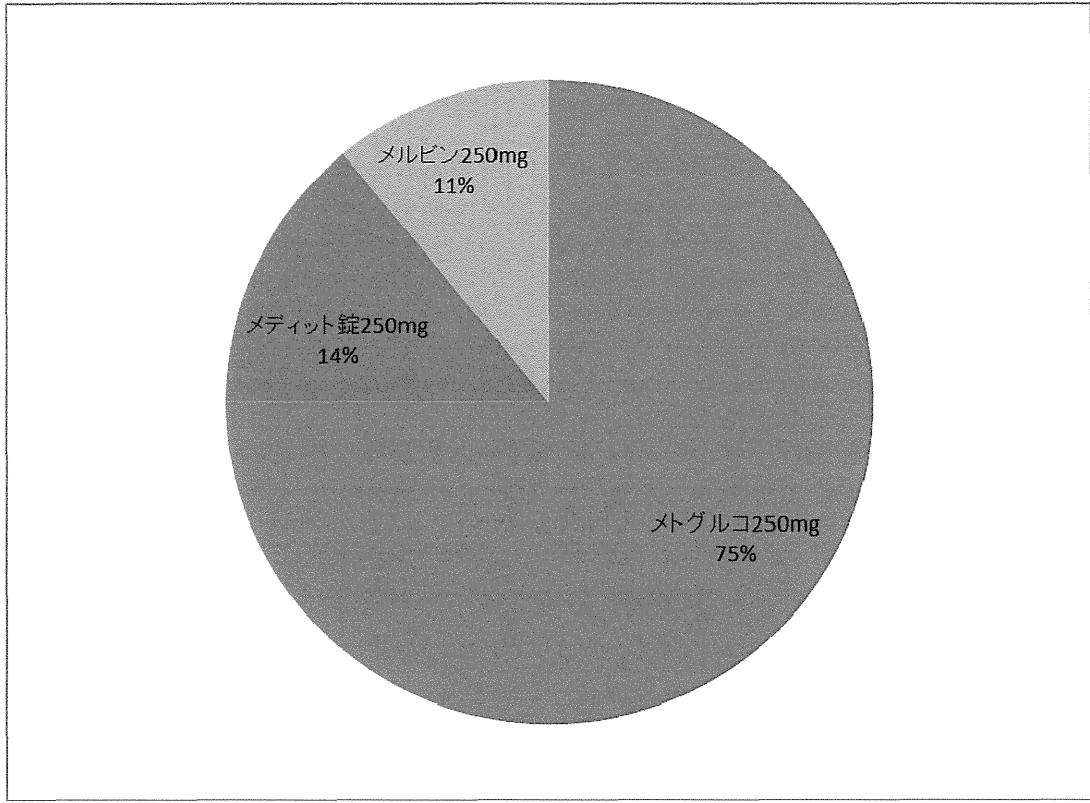
グラフ 2

アマリール	19%
グリミクロン	2%
トルブタミド	0%
オイグルコン	0%
ジャヌビア	19%
グルファスト	3%
スターシス	1%
ネシーナ錠	5%
エクア	2%
トラゼンタ	0%
メルビン	27%
アクトス	6%
セイブル	9%
ベイスン	7%
グルコバイ	1%
グルベス	0%



グラフ 3

アマリール錠1mg	71%
アマリール錠0.5mg	8%
アマリール3mg錠	7%
オイグルコン錠1.25mg錠	0%
オイグルコン錠2.5mg錠	0%
グリミクロン錠40mg	7%
グリミクロン錠20mg	3%
ヘキストラスチノン錠500mg	4%



グラフ 4

メトグルコ250mg	75%
メディット錠250mg	14%
メルビン250mg	11%

分担研究者 大類 孝

（東北大学加齢医学研究所 高齢者薬物治療開発寄附研究部門 教授）

研究要旨：高齢糖尿病患者におけるビグアナイド類薬の有効性ならびに安全性を明らかにすべく、65才以上の患者を対象にして前期高齢者および後期高齢者に分けてカルテ調査を行い、それぞれメトホルミン投与前および投与2ヵ月後の空腹時血糖値及びHbA1c(JDS)値を比較し、かつ臨床症状と生化学データの変動の有無で副作用の発現状況を比較検討した。その結果、両群において、統計学的有意差は得られなかったがメトホルミン投与後で空腹時血糖値ならびにHbA1c値の改善傾向が認められた。また、全症例を通して、軽微な腎機能低下ならびに肝障害を1例ずつ認めたものの乳酸アシドーシス等の重篤な副作用を認めなかった。結論として、高齢糖尿病患者におけるメトホルミンの投与は安全かつ有効で、適用上慎重投与とされている後期高齢者においても重篤な副作用は認められなかった。

#### A. 研究目的

糖尿病治療薬の一つであるビグアナイド（BG）類は、乳酸アシドーシスの副作用による死亡例が出たことから1970年代以降は使用されなくなっていたが、近年、BG類のメトホルミンのインスリン抵抗改善作用が注目され復権を果たした。今後、わが国においてもメトホルミンの使用が増加すると予想されるが、現時点で75才以上の高齢者では慎重投与とされており、高齢者特に後期高齢者における使用実績データは稀少である。そこで、本研究で私は、高齢糖尿病患者を対象にメトホルミンの効果ならびに安全性を明らかにすべく、後ろ向きカルテ調査を実施したので報告する。

#### B. 研究方法

初めに2010年から2013年の間に東北大学病院老年科外来に通院もしくは入院加療された65才以上の高齢糖尿病患者を対象に、コンピューター診療検索システムを利用しメトホルミン（メトグルコ®）を新規に処方された患者を抽出した。次にそれらの対象患者を前期高齢者群（65才～74才）および適用上慎重投与の後期高齢者群（75才～84才）に分けてカルテ調査を行い、メトホルミン投与前および投与約2ヵ月後の空腹時血糖値及びグリ

コヘモグロビン値（HbA1c(JDS)）の変化率で有効性を、また臨床症状と生化学データの変動で副作用の発現率を両群間で比較検討した。（倫理面への配慮：本研究はすべて後ろ向きカルテ調査であり、かつ患者のプライバシーにも配慮しており倫理上大きな問題はないと考えられる。）

#### C. 研究結果

65才以上の高齢糖尿病患者でメトホルミン新規処方患者数は2010年0名、2011年8名、2012年7名、2013年14名の総計29名（男性12名/女性17名、平均年齢 $75.7 \pm 5.4$ 才、範囲65才～84才）で、経時的に増加する傾向が確認された。対象者の年齢別検討では、前期高齢者群が12名で後期高齢者群が17名であった。29名中26名において $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬、SU剤、DPP-4阻害薬もしくはインスリン製剤等他の抗糖尿病薬が先行使用されていた。メトホルミン投与に際して、すべての対象者において薬剤投与前に血液検査が施行され、肝機能は正常で血清クレアチニン（Cr）値は $1.2$  mg/dl以下であった。両群におけるメトホルミンの効果および副作用に関する比較検討では、前期高齢者群では空腹時血糖値は平均 $160 \pm 63$  (SD) mg/dlから $132 \pm 32$  mg/dlに、HbA1c(J)値は $7.9 \pm 1.2\%$



から  $7.2 \pm 0.9\%$  に改善し ( $n=8$ )、後期高齢患者群では空腹時血糖値は平均  $154 \pm 82$  mg/dl から  $122 \pm 38$  mg/dl に、HbA1c (J) 値は  $7.0 \pm 1.5\%$  から  $6.6 \pm 1.0\%$  に改善したが ( $n=13$ )、両群において統計学的有意差を認めなかった ( $P>0.05$ )。副作用として、前期高齢患者群 1 例に血清 Cr 値の軽微な上昇 ( $0.98 \rightarrow 1.17$  mg/dl) を、また後期高齢患者群 1 例に肝障害 (GOT  $23 \rightarrow 41$  IU/L) を認めたが薬物の投与継続は可能であった。全症例を通して乳酸アシドーシス等の重篤な副作用を認めなかった。

#### D. 考察

2012 年の米国およびヨーロッパ糖尿病学会の声明では、メトホルミンは 2 型糖尿病の診断後早期からの使用が奨められ、欧米では第一選択薬としての地位を築きつつある。また、高齢糖尿病患者におけるメトホルミンの使用に関しては、2010 年に禁忌から慎重投与に変更された。今後、わが国においてもメトホルミンの使用が増加すると予想されるが、これまで高齢者特に後期高齢者における使用実績は稀少で、今後、高齢者を対象にした大規模臨床試験を行いその有効性ならびに副作用に関して明らかにする事が重要である。

#### E. 結論

高齢糖尿病患者におけるメトホルミンの新規投与は安全かつ有効で、適用上慎重投与とされている後期高齢者においても重篤な副作用は認められなかった。ただし、高齢者におけるメトホルミン投与に際しては投与前後での生化学データの把握が重要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

(特になし)

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Niu K, Guo H, Guo Y, Ebihara S, Asada M, Ohru T, Furukawa K, Ichinose M, Yanai K, Kudo Y, Arai H, Okazaki T, Nagatomi R. Royal jelly prevents the progression of sarcopenia in aged mice in vivo and in vitro. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2013 May 8. [Epub ahead of print].
2. Guo Y, Niu K, Okazaki T, Wu H, Yoshikawa T, Ohru T, Furukawa K, Ichinose M, Yanai K, Arai H, Huang G, Nagatomi R. Coffee treatment prevents the progression of sarcopenia in aged mice in vivo and in vitro. Exp Gerontol 2013 Nov 22. doi:pii: S0531-5565 (13)00334-3.10.1016/j.exger.2013.11.0005. [Epub ahead of print]

##### 2. 学会発表

1. 第 28 回日本老年学会総会および第 55 回日本老年医学会学術集会 ランチョンセミナー 29 「高齢高血圧患者における認知機能保護および肺炎予防の新戦略～ACE 阻害薬の多面的作用に着目して」 平成 25 年 6 月 6 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

分担研究報告書

糖尿病患者におけるしびれ症状の発現頻度について

—外来患者 122 例を対象としたアンケート調査に基づく解析—

分担研究者 横手 幸太郎 (千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学 教授)

研究協力者 竹本 稔 (千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学 准教授)

研究要旨：糖尿病の三大合併症のうち、糖尿病性神経障害 (Diabetic neuropathy: DN)は最も早期に出現するとされる。末梢神経細胞障害の原因は慢性的な高血糖状態による細胞内代謝経路の活性化や神経を栄養する毛細血管障害によると考えられているが、未だ正確な発症機序は明らかとなっていない。DN は、その発症と進展に伴い四肢のしびれ感、疼痛、異常感覚をもたらし、著しく患者の生活の質 (Quality of life)を低下させ、大血管障害の原因や遠因ともなる。しかしながら、網膜症、腎症といった合併症に比べ、診断が困難なこと、患者の訴えが少ないこと、血糖管理以外に根本的な治療法が確立されていないことなどから DN に対する医療者の関心は必ずしも高くない。今回我々は、大学病院通院中の糖尿病患者 122 名を対象に下肢のしびれ症状に関するアンケート調査を行った。その結果、罹病期間の長短や血糖管理状況に関せず、一定のしびれ症状を有する患者がほぼ 40~50%で推移していることが明らかになった。罹病期間が短くとも、もしくは長年にわたり血糖コントロールが良好であっても、神経障害に起因する自覚症状が発症する可能性があることを念頭に入れて問診を行い診療する必要があると考えられた。

A. 研究目的

世界的にみても糖尿病患者数の増加は著しく、世界の糖尿病患者数は、2011 年の International Diabetes Federation (IDF) の報告では約 3 億 6600 万人と推計されており、2030 年には 5 億 5200 万人に達すると予測されている。わが国における患者数の増加もこの例外ではなく、厚生労働省の国民栄養・健康調査 (平成 23 年)によれば、いわゆる予備軍を含めた糖尿病患者数は、平成 9 年度には約 1370 万人、平成 14 年度には約 1620 万人、平成 19 年度には約 2210 万人、平成 23 年度 2050 万人と推計されている 1)。このため今後も、糖尿病合併症によって生命予後や生活の質 (QOL) が左右される患者が増加すると考えられる。

糖尿病の合併症には、大血管障害と呼ばれる動脈硬化の進展に伴う脳心血管障害と、細小血管障害と呼ばれる糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿

病神経障害があり、これら細小血管障害の 3 疾患は、「糖尿病三大合併症」として広く知られている。これらは高血糖に伴う神経細胞の代謝異常や栄養血管の障害によって惹起されると考えられており 2)、進行すると QOL の低下や大血管障害の原因や遠因となる。糖尿病神経障害は広汎性左右対称性神経障害 (多発神経障害) と単神経障害に大別され、多発神経障害はさらに、感覚・運動神経障害と自律神経障害に分けられる。多発神経障害の主な症候には、左右対称性の足先、足底から始まるしびれ、疼痛、感覚低下、感覚異常、両側アキレス腱反射低下、振動覚低下などがある。多発神経障害の初期症状はしびれであるが、病勢が進行すると潰瘍や壊疽をきたすため注意が必要な障害である。しかしながら、多発神経障害は三大合併症の他の 2 疾患と比較して診断が困難であることや患者の訴えが少ないため、一般や医療者の関心は比較的低い 3)。本邦での糖尿病神経障害の発症頻

度はおよそ 30～40%であるが、このうち自覚症状のない無自覚性糖尿病神経障害は約半数に昇っていた 3)。また、海外での発症頻度は約 20%と推定されている 4)。一方、自覚症状におけるしびれの概念が欧米では疼痛に分類されている 5)のに対してわが国では一般診療において、しびれと疼痛の概念が分離されている。そのことから、わが国においては、疼痛としびれの関係やしびれを伴う糖尿病患者がかかえる自覚症状の詳細な医学的見地については不明な点が多い。その理由として、痛みに対して我慢強い日本人独特の精神風土にも一因があると推定される。

以上の知見を踏まえ、われわれは糖尿病患者における神経障害の自覚症状、特に下肢のしびれ症状について、血糖コントロール、罹病期間の臨床背景を明らかにするとともに、日常診療においてより注意が必要な患者像を明らかにすることを目的に、外来患者を対象としたアンケート調査を施行した。

## B. 研究方法

本調査研究の対象は、千葉大学医学部附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科の外来にて治療中の 1 型および 2 型糖尿病患者 122 例であり、その患者背景を表 1 に示す。対象患者の平均年齢は 65.5 ± 12.4 歳（範囲 18～82 歳）、平均罹病期間は 9.4 年（範囲 0～34 年）、男性患者は 71 例であった。

これらの患者に、表 2 に示す質問票への患者の自記のアンケートを行った。本質問票は、小川らによる「神経障害性疼痛スクリーニング質問票」6)の質問項目に加えて、下肢のしびれ症状の有無、発現時期、発現回数などについて調査した。併せて各患者の血糖降下剤投与の有無、インスリン療法の有無、HbA1c 値 (NGSP) および糖尿病罹病期間を診療記録から抽出し、しびれ症状の発現頻度との関連について検討した。

## C. 研究結果

「ジンジン」「ビリビリ」などの、患者の主観に基づく何らかの感覚異常の有無については、60 例 (49.1%) が「ある」と回答し、62 例 (50.9%) が「ない」と回答した (図 1a)。さらに、「ある」と回答した 60 例中の 15 例 (25.0%) が「最近出てきた」、22 例 (36.7%) が「1 年以上前からある」、23 例 (38.3%) が「いつかわからない」と回答した (図 1b)。感覚異常の主観的表現としては「ジンジン」が 40 例と最も多く、以下「ビリビリ」21 例、「チクチク」18 例、「ビリビリ」17 例、「ヒリヒリ」6 例の順であった (主観的表現については複数回答可とした)。しびれ、疼痛、感覚低下、疼痛、皮膚肉眼所見などの症状とその強さについては表 3 に示す通りで、「しびれるような」感覚を有する患者が 54 例 (44.2%) と最も多く、以下「感覚がない」25 例 (20.5%)、「むくみ・変色」21 例 (17.2%)、「電気が走るような」14 例 (11.4%) などとなった。有症状患者の症状の強さについては、中等度以下が大半であった。

血糖降下剤服用の有無またはインスリン療法の施行の有無別の、しびれ症状の傾向については、血糖降下剤服用中の 97 例中、しびれ症状がある患者は 50 例 (51.5%)、しびれ症状がない患者は 44 例 (45.4%) であり、血糖降下剤未服用の 20 例中、しびれ症状がある患者は 6 例 (30.0%)、しびれ症状がない患者は 14 例 (70.0%) であった。また、インスリン療法施行中の 43 例中、しびれ症状がある患者は 15 例 (34.9%)、しびれ症状がない患者は 28 例 (65.1%) であり、インスリン療法未施行の患者 75 例中、しびれ症状がある患者は 42 例 (56.0%)、しびれ症状がない患者は 30 例 (40.0%) であった。

わが国の診療ガイドライン 7)の、HbA1c による血糖コントロール評価基準に基づき、層別化した後のしびれ症状の有無を評価した。コントロール優 (HbA1c 6.2%未満) 層の 49 例中しびれ症状がある患者は 21 例 (42.9%) であり、しびれ症状が

ない患者は 26 例 (53.1%) であった。また、コントロール良 (HbA1c 6.2%以上 6.9%未満) 層の 43 例中しびれ症状がある患者は 22 例 (51.2%)、しびれ症状がない患者は 20 例 (46.5%) であった。さらに、コントロール可/不十分 (HbA1c 6.9%以上 7.4%未満) 層の 17 例中しびれ症状がある患者は 7 例 (41.2%)、しびれ症状がない患者は 10 例 (58.8%) であった。一方、コントロール可/不良 (HbA1c 7.4%以上 8.4%未満) 層(5 例)、およびコントロール不可(HbA1c8.4%以上)層(3 例)では全例でしびれ症状がみとめられた。

対象患者を罹病期間に基づき層別化した後のしびれ症状の有無については、罹病期間 3 年以内の 40 例中しびれ症状がある患者は 19 例 (47.5%)。以下、しびれ症状を有する患者の割合は、罹病期間 4~6 年の 50%、罹病期間 7~12 年の 61.9%、罹病期間 13 年~24 年の 52.6%、罹病期間 25 年以上では 33.3%であった。

#### D. 考察

今回、我々の調査結果からは、しびれなどの何らかの感覚異常を自覚した患者は対象患者の 49.1%と、ほぼ半数に達し、海外および国内の有症状患者比率を大きく上回った。このことは調査施設が大学病院であるため、より重症の患者が来院していることに起因しているのかもしれない。また、その 1/3 の患者は 1 年以上前から感覚異常を自覚しており、その感覚異常が「しびれるような」と回答した患者は 54 例と最も多かった。他の感覚異常と併発している場合も見受けられるが、糖尿病に起因するしびれが相当数含まれていると思われる。つまりしびれ症状の有無を問わなければ、症状があるにもかかわらず、症状を訴えない患者が潜在していると考えられる。また、日常診療の場でしびれ症状を聞き出せていない可能性も示唆され、問診の重要性を再確認した。

血糖降下剤服用の有無別のしびれ症状については、血糖降下剤を服用しているにもかかわらず症

状を有する患者が半数以上にのぼったが、血糖降下剤非服用患者ではしびれ症状を有する患者は 1/3 以下となった。またインスリン療法施行の有無別のしびれ症状の有無については、インスリン療法施行中の患者で症状を有する患者は 1/3 強となり、インスリン療法非施行患者では半数を上回った。このことは血糖コントロールをしたとしても、神経障害に伴うしびれ症状の有病率が低下しないことを示している。一般に、血糖降下剤療法やインスリン療法を施行されている患者は、非施行例に比べ重症であると考えられるため、薬剤による治療を受けている患者で症状保有率が高くなるのかもしれない。

血糖コントロールの適否としびれ症状の関連については、HbA1c 値が高くなるにつれてしびれ症状が頻出する傾向が認められるものの、コントロール良患者においても、約 4 割に症状が認められたことは注目に値する。すなわち、Kumamoto Study<sup>8)</sup>では、HbA1c 値が 6.9%以下では、網膜症、腎症ともにほとんど進行しないことが示唆されたが、神経障害については HbA1c 値がより低い時期から進行している可能性が示唆され、糖尿病を発症する前から神経末端が障害されるという馬場の見解<sup>9)</sup>を支持するものであった。この糖尿病発症前の抹消神経障害出現機序も十分には明らかではないが、食後高血糖による酸化ストレスの亢進、内皮細胞機能障害、プロテインキナーゼ C (PKC) やポリオール経路活性化に伴う神経細胞の代謝障害が DNA 損傷に加えて、酸化 LDL などの脂質代謝異常との関連が示唆されている<sup>10)</sup>。

今回の調査では、罹病期間の長短に関せず、一定のしびれ症状を有する患者がほぼ 40~50%で推移していることが明らかになった。すなわち罹病期間の長短としびれ症状の有無に相関は認められなかった。したがって、長年にわたり血糖コントロールが良好であっても、神経障害に起因する自覚症状が発症する可能性があることを念頭に入れ

て問診する必要性が考えられた。

本調査研究では、確定診断がなされておらず、しびれ症状が糖尿病神経障害由来とは限らず、頸椎病変、手根管症候群、腰椎病変、腓骨神経麻痺、足根管症候群、慢性炎症性脱髄症候群、ビタミン欠乏、悪性腫瘍などの多数の疾患との鑑別が必要となる<sup>2)</sup>。有症状患者が糖尿病患者の約半数という数字が確定的なものではないことなど限界はあるもののそのしびれ症状は相当数に認められ、しびれ症状は糖尿病の前臨床期から進行している可能性もあるため、糖尿病の早期発見や発症予防も視野に入れて注視すべき症状ではないかと考えられた。そのため、日常診療の場においては、しびれ症状に関する問診が重要であるといえる。

現在 DN の治療法は血糖管理以外には確立されたものはない。アルドース還元酵素阻害剤、PKC 阻害剤、Vitamin B1 誘導体（ベンフォチアミン）等の DN に対する効果が一部報告されてはいるが確立はされていない。近年、あくまで対処療法ではあるが、抗けいれん剤であるプレガバリンや抗うつ剤であり、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬に分類されるデュロキセチンが DN における疼痛管理に有効であることが臨床的に証明された<sup>11)</sup>。糖尿病患者のトータルケアの重要性が叫ばれて久しい。医師に限らず多職種で連携して DN の有無を正確に把握し、介入することは患者の QOL の向上には有効と思われる。

今後はしびれ症状を伴う糖尿病患者の確定診断や実態についてさらに検討する予定である。

#### 文献

- 1) 厚生労働省. 平成 19 年国民健康・栄養調査報告. 東京:厚生労働省;2008, 43-55.
- 2) 佐々木秀行. 糖尿病性神経障害の病型分類、診断、治療. 内分泌・糖尿病科 2007;24(2):192-201.
- 3) 佐藤譲, 馬場正之, 八木橋操六, ほか. 糖尿病性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. 糖尿病

2007;50(11):799-806.

4) Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28(4):956-962.

5) 馬場正之. 糖尿病性有痛性神経障害の薬物療法: III.糖尿病性神経障害. 日本臨牀 2010; 68(増刊号 9):622-626.

6) 小川節郎.日本人慢性疼痛患者における神経障害性疼痛スクリーニング質問票の開発. ペインクリニック 2010; 31 (9): 1187-1194

7) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2012～2013. 東京:南江堂;2012.

8) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995;28(2):103-117.

9) 馬場正之. 糖尿病神経障害: 第 2 章糖尿病細小血管障害. 糖尿病ケア 2012(秋季増刊)44-55.

10) Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: Current perspective and future directions. Pharmacol Res. 2014;80C:21-35

11) Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study" - a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain. 2013;154:2616-25

		平均±SD (範囲)
患者総数 (n)		122
性別	男性 (n)	71
	女性 (n)	49
	未回答 (n)	2
年齢 (歳)		60.6±12.4 (18~86)
罹病期間 (ヵ月)		0~86
HbA1c (%)		4.9~10.7
食事療法 (n)		118
インスリン療法 (n)		43
血糖降下剤服用 (n)		97

表1 患者背景

質問1	足先や足の裏に下記のような症状はありますか？				
	・ジンジン【非常に強くある 強くある ある 少しある 全くない】				
	・ビリビリ【非常に強くある 強くある ある 少しある 全くない】				
	・ビリビリ【非常に強くある 強くある ある 少しある 全くない】				
	・ヒリヒリ【非常に強くある 強くある ある 少しある 全くない】				
	・チクチク【非常に強くある 強くある ある 少しある 全くない】				
質問2	上記の症状はいつ頃からでましたか？				
	【最近出て来た 一年以上前からある いつかわからない】				
質問3	足先や足の裏がしびれることはありますか？				
	【非常に強くある 強くある ある 少しある 全くない】				
質問4	しびれはいつ頃からありますか？				
	【最近出て来た 一年以上前からある いつかわからない】				
質問5	足先や足の裏に下記のような症状はありますか？ またその症状の程度は？				
	・しびれるような感じ				
	【非常に強くある 強くある ある 少しある 全くない】				
	・針で刺されるような感じ				
	【非常に強くある 強くある ある 少しある 全くない】				
	・電気が走るような感じ				
	【非常に強くある 強くある ある 少しある 全くない】				
	・焼け付くような感じ				
	【非常に強くある 強くある ある 少しある 全くない】				
	・紙が張り付くような感じ				
	【非常に強くある 強くある ある 少しある 全くない】				
	・砂利の上の歩くような感じ				
	【非常に強くある 強くある ある 少しある 全くない】				
	・衣類が足にすれると痛む				
	【非常に強くある 強くある ある 少しある 全くない】				
	・冷風に当たると痛む				
	【非常に強くある 強くある ある 少しある 全くない】				
	・足先や足の裏の感覚がない				
	【非常に強くある 強くある ある 少しある 全くない】				
	・痛みがある部分がむくんだり、赤や赤紫に変色したりしている				
	【非常に強くある 強くある ある 少しある 全くない】				
質問6	上記の痛みや感覚の異常はいつ頃から出てきましたか？				
	【最近出て来た 一年以上前からある いつかわからない】				

表2 しびれのアンケート

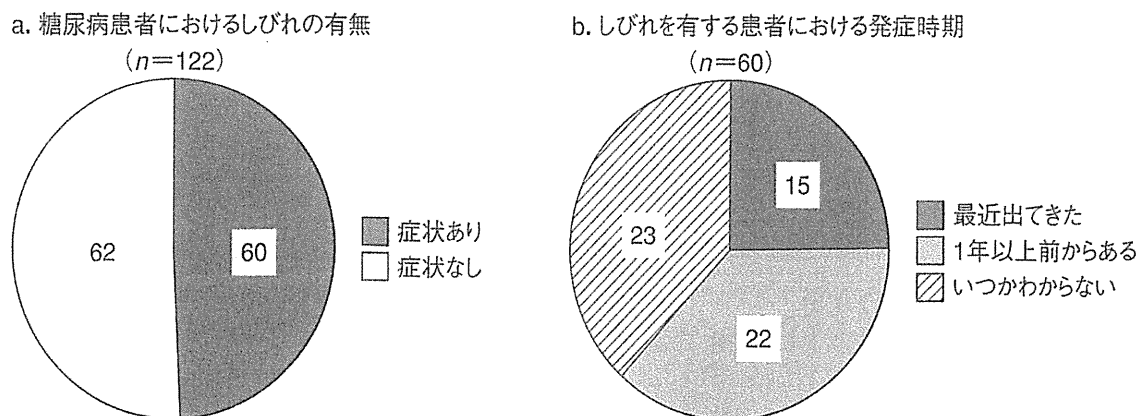


図1 糖尿病患者 122 例におけるしびれの有無としびれの発症頻度

	症状あり	非常に強くある	強くある	ある	少しある	全くない
しびれるような	54	1	7	12	34	68
針で刺されるような	10	0	0	2	8	112
電気が走るような	14	0	0	2	12	108
焼け付くような	7	0	1	1	5	115
紙が張り付くような	11	0	1	3	7	111
砂利の上を歩くような	11	0	1	3	7	111
衣類が足にすれると痛む	6	0	0	1	5	116
冷風に当たると痛む	9	0	2	2	5	113
感覚がない	25	0	3	5	17	97
むくみ・変色	21	1	1	4	15	101

表3 感覚異常に対する自覚症状の有無とその程度

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Kobayashi K, Yokoh H, Sato Y, Takemoto M, Uchida D, Kanatsuka A, Kuribayashi N, Terano T, Hashimoto N, Sakurai K, Hanaoka H, Ishikawa K, Onishi S, Yokote K. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with alpha-glucosidase inhibitor in Japanese patients with T2DM inadequately controlled on sulfonylurea alone (SUCCESS-2): a multicenter, randomized, open-label, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Epub ahead of print
2. Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ina K, Nomura H; Japan CDM group. (2013) Metabolic predictions of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age. *Cardiovasc Diabetol* 12:10.
3. Watanabe K, Shibuya S, Koyama H, Ozawa Y, Toda T, Yokote K, Shimizu T. (2013) Sod1 loss induces intrinsic superoxide accumulation leading to p53-mediated growth arrest and apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(6): 10998–11010.
4. Watanabe K, Kobayashi K, Takemoto M, Ishibashi R, Yamaga M, Kawamura H, Fujimoto M, Ishikawa T, Ohnishi S, Okabe E, Peng He, Yokote K. (2013) Sitagliptin Improves Postprandial Hyperglycemia by Inhibiting Glucagon Secretion in Werner Syndrome With Diabetes. *Diabetes Care*, 36: e119.
5. Kawaguchi T, Ohwada C, Takeuchi M, Shimizu N, Sakaida E, Takeda Y, Sakai S, Tsukamoto S, Yamazaki A, Sugita Y, Jiang M, Higashi M, Yokote K, Tamura J, Bujo H, Nakaseko C. (2013) LR11: a novel biomarker identified in follicular lymphoma. *Br J Haematol*, Epub ahead of print.
6. Mandai Y, Takahashi D, Hase K, Obata Y, Furusawa Y, Ebisawa M, Nakagawa T, Sato T, Katsuno T, Saito Y, Shimaoka T, Yokosuka O, Yokote K, Ohno H. (2013) Distinct Roles for CXCR6+ and CXCR6- CD4+ T Cells in the Pathogenesis of Chronic Colitis. *PloS One.* 8(6):e65488.
7. Higashide T, Funabashi N, Yanaka T, Inoue K, Kazama T, Motoori K, Nagano H, Takaoka H, Uehara M, Nishiyama A, Kato H, Yokote K, Kobayashi Y, Uno T. (2013) Detection of adrenal veins on selective retrograde CT adrenal venography in comparison with digital subtraction angiography in subjects with established diagnosis of one-sided adrenal aldosterone-producing tumor confirmed by adrenal vein sampling, histopathology and clinical course. *Int J Cardiol*, Epub ahead of print.
8. Higashide T, Funabashi N, Tanaka T, Inoue K, Kazama T, Motoori K, Nagano H, Takaoka H, Uehara M, Nishiyama A, Kato H, Yokote K, Kobayashi Y, Uno T. (2013) Utility of 320 slice mapping CT for adrenal vein sampling in subjects suspected of having primary – aldosteronism compared with digital – subtraction – angiography and selective retrograde CT adrenal venography. *Int J Cardiol*, Epub ahead of print.
9. Muto T, Sashida G, Oshima M, Wendt GR, Mochizuki-Kashio M, Miyagi S, Nagae E, Sanada M, Nakaseko C, Yokote K, Shimoda K, Koseki H, Suzuki Y, Sugano S, Aburatani H,



Ogawa S, Iwama A. (2013) Concurrent depletion of Ezh2 and Tet2 propagates epigenomic alterations and accelerates development of myelodysplastic disorders in mice. *J Exp Med*, in press.

1 0. Ina K, Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ding QF, Zhang J, Yu ZY, Yoon BK, Nomura H, Kuzuya M; Japan CDM Group. Importance of high-density lipoprotein cholesterol levels in elderly diabetic individuals with type IIb dyslipidemia: A 2-year survey of cardiovascular events. *Geriatr Gerontol Int*. 2013 Epub ahead of print

1 1. Watanabe K, Kobayashi K, Takemoto M, Ishibashi R, Yamaga M, Kawamura H, Fujimoto M, Ishikawa T, Onishi S, Okabe E, He P, Yokote K. (2013) Sitagliptin improves postprandial hyperglycemia by inhibiting glucagon secretion in Werner syndrome with diabetes. *Diabetes Care* 36:e119

1 2. Takemoto M, Ishikawa T, Onishi S, Okabe E, Ishibashi R, He P, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Yokote K. (2013) Atorvastatin ameliorates podocyte injury in patients with type 2 diabetes complicated with dyslipidemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 100:e26-9

1 3. Tokuyama H, Kawamura H, Fujimoto M, Kobayashi K, Nieda M, Okazawa T, Takemoto M, Shimada F. (2013) A low-grade increase of serum pancreatic exocrine enzyme levels by dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 100:e66-9

1 4. Sonesaki K, Maezawa Y, Takemoto M, Kobayashi K, Tokuyama T, Watanabe-Takada A, Simoyama T, Sato S, Saito Y and Yokote K

(2013) Alteration of VEGF and Angiopoietins expressions in diabetic glomeruli implicated in the development of diabetic nephropathy *Advanced studies in medical science* 1, 11-28

1 5. 竹本 稔、小林 一貴、河村 治清、横手 幸太郎 *Therapeutic research* 34:531-537, 2013

学会発表

1. Yokote, K. (2013) Marked Increase of Plasma Fibroblast Growth Factor 21 in Dyslipidemic Patients and Specific Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha Agonist. American Heart Association Scientific Sessions 2013, Nov 19, Dallas, USA.

2. Yokote, K. (2013) (招待講演) Achievement of Healthy Aging: from a Japanese Medical Point of View. China Medical University, Nov 5, Shenyang, China.

3. Yokote, K. (2013) (招待講演) Multidisciplinary approach for the treatment of diabetes in the elderly. 4th International Association of Gerontology and Geriatrics Master Class on Ageing-Kyoto, Oct 30, Kyoto.

4. Yokote, K. (2013) Treatment of dyslipidemia in postmenopausal women. The 5th Scientific Meeting of the Asia Pacific Menopause Federation Luncheon Seminar 4 (アジア閉経学会)、10月19日、東京。

5. Yokote, K. (2013) APSAVD Statement on the Management of Lipids for Prevention of Cardiovascular Diseases. 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会 APSAVD-JAS Joint Symposium、7月18日、東京。

6. Yokote, K. (2013) (シンポジスト) New diagnostic criteria and treatment guideline for werner syndrome. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, June 25, Seoul.

7. Yokote, K. (2013)(招待講演) Atherosclerosis as a reluctant failure of the protective vascular response. The 1st Symposium of Leading Graduate School at Chiba University Immune System Regulation and Innovative Therapeutics, June 8, Tokyo.

8. Yokote, K.(2013) Achievement of healthy aging: from a Japanese medical point of view. The 1st meeting for JST-VINNOVA Scoping Group for university-industry collaboration program, May 21-22, Tokyo.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

### 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
Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ina K, Nomura H; Japan CDM Group.	Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age	Cardiovasc Diabetol	12	10-17 doi: 10.1186/ 1475-2840 -12-10	2013
Ina K, Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ding QF, Zhang J, Yu ZY, Yoon BK, Nomura H, Kuzuya M; Japan CDM Group.	Importance of high-density lipoprotein cholesterol levels in elderly diabetic individuals with type IIb dyslipidemia: A 2-year survey of cardiovascular events	Geriatr Gerontol Int	13	108-114	2013
Kubota K, Okazaki M, Dobashi A, Yamamoto M, Hashiguchi M, Horie A, Inagaki A, Kikuchi T, Mochizuki M	Temporal relationship between multiple drugs and multiple events in patient reports on adverse drug reactions: findings in a pilot study in Japan.	Pharmaco- epidemiol. Drug Saf.	22	1134-7	2013
Goto A, Goto M, Noda M, Tsugane K	Incidence of Type 2 Diabetes in Japan: A Systematic Review and Meta-analysis.	PLoS ONE	8	e74699	2013
Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M	Effect of calcium channel blockers on incidence of diabetes: a meta-analysis	Diabetes Metab Syndr Obes	26	257-261	2013
Niu K, Guo H, Guo Y, Ebihara S, Asada M, Ohru T, Furukawa K, Ichinose M, Yanai K, Kudo Y, Arai H, Okazaki T, Nagatomi R.	Royal jelly prevents the progression of sarcopenia in aged mice in vivo and in vitro.	J Gerontol A Biol Sci Med Sci.	68	1482-92	2013