

分担研究報告書

一般住民における痛覚閾値変化に関するに関する研究

研究代表者 水上 浩哉 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（DPN）における早期の病態に小径神経の障害が知られている。小径神経は温覚、痛覚を感知する。従って、小径神経障害に痛覚閾値の低下がある。痛覚閾値の低下に、糖代謝以外の代謝変化による痛覚閾値の影響はよくわかっていない。そこで PINT 法による痛覚閾値と食事栄養素との関連性を大規模コホートで検討した。得られた結果より、痛覚閾値はクリプトキサンチンの適切量摂取に関連することが明らかになった。

A. 研究目的

DPN は糖尿病の細小血管合併症の一つである。DPN は逆行性の神経障害であり、早期の病変では無髄の小径神経線維の脱落が知られている。小径神経は鈍い痛みや温覚に関与している。そのため、小径神経の脱落は痛覚閾値の低下を引き起こす。その病態には糖代謝不全から引き起こされる末梢神経組織における酸化ストレスや炎症の関与が知られている。近年、DPN の病態に血糖以外のアミノ酸やグルコサミンなどの代謝変化が関与していることが報告されている。このような代謝状態には摂取された栄養素の関与も考えられるが、ヒトにおいてどのような摂取栄養素が小径神経障害に関与しているかはいまだ明らかになっていない。

岩木健康増進プロジェクトは弘前近郊の岩木町で行われる、健診ベースのコホート研究である。岩木健康増進プロジェクトでは 3000 項目にも及ぶ様々な項目を検討し

ている。その中で、我々は表皮内神経線維末端痛覚閾値（PINT）法を用いた痛覚閾値を検討してきた。岩木健康プロジェクトの項目には簡易型自記式食事歴質問票（BDHQ）を用いた食事摂取栄養素検査がある。そこで、痛覚閾値と摂取栄養素の相関を見ることにより、痛覚閾値に関連する食事因子を検討することとした。

B. 研究方法

2018 年岩木健康増進プロジェクトのデータを用いて、臨床的測定値と PINT 指標との関連を調べた。BDHQ は 4 ページの固定質問紙で、選択した食品の摂取頻度について記載する。2010 年に改訂された日本食品標準成分表に基づいて、総エネルギーと 37 の選択された栄養素の食事摂取量の粗推定値が計算された。PINT 法は、使い捨ての同心円状双極針電極（NM-983 W；日本光電工業株式会社、東京、日本）を、既述の皮膚 A- δ 線維および C 線維専用の電気

刺激装置 (PNS-7000; 日本光電工業) に接続した。電気刺激による局所的痛みを感じたら、参加者はボタンを押すことにより刺激の有無を伝えることができる。電気刺激強度は 0.4mA から開始し、参加者刺激を感じなくなるまで 0.05mA ずつ段階的に減少させた。PINT 指数は、参加者が 2 回以上の試行で感じる事ができた最小電流閾値として定義された。PINT 指数 > 0.15mA を PINT-High 群、0.15mA 以下を PINT-Low 群とした。PINT 指数と栄養測定値との相関は、線形回帰分析により評価した。クリプトキサンチン高摂取による PINT 指数の上昇リスクは、単変量回帰分析により PINT 指数と関連することが同定された因子から小径神経障害の共因子となりうる変数を調整した多重ロジスティック回帰分析により算出した。オッズ比の計算では、小径神経障害を 0.20mA 以上とした。p < 0.05 の値を統計的に有意とみなした。

(倫理面への配慮)

厚生労働省・文部科学省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および個人情報保護法に準拠している。

C. 研究結果

2017 年岩木健康増進プロジェクトのボランティア 1056 人のうち、糖尿病患者を含む 1028 人 (男性 384 人、女性 542 人) が本研究で最終的に検討された。平均年齢は男性 53.0 ± 15.3 歳、女性 53.2 ± 15.7 歳であった。FBG は女性より男性で有意に大きかった (P < 0.001)、HbA1c は男女で同等であった。炎症状態を反映する Hs-CRP は女性よりも男性で高かった (0.08 ± 0.11 vs.

0.06 ± 0.10mg/dL、p < 0.01)。PINT 指数は女性より男性で有意に高かった (0.13 ± 0.10mA vs 0.10 ± 0.10mA、p < 0.01)。

推定エネルギー必要量、正味エネルギー必要量、栄養重量、水分、タンパク質、総脂質、炭水化物の摂取量は、女性より男性の方が有意に多かった (p < 0.0001)。クリプトキサンチンの摂取量は男女間で同等であった。カロテノイドとビタミン C の摂取量は、男性より女性の方が有意に多かった (α-カロテンと β-カロテンは p < 0.0001、ビタミン C は p < 0.05)。トコフェロール、飽和脂肪酸、n-3/n-6 脂肪酸、コレステロール、アルコールの摂取量は女性より男性の方が有意に多かった (β-トコフェロール、γ-トコフェロール、δ-トコフェロール、n-6 脂肪酸、アルコールは p < 0.0001、コレステロールは p < 0.001、飽和脂肪酸と n-3 脂肪酸は p < 0.01)。単変量回帰分析により、PINT 指数と摂取した栄養因子 (栄養重量、水分、植物性タンパク質、クリプトキサンチン、ビタミン D、ダイゼイン、ゲニステイン、食塩相当量) との間に密接な相関関係があることが明らかになった。PINT 指数とクリプトキサンチンの相関は、単変量解析で PINT と正の相関を示した複数の因子 (栄養重量、水分、植物性タンパク質、ビタミン D、ダイゼイン、ゲニステイン、食塩相当量) で調整した後も有意であった (β = 0.1065; p = 0.0018)。これらの相関は、性と年齢で調整した後も有意であった (β = 0.1090; p = 0.013)。

クリプトキサンチン摂取レベルと PINT 指数との相関は、クリプトキサンチンレベルに基づく 3 分位群 [低値 < 63.7 μg/日

(Cry-L)、中間値=63.7-159.2 μ g/日 (Cry-I)、高値>159.2 μ g/日 (Cry-H)] に階層化してさらに評価した。小径神経障害を0.20mA以上とした場合、Cry-HはPINT増加の有意な危険因子であった [オッズ比 (OR) 1.80、95%信頼区間 (CI) 1.20-2.72]。さらに、Cry-I群と比較してCry-L群およびCry-H群では、複数の因子 (栄養重量、水分、植物性タンパク質、ビタミンD、ダイゼイン、ゲニステイン、食塩相当量) で調整した後もリスクは有意であった (それぞれOR 1.58、95%CI 1.03-2.44、OR 1.62、95%CI 1.10-2.50)。これらのクリプトキサンチン3分位群から血糖異常者を除いたリスクも計算した。同様に、異常血糖被験者を除いたCry-Hは、依然としてPINT増加の有意な危険因子であった (OR 1.95、95%CI 1.24-3.11)。このリスクは、Cry-I群と比較してCry-L群とCry-H群では、多因子調整後も有意であった (それぞれOR 1.63、95%CI 1.02-2.63、OR 1.81、95%CI 1.13-2.94)。

D. 考察

本研究で1000例を超える大規模なサンプルサイズで、痛覚閾値と食事摂取栄養素との関係を初めて明らかにした。

食生活におけるクリプトキサンチンの主な食物源は、オレンジやフルーツジュースなどの柑橘類である。クリプトキサンチンの消費量は国によって大きく異なり、スペインと日本での消費量が異常に高い。日本では、100 μ g/100gのオレンジに多量の β -クリプトキサンチンを含むミカンが毎日消費されているからである。カロテノイドはビタミンとしての基準を満たしていないた

め、1日の推奨摂取量は定められていない。我々の研究では、クリプトキサンチンの摂取量の中央値が97.5 μ g/日であったこと、 β -クリプトキサンチンの血中吸収が他の一般的なカロテノイドよりも大きいことを考慮すると、理想的には、サプリメントの集中摂取ではなく、1日2個以下のみかんの摂取が、PINT指数の上昇を防ぐための良い習慣と考えられるかもしれない。しかし、日本では日常生活で1日2個以上のミカン食べている人が少なくない。したがって、今回の結果は、臨床研究によってさらに検証する必要がある。

齧歯類モデルやDPNのヒト被験者において、ビタミンEとリコピンは、神経障害性疼痛、痛覚過敏、炎症反応などの神経障害症状を改善する。現在までのところ、DPNに対するクリプトキサンチンの臨床試験や実験試験は行われていない。ほとんどの哺乳類組織における β -クリプトキサンチンの濃度は、ビタミンEなどの他の食餌性抗酸化物質の濃度と比較して一般的に低いが、 β -クリプトキサンチンは、他のカロテノイドよりもはるかに良好に吸収される。したがって、糖尿病治療と一緒に補助的治療としてクリプトキサンチンの適量投与によるDPNの臨床試験が将来的に期待されている。

E. 結論

クリプトキサンチンを適度に摂取することで、PINT指数の上昇を抑制できる可能性が示された。サプリメントからクリプトキサンチンを過剰に摂取するよりも、1日あたり約1-2個のミカンから摂取できる量のクリプトキサンチンを十分に摂取すること

が、適切な PINT 指数を維持するために有用である可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：

Ryuzaki M, Mizukami H, Takeuchi Y, Osonoi S, Sasaki T, Wang Z, Kushibiki H, Yamada T, Yamazaki K, Ogasawara S, Tarusawa T, Mikami T, Hakamada K, Nakaji S. Moderate cryptoxanthin intake correlates with maintenance of a proper PINT index in a general Japanese population. Nutr Neurosci. 2025 Apr;28(4):481-491.

水上浩哉、第 38 回日本糖尿病合併症学会
シンポジウム 4 糖尿病性神経障害の研究
および診療の進歩 糖尿病性神経障害の概
論および成因について 糖尿病合併症
38:1:102-105, 2024

2. 学会発表：

第 67 回日本糖尿病学会年次学術集会 令
和 6 年 5 月 18 日（土）
シンポジウム 28 糖尿病性神経障害：そ

の課題と展望 糖尿病性神経障害のバイオ
マーカーの探索

水上浩哉

第 39 回日本糖尿病合併症学会総会、令和 6
年 10 月 4 日（金）

シンポジウム 5 糖尿病性神経障害の基礎
と臨床の最新知見

糖尿病性神経障害の病理学的検索

水上浩哉

29th TMIMS International Symposium
November 1, 2024.

A New Era for Diagnosis and Treatment
of Diabetic Neuropathy

Pathology and Pathogenesis of DPN

Pathological evaluation of diabetic
peripheral neuropathy

Hiroki Mizukami

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし