

Visual

ヴァジュアル

● 糖尿病臨床のすべて ●

糖尿病性 神経障害

基礎から臨床のすべて

編集主幹 ● 荒木栄一 熊本大学

専門編集 ● 中村二郎 愛知医科大学

序

糖尿病性神経障害は多彩な臨床徴候を呈し、患者の QOL を低下させるとともに生命予後をも左右することから、神経障害の発症を予防しつつ、できる限り早期に診断・治療することが重要である。しかしながら、糖尿病性神経障害の病態が複雑で多種多様であるという理由からか、国際的コンセンサスの得られた診断基準および病期分類すら確立されていない。また、簡便で外来診療の一環として使用可能な診断基準が提唱され汎用されるようになったものの、本当の意味での早期診断という観点からはまだまだ問題が残っており、診断的神経機能検査が重要な意義を有していることは明らかである。

糖尿病性神経障害の治療を考えるうえで、その発症・進展因子としての高血糖の重要性は言うまでもないが、高血糖に起因する複雑に絡み合った発症メカニズムの解明とそれに則った治療法の確立に向けた新たな検討も進んでいる。さらには、患者の QOL を著しく低下させる神経障害性疼痛に対する新たな治療薬の登場により、有痛性糖尿病性神経障害の治療も新たな局面を迎えている。一方、組織学的変化の完成した重症の糖尿病性神経障害に対する治療効果を厳格な血糖コントロールおよび発症メカニズムに則った薬剤に期待することは困難であるため、変性した神経あるいは血管に対する再生医療が必要とされており、いくつかの検討が進んでいる。加えて、糖尿病性神経障害を背景として重篤な足病変を生じた場合の治療は、糖尿病患者の QOL を維持するうえで非常に重要である。

これまで多くの雑誌・書籍において糖尿病性神経障害の特集が企画・出版されてきたものの、基礎から臨床にわたって詳細に網羅されたものは多くない。本書では、“糖尿病性神経障害の基礎から臨床のすべて”をこの一冊で読者が理解できることを目指し、これまでに出版された書籍に類を見ない十分な誌面を用意し、それぞれの分野のスペシャリストに詳細に解説いただいた。本書が糖尿病日常診療の一助となるとともに、臨床現場のより多くの糖尿病専門医、実地医家のみならず糖尿病診療スタッフすべての方々が、本書を通して糖尿病性神経障害を身近に感じていただくことにより、診療の質が向上し、糖尿病患者の QOL および生命予後の改善につながれば幸いである。

本書において、糖尿病性神経障害に関する用語の統一性が欠けている箇所が見受けられるが、わが国において用語に関するコンセンサスがいまだ形成されておらず、執筆者の意向を尊重させていただいた結果であることをご容赦いただきたい。

2013 年 2 月

愛知医科大学 糖尿病内科
中村 二郎

CONTENTS

1 章 糖尿病性神経障害総論

Advice from Expert 糖尿病性神経障害の疾患概念と症候学	馬場正之	2
糖尿病性神経障害の疫学	佐藤 譲	12
糖尿病性神経障害の病理	八木橋操六	21
COLUMN dying back degeneration (dying back neuropathy) (逆行変性あるいは逆行性ニューロパチー)	——	22
糖尿病性神経障害の診断基準	安田 斎	28
COLUMN 小径神経障害 (small fiber neuropathy ; SFN)	——	30
COLUMN 糖尿病性多発神経障害の至適診断基準	——	31
糖尿病性神経障害の各種スコア	佐々木秀行, 栗栖清悟	37
COLUMN 糖尿病性多発神経障害 (DPN) と QOL	——	38
糖尿病性神経障害の病期分類	八木橋操六	49
COLUMN 糖尿病性多発神経障害の臨床病期分類と患者生命予後との関係	——	50

2 章 糖尿病性神経障害の成因

ポリオール代謝	三五一憲, 渡部和彦	60
COLUMN Schwann 細胞の構造と機能	——	63
COLUMN AR の生理機能	——	65
PKC	成瀬桂子	68
酸化ストレス	西川武志, 久木留大介, 佐田公範, 荒木栄一	76
AGE-RAGE	山岸昌一	84
COLUMN AGE-RAGE 系と他の経路とのクロストーク	——	88
神経栄養因子	水上浩哉, 八木橋操六	90
血流障害	額田 均	96
COLUMN 慢性虚血性末梢神経障害の病理	——	101

遺伝素因	中島英太郎	102
------------	-------	-----

COLUMN 疾患関連遺伝子検索の方法——	103
------------------------------	-----

3 章 糖尿病性神経障害の診断的検査

Advice from Expert 各種身体所見のとり方と意義	長谷川 修	110
---	-------	-----

神経伝導検査	上條美樹子, 馬場正之	116
--------------	-------------	-----

COLUMN 専門医への紹介を考慮したい病態——	117
---------------------------------	-----

感覚機能検査	小川吉司	123
--------------	------	-----

COLUMN 感覚機能検査に特別な機器は必要か——	127
----------------------------------	-----

自律神経機能検査	今枝憲郎, 神谷 武	129
----------------	------------	-----

COLUMN 糖尿病性胃麻痺と Cajal 介在細胞 (ICC) ——	134
--	-----

病理学的検査	杉本一博	136
--------------	------	-----

COLUMN 線維束内梗塞——	142
------------------------	-----

4 章 糖尿病性神経障害の治療

エビデンスの扉 血糖コントロール	岸川秀樹, 荒木栄一, 七里元亮	146
-------------------------------	------------------	-----

代謝異常改善薬	濱田洋司	151
---------------	------	-----

COLUMN 糖尿病性神経障害に対する代謝異常改善薬の開発の歴史——	152
---	-----

エビデンスの扉 有痛性糖尿病性神経障害の治療	出口尚寿, 西尾善彦	156
-------------------------------------	------------	-----

注目の症例 急激な血糖管理後に発症した糖尿病性筋萎縮症への対処	
--	--

.....	真田 充	164
-------	------	-----

糖尿病性自律神経障害の治療—病態も含めて	麻生好正	168
----------------------------	------	-----

再生医療	神谷英紀, 中村二郎	179
------------	------------	-----

COLUMN 幹細胞と前駆細胞——	184
--------------------------	-----

5章 糖尿病性足病変とフットケア

糖尿病性足病変とフットケア	松岡 孝	188
---------------------	------	-----

COLUMN 糖尿病患者の皮膚病変—— 189

6章 糖尿病性神経障害のトピックス

認知障害	櫻井 孝	198
------------	------	-----

COLUMN 糖尿病と認知症との古くて新しい関係—— 199

IGT ニューロパチー	伊藤博史	205
-------------------	------	-----

インクレチンと神経障害	姫野龍仁	211
-------------------	------	-----

COLUMN インクレチンと心保護作用—— 213

索引		217
----------	--	-----

読者への注意

本書では、医薬品の適応、副作用、用量用法等の情報について極力正確な記載を心がけておりますが、常にそれらは変更となる可能性があります。読者には当該医薬品の製造者による最新の医薬品情報（添付文書）を参照することが強く求められます。著者、編者、および出版社は、本書にある情報を適用することによって生じた問題について責任を負うものではなく、また、本書に記載された内容についてすべてを保証するものではありません。読者ご自身の診療に応用される場合には、十分な注意を払われることを要望いたします。

中山書店

糖尿病性神経障害の疾患概念と症候学

糖尿病性神経障害の疾患概念

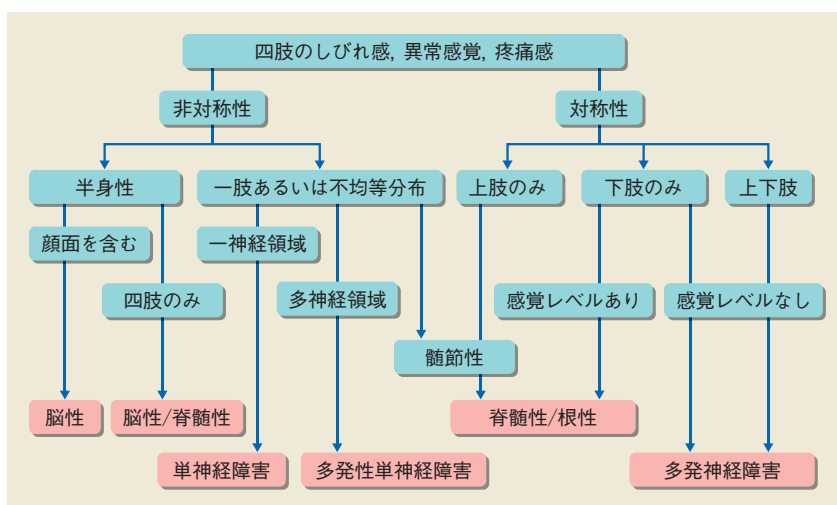
糖尿病性神経障害とは

糖尿病性神経障害（diabetic neuropathy；DN）は糖尿病患者にみられる種々の末梢神経障害の総称で、インスリン作用の不足ないし慢性高血糖状態に起因する末梢神経障害、と定義される¹⁾。高血糖によって生じる末梢神経の代謝異常と血管障害を二大因子として発症すると考えられ、ポリオール代謝亢進による神経内ソルビトールの蓄積、蛋白糖化、フリーラジカル、神経栄養因子の異常、細血管障害による神経虚血説などの仮説が提唱されている²⁾。ただし、それらの相互関係や正確な発症機序はいまだに不明で、生化学的診断マーカーもない。血糖コントロール以外に有効な進展阻止手段も見出されていない。

DNにはフェノタイプが異なる種々の臨床病型がある。そこで、英語圏においてDNはdiabetic neuropathiesと複数形で表される。末梢

神経疾患の病因は遺伝性、炎症性、中毒性、感染性、代謝性など多彩だが、病型の多様性、症候学の複雑さの点でDNに比肩する単一病因の末梢神経障害はない。つまり、DN診療では種々の神経筋疾患の除外診断が必要になる。しかし、多岐にわたる神経筋疾患の鑑別診断を糖尿病医療の現場で行うのは現実的ではないし、その必要性もない。ただ、神経症状が脳性、脊髄性および単神経障害、多発神経障害かを見分けることは、患者の総合的ケア方針を決めるために必須である。四肢のしびれ感や異常感覚、疼痛感の診断にあたって筆者が作成した診断アルゴリズムを①に示すので、鑑別の参考にされたい。

糖尿病を扱う医師には、最も多数を占める対称性神経障害の特徴を知ること重点をおいた神経学的トレーニングが望まれる。その重症化が生命予後に直結するからである。一方、多数の糖尿病患者を扱う診療現場においてはDNの臨床的特徴に見合う神経症候かどうかを気を



① 四肢のしびれ感，異常感覚，疼痛感の診断アルゴリズム

配ることが特に重要である。DN の定型をはずれる症候が疑われる場合には神経筋疾患専門医に診断をゆだねる必要がある。後天性神経筋疾患のなかには特異的治療により寛解・治癒をもたらすことができるものが少なくないからである。

DN の病型分類

臨床的アプローチにおいて根幹と位置づけられる DN 分類として Thomas の分類 (2)³⁾がある。その冒頭にあげられた“高血糖神経障害”は、未治療で高血糖状態が続く患者にみられる足の針刺し感を主徴とする状態を指す。このしびれ感ないし疼痛感は血糖コントロールの改善とともに軽快するので、いわば高血糖によるチャネル機能の変化を背景にした生理的ないし機能的症状と考えられる。したがって、真の末梢神経障害というよりも高血糖性有痛状態とでも呼ぶほうが適切かもしれない。それに対し、末梢神経線維の破壊を伴う本来の意味での末梢神経障害については、対称性障害と非対称性障害の二型に大別して扱うことを勧めている。

対称性病型は糖尿病性多発神経障害 (diabetic polyneuropathy ; DPN) と総称され、すべての糖尿病患者において潜行性に進行する病型を指す。不快な感覚症状や足病変形成が日常生活の質 (quality of life ; QOL) を阻害するのみならず、重症例では自律神経機能不全による心血管系イベントにより生命予後が短縮するため、DN 研究の現場では DPN が最大のターゲットになっている。その結果、単に糖尿病性神経障害あるいは diabetic neuropathy といえば、DPN を指すのが一般的である。

一方、非対称病型は種々の単神経障害 (diabetic mononeuropathy ; DMN) および躯幹神経障害、筋萎縮症から成る。これら病型の臨床像は、糖尿病以外の病因による疾患に酷似するものが多く、脳動脈瘤のように致死性のものも

② 糖尿病性神経障害の臨床的分類 (Thomas, 1997)

1. 高血糖神経障害 (hyperglycemic neuropathy)
2. 対称性多発神経障害 (symmetric polyneuropathy)
 - 1) 感覚自律神経障害 (sensory/autonomic neuropathy)
 - 2) 急性疼痛性神経障害 (acute painful neuropathy)
3. 局所性および多巣性神経障害 (focal and multifocal neuropathy)
 - 1) 脳神経障害 (cranial neuropathies)
 - 2) 躯幹神経障害 (thoraco-abdominal neuropathy)
 - 3) 四肢局所性神経障害 (focal limb neuropathies)
 - 4) 糖尿病性筋萎縮症 (diabetic amyotrophy)
4. 混合型 (mixed forms)

(Thomas PK. Diabetes 1997³⁾より)

少なくない。したがって、DMN では緊急の鑑別診断が重視される。また、② 分類 4 の混合型は、ほとんどが DPN 患者に種々の非対称病型を併発する場合を指す。

DN 分類補遺—脱髄型神経障害

近年、未治療糖尿病患者に慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy ; CIPD) の併発がしばしば報告されてきた^{4,5)}。欧米でも糖尿病と CIPD の病因的関連性が取りざたされ、DN の 1 型として扱う動きさえみられた⁶⁾。しかし、現在のところ diabetic CIPD なる概念が導入されるには至っていない。ただ、糖尿病が炎症反応を介して CIPD 発症を促進する可能性がある。CIPD はヒト免疫グロブリン大量静注療法や血漿浄化あるいは副腎皮質ステロイドなどで治療可能な疾患であり、DPN の重要な鑑別疾患であることを認識しておくことが重要である。

糖尿病性単神経障害 (DMN)

DMN は急性型と慢性型に分けられる。代表的な病型を ③ に示す。急性 DMN の共通点として、発症に前後してみられる障害神経周囲の鈍痛、および比較的良好な経過があげられる。

③ 糖尿病にみられる単神経障害とその症候

急性発症単神経障害	① “糖尿病性” 眼筋麻痺：眼瞼下垂、複視、眼球運動制限 ② 顔面神経麻痺：片側顔面筋力低下 ③ 聴・前庭神経障害：難聴、めまい ④ “糖尿病性” 軀幹神経障害：胸腹部しびれ・痛み ⑤ “糖尿病性” 大腿神経障害：下肢近位筋力低下・筋萎縮 ⑥ 外側大腿皮神経障害：大腿外側部しびれ、痛み ⑦ 腓骨神経障害：下腿外側部しびれ、足背屈力低下
慢性単神経障害 (糖尿病患者にみられやすい圧迫性障害)	① 手根管症候群：母指～環指のしびれ・疼痛 ② 足根管症候群：足底のしびれ・疼痛

“糖尿病性” としたものは古くから合併症として認識されてきた病型。

他は糖尿病患者で高頻度と考えられるが因果関係未確立の病型。

この特徴から、DMN の多くは血管栄養神経閉塞が関係した病態と推察され、特に動眼神経麻痺では海綿静脈洞部での栄養血管閉塞が剖検例でも確認されている⁷⁾。糖尿病性動眼神経麻痺で徴候的に注目される点は内眼筋麻痺による瞳孔散大が軽度ですむ例が多いことにある。この奇異な徴候は瞳孔関連神経線維が動眼神経の外周部を走り、梗塞が強い中心部を通らないことによると推察される。ただし、脳動脈瘤や中脳の血管障害などによる外眼筋麻痺でも瞳孔機能が保たれる場合があるので、純粋な外眼筋麻痺であっても脳幹部 MRI や MR アンジオグラフィ施行が望まれる。

軀幹神経麻痺は胸腹部の皮節に一致したしびれや疼痛と感覚脱失を生じるもので、肋間神経痛様の激しい症状がみられる。片側性の場合が多い⁸⁾。下位胸髄レベルの障害では腹筋が麻痺し、筋緊張低下による腹部膨隆がみられる。一方、糖尿病性筋萎縮症は、下肢近位筋力低下と筋萎縮を生じる非対称型運動優位ニューロパチーだが、筋電図学的には複数の神経根を巻き込

んだ根障害と考えられる場合が多い。つまり、脊髄神経根障害のうち胸髄根障害は軀幹神経障害を呈し、腰仙髄根障害では糖尿病性筋萎縮症になると考えられる。これらは炎症反応を基盤とした多発神経根炎と推定され⁹⁾、鑑別診断としては脊髄炎を中心にしたミエロパチーの精査が必要になる。

また、糖尿病患者では急性顔面神経麻痺 (Bell 麻痺) と急性感音性難聴 (突発性難聴) の発症率が高いといわれている。しかし、その因果関係は必ずしも明確でなく、現状では“糖尿病性顔面神経麻痺”とか“糖尿病性突発性難聴”あるいは“糖尿病性三叉神経障害”などという概念は存在しない。

さらに、糖尿病では慢性圧迫性神経障害が高率にみられるとする見解があり、特に手根管症候群はその代表的なものとされている。しかし、電気生理的検討で手根管症候群型伝導異常は糖尿病患者の 1～2 割にみられるものの、実際に手根管症候群特有の上肢症状を訴える患者は少ない¹⁰⁾。したがって、“糖尿病性手根管症候群”と呼ぶに値するエビデンスはまったくないと言ってよい。手根管症候群の診断基準を満たす電気生理所見が得られた場合に積極的な手術治療を行うべきか否かは、個々の症例における臨床的判断が必要になる。

糖尿病性多発神経障害 (DPN)

DPN は、① 糖尿病患者の大半が罹患し、② 緩徐だが確実に進行し、③ 激しいしびれや疼痛のため ADL が著しく阻害される場合があり、④ 自律神経障害のために生命予後が短縮する、などのため、患者ケアで最も問題となる病型である。

DPN の頻度は、① 血糖コントロールが悪いほど、② 糖尿病の罹病年数が長引くほど高くなる。2 型糖尿病患者の場合、症状的には 20

神経栄養因子

POINT

- ▶ 末梢神経系の維持には神経栄養因子が必須である。
- ▶ 糖尿病性神経障害の成因の一つに神経栄養因子の異常があげられる。
- ▶ 神経栄養因子の制御を利用した糖尿病性神経障害の治療が模索されている。

Key words

神経栄養因子 ▶ 歴史的には特異的に神経細胞の増殖、機能維持に作用する生理活性物質とされてきた。現在ではこれらの因子の定義は広がり、NGF (nerve growth factor) などの成長因子のほかに、サイトカインやさらにインクレチンも神経栄養因子の一種とみなされている。

Key words

ニューロトロフィン ▶ ニューロトロフィンファミリーは中枢、末梢神経系神経細胞の発達、生存に重要な役割をもつ成長因子の一群である¹⁾。ニューロトロフィンファミリーにはNGF, BDNF (brain-derived neurotrophic factor), NT-3 (neurotrophin-3), NT-4/5, NT-6がある。それぞれのニューロトロフィンは約50%の相同性を有し、Trk (tropomyosin-related kinase) と呼ばれるそれぞれに関連した受容体と結合することにより、その機能を発揮する。

● 糖尿病性神経障害と神経栄養因子

- 糖尿病性神経障害 (diabetic neuropathy ; DN) では、病理学的に末梢優位の軸索変性、脱落、脱髄などの所見が認められる。
- 一般的に末梢神経系は中枢神経系と異なり再生能力を有するが、DNでは再生能力は著明に低下しており、適切な治療を行わない限り改善は望めない。
- DNでは高血糖による代謝、血流変化により末梢神経局所の神経栄養因子をはじめとする微小環境が乱されている状態と考えることができる。
- 現在、DNの発症機序としてポリオール経路の活性化などいくつかの機序が知られているが、神経栄養因子の関与は重要であり、その機構を解明することは有効な治療法開発において不可欠と考えられる。

● 神経栄養因子とその受容体

- 神経栄養因子は細胞膜上にある受容体と結合することによりその機能を発揮する。
- 受容体に栄養因子が結合することによりシグナルが伝達され、細胞増殖や蛋白質合成が促進される。
- DNにおける神経栄養因子機能不全には神経栄養因子そのもの、もしくは受容体の発現が低下するもの、あるいは両者が低下するものがある。

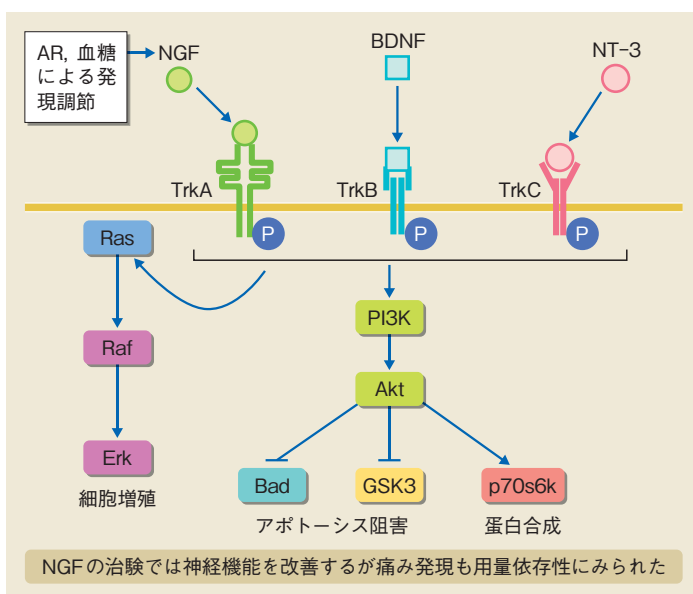
● 糖尿病性神経障害に関与する主な神経栄養因子 ①

NGF

- NGFはニューロトロフィン的一种である ②。
- NGFによる神経保護作用は神経挫滅など多くのモデルで報告されている。
- ストレプトゾトシン (STZ) 糖尿病モデルにおいては、交感神経支配臓

① 糖尿病性神経障害に関与する神経栄養因子

神経傷害作用があるもの
TNF α (tumor necrosis factor α)
インターロイキン (IL-1 α , IL-1 β , IL-2 など)
コロニー刺激因子
インターフェロン
神経保護作用があるもの
IL-6
NGF (nerve growth factor)
BDNF (brain-derived neurotrophic factor)
CNTF (ciliary neurotrophic factor)
ニューロトロフィン (NT-3, -4, -5)
GDNF (glial cell-derived neurotrophic factor)
インスリン
IGF-I, -II (insulin-like growth factor)
VEGF (vascular endothelial growth factor)
bFGF (basic fibroblast growth factor)
HGF (hepatocyte growth factor)
エリスロポエチン
GLP-1 (glucagon-like peptide-1)
SDF-1 (stromal cell-derived factor-1)



② ニューロトロフィンシグナル

NGF, BDNF, NT-3 はそれぞれの受容体である TrkA, TrkB, TrkC に結合してシグナルを伝達する。Trk 受容体はチロシンキナーゼ型受容体であり、チロシンリン酸化により、Akt, Erk の活性化をもたらす。

PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase, Bad : bcl-2-associated death promoter, GSK3 : glycogen synthase kinase 3, p70s6k : 70-kDa ribosomal protein S6 kinase, Erk : extracellular signal-regulated kinase, P : チロシン残基リン酸化

器、上顎神経節、坐骨神経で NGF 発現が低下している。

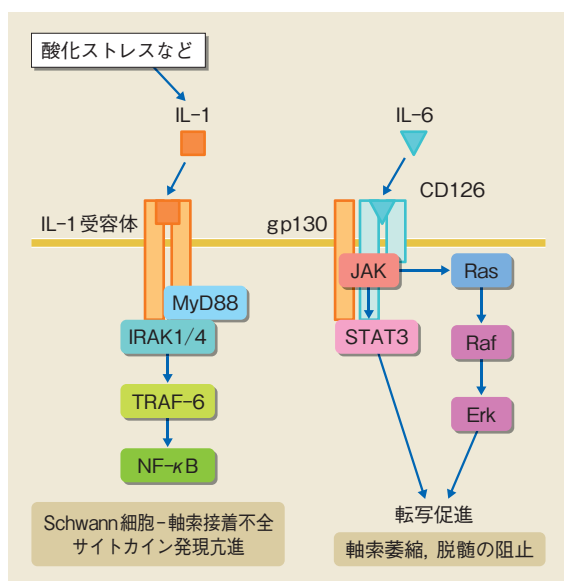
- 培養 Schwann 細胞にアルドース還元酵素 (AR) 阻害薬を投与することにより NGF の産生、分泌促進が誘導されることから、糖尿病性多発神経障害 (DPN) での NGF 産生低下には AR が関与している可能性がある。
- NGF は侵害受容反応を鋭敏化することも知られている。NGF を用いた臨床治験では phase III まで達したものの、用量依存性に痛みが生じるという副作用のために、DN に対する有益性は認められていない²⁾。

インターロイキン (IL)

- DN に関係しているインターロイキンには IL-1 β , IL-6 などがある (③)。
- IL-1 β は DN を促進させ、IL-6 は抑制的に働いている可能性がある。
- これらサイトカインは、① 高血糖によるポリオール経路の活性化、② 終末糖化産物 (AGEs) 合成過程における代謝物の自動酸化、③ AGEs と AGE 受容体 (receptor of AGE : RAGE) の結合による酸化ストレスにより血管内皮細胞、マクロファージ、Schwann 細胞から分泌促進される。

VEGF (vascular endothelial growth factor)

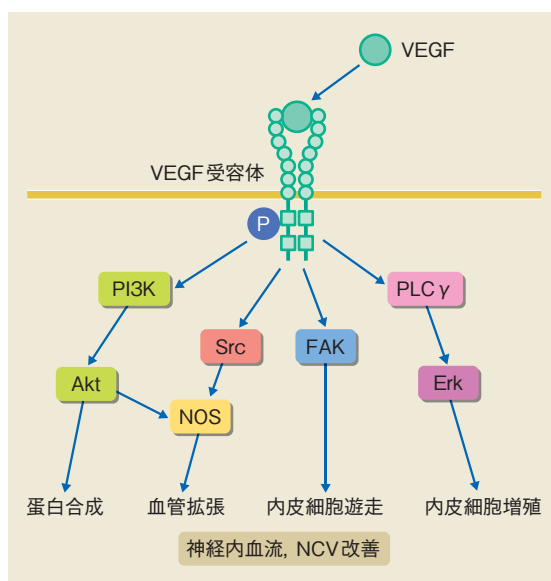
- VEGF は血管新生、内皮細胞増殖や遊走、分化、血管の透過性を亢進



③ インターロイキンシグナル

IL-1, IL-6の受容体はサイトカイン型受容体である。IL-1 受容体は活性化することによりNF-κBの核への移行を促進し、サイトカインの転写を高める。それに対し、IL-6 受容体は活性化によりJAK-STATのリン酸化が起こり、転写を活性化して軸索萎縮、脱髄を抑制する。

MyD88: myeloid differentiation factor 88, IRAK1/4: IL-1 receptor-associated kinase1/4, TRAF-6: TNF receptor-associated factor 6, NF-κB: nuclear factor κB, JAK: janus kinase, STAT3: signal transducer and activator of transcription 3



④ VEGFシグナル

VEGF 受容体もチロシンキナーゼ型受容体である。受容体の活性化によりチロシン残基のリン酸化が起こり、内皮細胞増殖、遊走とともにNOの産生を高め血管の透過性を亢進する。その結果、神経内血流、神経伝導速度（NCV）が改善する。

NOS: nitric oxide synthase, FAK: focal adhesion kinase, PLCγ: phospholipase Cγ

する(④)。

- DN患者における神経栄養血管の壁の肥厚と有髄神経密度は逆相関していることから、細小血管障害による血流不全はその病態に大きく寄与しているものと考えられる³⁾。
- DPNにおける細小血管障害にはVEGFの作用低下があることが予想され、実際に患者の表皮ではVEGFの発現低下とともに神経密度、真皮血流の低下が報告されている。

IGF-I (insulin-like growth factor-I)

- IGF-Iは成長因子の一つであり、さまざまな組織、腫瘍でのtrophic effectが知られており、末梢神経系においても1980年代からIGF-Iによる神経成長効果が報告されている(⑤)。
- IGF-Iノックアウトマウスでは神経伝導速度（NCV）の低下、軸索径の小型化、A線維反応の振幅の低下など末梢神経障害が認められていることから、IGF-Iは末梢神経の機能、形態維持に重要と考えられている⁴⁾。
- STZ糖尿病ラットの検討では脊髄後根神経節（DRG）におけるIGF-Iおよびその受容体の発現はコントロールに比しそれぞれ59%、71%に

神経伝導検査

POINT

- ▶ 糖尿病性神経障害における神経伝導検査（NCS）の目的は、① 末梢神経障害の早期発見、② 糖尿病性神経障害の病期推定、③ 他の神経障害の鑑別診断である。
- ▶ 糖尿病性神経障害は軸索変性が主病変であり、NCS における伝導速度系因子（MCV、SCV、および F 波潜時）の遅延は最速有髄神経線維の消失を、誘発電位振幅（CMAP および CSAP）の低下は大径有髄神経密度減少を意味する。
- ▶ 神経伝導検査所見の解析から糖尿病患者末梢神経変性の進行度が推定できる。

● 神経伝導検査 (nerve conduction study: NCS) とは

- NCS は末梢神経に電気刺激を与え、惹起された電氣的興奮（神経インパルス）を離れた部位から記録して、刺激・記録点間の神経伝導性を評価する生理学的検査である。
- NCS の適切な施行や所見判読には、末梢神経・筋の解剖学的知識や簡単な電気生理学的知識が必須である。
- わが国では糖尿病性神経障害の有無の客観的把握に伝導速度が重視されてきたが、正確な病態把握には振幅や波形変化などを含めた総合的解析が不可欠である。

● 神経伝導検査に必要な病理学的知識

- 末梢神経は髄鞘の有無によって有髄神経、無髄神経に分類され、直径ごとに機能が異なる (①)。
- 有髄神経は神経線維の束である軸索とその周囲を覆う髄鞘をもつ。
- 末梢神経障害は、病理学的に軸索変性と脱髄性病変に大別される。軸索変性には局所的障害によって障害部位から遠位部が変性する Waller 変性と、変性が軸索最末端部から始まり徐々に近位部に及ぶ遠位性軸索変性がある。糖尿病性神経障害は後者の代表的疾患である。
- NCS では有髄神経のなかでも直径 $10\mu\text{m}$ 以上の $A\alpha$ 線維（運動神経線維）や $A\beta$ 線維（触感覚線維）、すなわち大径有髄神経線維の活動のみが記録される。
- 痛覚線維（ $A\delta$ 線維）や自律神経に関連する神経線維（C 線維：無髄神経線維）の機能は NCS には反映されない。

専門医への紹介を考慮したい病態 ①

糖尿病性神経障害は対称性、遠位優位性、感覚優位性を特徴とする。この原則に従わない症例は糖尿病性神経障害以外の末梢神経疾患や脊椎・脊髄疾患などが原因の可能性がある。このような症例では鑑別診断のために神経内科へのコンサルトを考慮する。なかでも、NCSで脱髄所見を呈する症例や運動障害（筋萎縮、筋力低下）が目立つ場合、治療可能疾患である慢性炎症性脱髄性多発神経炎（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy；CIDP）の可能性がある。CSAPの低下を伴わない感覚障害についても、小径神経線維の選択的障害や神経根や脊髄障害の可能性を検討しなければならない。

有痛性糖尿病性神経障害のなかには CIDP と同

① 専門医への紹介を考慮したい病態

1. 上肢優位あるいは上肢に高度の症状が及んでいる場合
2. 難治性有痛性神経障害
3. 脱髄性変化が優位な神経伝導検査所見
4. 筋力低下や筋萎縮が強い場合
5. 近位優位障害の場合
6. 急性・亜急性経過を呈する場合

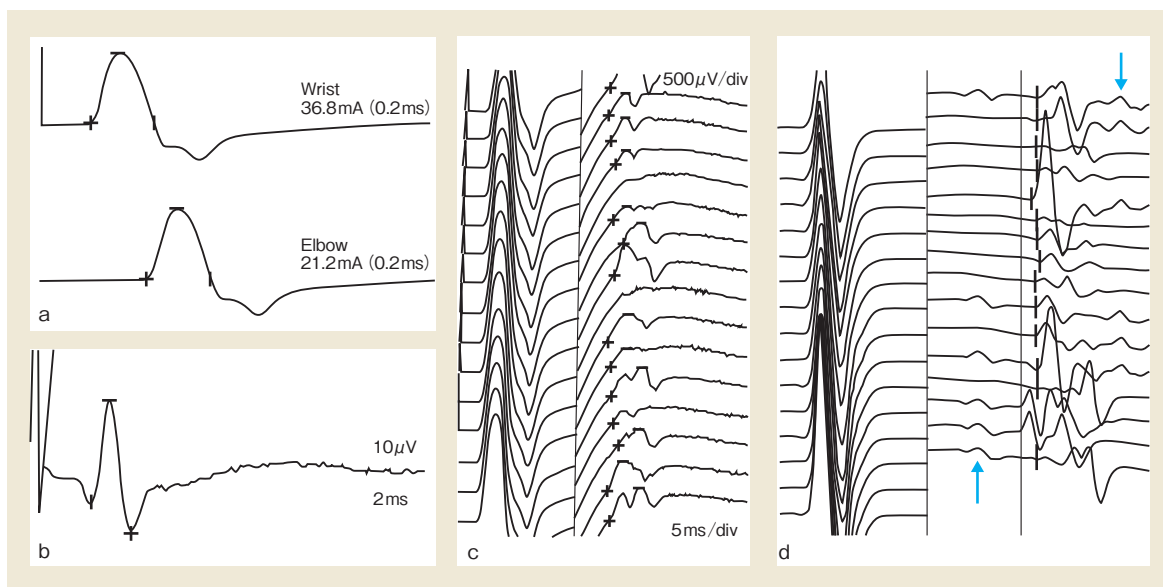
様に髄液蛋白の上昇を認め、免疫グロブリン大量投与（IVIG）などの免疫修飾療法が奏効する症例が存在する。低血糖や神経虚血などが誘因となって神経根に炎症性障害が生じていると推定される。

① 神経線維の分類

種類	髄鞘	機能	直径 (μm)	伝導速度 (m/s)
A α	有	筋紡錘からの求心性情報、骨格筋支配	15	100
A β	有	触覚、圧覚	8	50
A γ	有	筋紡錘への遠心性情報	5	20
A δ	有	痛覚（鋭く、速い痛み）、温覚、冷覚	3	15
B	有	交感神経節前線維	<3	7
C	無	痛覚（鈍く、遅い痛み）、交感神経節後線維	0.5~1	1

● 神経伝導検査の基本

- NCSは運動神経伝導検査（F波検査を含む）、感覚神経伝導検査に大別され、数値化された結果や波形変化の評価によって末梢神経機能を客観的に評価できる。
- 運動神経伝導検査は運動神経線維に電気刺激を加え、支配筋に生じた複合筋活動電位（compound muscle nerve action potential；CMAP、またはM波）を記録する（②a）。
- 感覚神経伝導検査は感覚神経線維に電気刺激を加え、複合感覚神経活動電位（compound sensory action potential；CSAP）を直接記録する。スクリーニング検査として、表面電極で施行可能な逆行性記録（②b）が多用される。
- F波は、運動神経線維を逆行して上行した神経インパルスが脊髄前角細



2 NCSにおける各種伝導波形

a: 正中神経運動神経伝導検査, b: 腓腹神経感覚神経伝導検査, c: 正中神経 F 波検査, d: 脛骨神経 F 波検査でみられる A 波 (矢印)

3 神経伝導検査所見と病理学的変化の対比

脱髄性変化	軸索障害性変化
- 伝導速度高度遅延 (<38 m/s) - 終末潜時の延長 - 波形の時間的分散 - conduction block - F 波の消失	- 伝導速度軽度遅延 - 振幅高度低下・消失

4 神経伝導検査基準値 (中部労災病院生理検査室)

	運動神経伝導検査				感覚神経伝導検査		
	終末潜時 (ms)	MCV (m/s)	CMAP (mV)	F 波最小潜時	終末潜時 (ms)	SCV (m/s)	CSAP (μV)
正中神経	<4.0	50	>5	<28	<3.2	45	>15
尺骨神経	<2.8	50	>5		<2.5	45	>15
後脛骨神経	<5.7	45	>8	<55			
深腓骨神経	<5.5	45	2~8*				
腓腹神経					2.5 以下	50 以上	>10

*深腓骨神経振幅は個人差が大きいためしばしば健常者でも低下を示す。

胞 (運動ニューロン) で反転し, 運動神経線維を遠心性に下行伝導した結果生じた中潜時の誘発筋電位である (2c)。1 回の電気刺激で生じた運動神経線維の逆行性インパルス反転は数%の運動ニューロンにしか生じないため, 全運動神経線維の観察には 10 回以上の記録が必要である。記録された多くの F 波潜時のうち, 最も短い潜時を最小 F 波潜時と呼ぶ。

- F 波は末梢運動神経の全長を伝導するため潜時測定誤差が小さく, 最小 F 波潜時は伝導速度低下を最も鋭敏に反映する指標である。

● 神経伝導検査の実際

- NCS の評価項目は, 運動神経では CMAP, 遠位潜時 (distal latency; DL), 運動神経伝導速度 (motor nerve conduction velocity; MCV),

MEMO

一般的には MCV, SCV は上肢で 50 m/s, 下肢で 40 m/s がおよその正常下限である。また, 正中神経と脛骨神経の遠位潜時上限はそれぞれ 4.0 ms と 5.0 ms, 腓腹神経 CSAP は 5~10 μV が低下の疑い, 5 μV 以下が確実な病的低下である。

糖尿病性足病変とフットケア

POINT

- ▶ 糖尿病性足病変とは、糖尿病患者の下肢に生じる感染症、潰瘍、深部組織の破壊性病変のことである。
- ▶ 糖尿病性足病変の誘因は軽症皮膚病変が多く、この段階での早期発見と適切な処置に向けたフットケアが鍵となる。
- ▶ 糖尿病性足病変の主な背景因子には神経障害と血流障害があり、糖尿病性多発神経障害と下肢動脈病変の早期発見、進展阻止はきわめて重要である。
- ▶ 腎症、眼合併症などの各種合併症管理も重要である。
- ▶ フットケアについては、医師と看護師のチーム医療による予防的アプローチと関連診療科とのネットワーク構築が必要である。
- ▶ 糖尿病病診連携パスのなかにも定期的フットケアを取り入れ、病診連携、病病連携におけるフットケア啓発・推進も必要である。

● 糖尿病性足病変の定義

- 糖尿病性足病変 (diabetic foot) とは、糖尿病患者の下肢に生じる感染症、潰瘍、深部組織の破壊性病変で、神経障害や種々の程度の末梢血流障害を合併している病変を指すと定義されている (WHO)。
- 糖尿病性足病変は、糖尿病罹病期間の経過とともに、合併症としての神経障害と血流障害が進行し、靴ずれ、熱傷、外傷、胼胝、鶏眼、乾燥、亀裂、白癬菌症などの健康な人でも日常的に合併する軽症皮膚病変が、知覚低下による発見の遅れのため潰瘍を形成し、創傷治癒遅延、細菌感染症が加わり壊疽まで進行する (①)。
- 糖尿病性足病変の主な背景因子には神経障害と血流障害があるが、混合型も含めると、神経障害は 90 % に関与しており (②)、糖尿病性足病変の発症には神経障害は切り離せない合併症であり、糖尿病性多発神経障害の早期発見および進展阻止はきわめて重要である。

● 糖尿病性足病変の疫学

- 糖尿病性足病変の罹患率は、イギリスで 2.2 %、スウェーデン 3.6 %、オランダでは 2.1 % と報告され¹⁾、欧米先進国ではわが国より数倍高いといわれている。

糖尿病患者の皮膚病変

糖尿病患者にみられる皮膚病変としては、一般的には靴ずれ、熱傷、外傷、胼胝、鶏眼、乾燥、亀裂、足・爪白癬、巻き爪などの軽症皮膚病変から、蜂窩織炎、潰瘍や壊疽に至る重症の皮膚病変がみられる。

岡山赤十字病院糖尿病外来受診中の患者 330 人（男 176 人，女 154 人，年齢 21～86 歳）のほぼ全例（97 %）に何らかの皮膚異常が認められ、

皮脂欠乏症（53.9 %），鶏眼・胼胝・角質増殖などの角化異常（50.6 %），足白癬菌症（47.9 %），湿疹・皮膚炎（20.9 %）などが上位を占め，糖尿病性水疱，潰瘍，Dupuytren 拘縮はそれぞれ 0.6 % ずつであった²⁾．糖尿病はデルマドロームの宝庫であり，多種多様の皮膚病変を生じることがわかる（1～4）．

糖尿病性足病変の誘因としては，外傷 24 %，靴ずれ 20 %，虚血 13 %，水疱 12 %，胼胝・鶏眼 9 %，足白癬 3 %，爪周囲炎 2 %と報告されており，軽症皮膚疾患が足病変のほとんどの誘因を占めることがわかる³⁾．

（本コラムで提示した症例写真は岡山赤十字病院皮膚科部長〈副院長兼任〉長尾洋先生のご提供による）



1 皮膚潰瘍



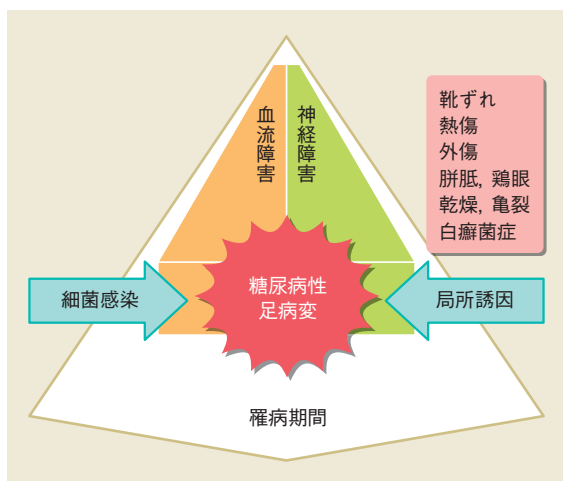
2 糖尿病性壊疽



3 足疣状病変 (a) と鶏眼 (b)



4 糖尿病性水疱，潰瘍，壊疽

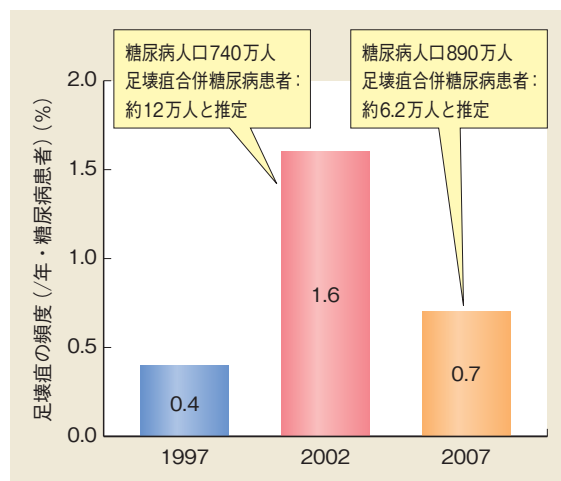


① 糖尿病性足病変の発症

② 成因別にみた糖尿病性足潰瘍の頻度

神経（障害）性潰瘍	50～60 %
虚血性潰瘍	10 %
神経・虚血性（混合性）潰瘍	30～40 %

（河野茂夫，国立京都病院糖尿病センター 糖尿病フット・マネージメント，診断と治療社；2002 年より）



③ わが国における糖尿病性足壊疽の頻度

（厚生労働省，国民健康・栄養調査より）

- わが国における足壊疽合併の頻度は，1997 年の 0.4 % に対し 2002 年には 1.6 % と増加していたが，2007 年には 0.7 % と減少していた⁴⁾。2002 年の推定糖尿病患者が 740 万人，足壊疽合併糖尿病患者は約 12 万人であったが，2007 年の推定糖尿病患者は 890 万人，足壊疽合併糖尿病患者は 6.2 万人であり，計算上ではあるが実数でも足壊疽合併糖尿病患者は約半数に減少していたことになる (③)。

● 糖尿病性足病変の発症機序と病態 (④)

- 糖尿病性足病変の発症には，糖尿病罹病期間，神経障害と血流障害の合併症が重要であるが，ほかの合併症も複雑に関与して足病変が進行する。

糖尿病性神経障害

知覚神経障害

- 知覚神経障害は異常知覚，痛みの出現，さらに進行すると知覚鈍麻に陥る。知覚鈍麻になると，誘因となる軽症皮膚病変を併発しても痛みのなさゆえに発見が遅れ，潰瘍形成，壊疽にまで進行する。

自律神経障害

- 大血管症としての末梢動脈性疾患 (peripheral arterial disease ; PAD) に加え，糖尿病性自律神経障害 (DAN) による動静脈シャント開大に

とう にょうびょう りん しょう
ヴィジュアル 糖尿病臨床のすべて

とう にょうびょう せい しん けい しょう がい
糖尿病性神経障害
— 基礎から臨床のすべて

2013 年 3 月 28 日 初版第 1 刷発行 © 〔検印省略〕

編集主幹 あら き えい いち
荒木栄一

専門編集 なかむら じ ろう
中村二郎

発行者 平田 直

発行所 株式会社 中山書店
〒113-8666 東京都文京区白山 1-25-14
TEL 03-3813-1100 (代表) 振替 00130-5-196565
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

装丁・本文デザイン・DTP 白井弘志 + 藤塚尚子 (公和図書デザイン室)

印刷・製本 三松堂株式会社

ISBN978-4-521-73383-8

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd.

Printed in Japan

落丁・乱丁の場合はお取り替え致します

- 本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は株式会社中山書店が保有します。

- **JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

- 本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き著作権法違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。