

〈一病息災？ それ、神経が生きてればの話です〉 糖尿病性神経障害の新たな診断基準案



愛知医科大学医学部内科学講座糖尿病内科准教授

姫野龍仁

2001年名古屋大学医学部卒業。土岐市立総合病院、名古屋大学病院糖尿病・内分泌内科を経て、2012年米国ミシガン大学神経学講座留学。2015年より愛知医科大学医学部に所属し、現在に至る。糖尿病性神経障害の基礎および臨床研究を盛り上げようと日々取り組んでいる。

神谷英紀

愛知医科大学医学部内科学講座糖尿病内科教授

1 はじめに	p02
2 糖尿病性神経障害の分類と各種診断法	p02
3 糖尿病性神経障害の新たな診断基準案とその活用	p10
4 DPNの診断はいつ実施すべきか？	p16
5 DPNの診断の意義	p16
6 おわりに	p17

アイコン説明

-  注意事項/課題・問題点
-  補足的事項/エッセンス
-  お役立ち/スキルアップ
-  Link
関連情報へのリンク

ご利用にあたって

本コンテンツに記載されている事項に関しては、発行時点における最新の情報に基づき、正確を期するよう、著者・出版社は最善の努力を払っております。しかし、医学・医療は日進月歩であり、記載された内容が正確かつ完全であると保証するものではありません。したがって、実際、診断・治療等を行うにあたっては、読者ご自身で細心の注意を払われるようお願いいたします。

本コンテンツに記載されている事項が、その後の医学・医療の進歩により本コンテンツ発行後に変更された場合、その診断法・治療法・医薬品・検査法・疾患への適応等による不測の事故に対して、著者ならびに出版社は、その責を負いかねますのでご了承下さい。

HTML版

スマホでも読みやすいブラウザ表示です。本コンテンツ購入後、無料会員登録することでご利用いただけます。

無料会員登録

無料会員登録の手順とシリアルナンバーによるHTML版の閲覧方法の解説です。

オリジナルコンテンツ

日本医事新報社のオリジナル Web コンテンツの一覧をご覧ください。

私が伝えたいこと

- 糖尿病性多発神経障害(DPN)の診療は、自覚症状に対する対症療法に主眼が置かれ、本来の予防医学的見地からのアプローチは不十分である。
- 現在普及している糖尿病性神経障害を考える会の簡易診断基準は、自覚症状、アキレス腱反射および振動覚を用いた症候学的診断法であり、汎用性のある客観的・定量的な診断基準の整備が必要とされている。
- 本稿で紹介する新たな診断基準案は、従来の症候学的診断に加えて電気生生理学的診断を追加しており、将来的な疾患克服につながることをめざしている。
- 電気生生理学的診断を用いて、DPNを早期診断する臨床的意義を明確化することが今後の課題である。



1 はじめに

糖尿病を患う人にとって、糖尿病の何が怖いのかを理解することがひと苦勞である。著しい高血糖状態等を除けば、基本的には慢性に潜在的に経過する病気であり、病気による実害が生じるまでは無症状に経過する期間が長い。“来年のことを言えば鬼が笑う”ではないが、その人の1回きりの人生で起こるかどうか、防げるかどうか不明な有害事象のために、毎日コツコツと気をつけて治療に励むという行動は取りにくい。それでも、世界中で多くの患者が様々な制約を感じながら治療に取り組んでおり、その努力には脱帽せざるをえない。努力に報いるために筆者らいわゆる専門家は糖尿病の病態解明に取り組み、日常生活で制約が少なく、かつよりよい結果につながる治療の開発をめざしている。しかしながら残念なことに、本稿で採り上げる糖尿病性神経障害は、糖尿病の合併症の中では治療開発が周回遅れ、あるいはほぼ忘れられた存在となっている。まずは的確に診断できるようにする取り組みが必要な段階であり、本稿では診断に関する現状を中心に解説したい。

2 糖尿病性神経障害の分類と各種診断法

1 糖尿病性神経障害の疾患概念と分類

糖尿病性神経障害は広く受け入れられている定義はないが、一般的には

DPNの陽性症状と陰性症状

DPN患者が訴える症状は、痛みやびりびりとしたしびれなどの陽性症状と、知覚低下や筋力低下などの陰性症状にわけられる。陽性症状は、神経系の脱抑制や心因的要素など、複合的要素によると考えられ、必ずしも神経変性の程度を反映しているとは限らない。神経変性の進行は、陰性症状に基づいて推定するほうが妥当である。

まず、「しびれ」「疼痛」「異常感覚」の3つの症状のいずれかが両側足趾先および足底にあるかを尋ね、症状と部位の一致をみたならば、次に非典型的症候がないかを尋ねる。非典型的症候とは、数カ月程度で進行する亜急性の進行、日常生活に支障をきたす程度の脱力、尿閉や失神などの強い自律神経障害、末梢神経障害の家族歴、腰部からの放散痛が挙げられ、いずれも他の神経疾患を疑わせる症候である。これらの症候がないことを確認後、症状の左右差と中枢神経疾患を疑う症候の有無を確認し、いずれも存在しない場合は、「推奨される問診と採血事項」を考慮する。「推奨される問診と採血事項」のうち、問診すべき事柄としては大量飲酒歴、有機溶剤・重金属・農薬などへの曝露歴、末梢神経障害をきたす薬剤治療歴、腎疾患・甲状腺疾患・悪性腫瘍の既存症などが挙げられる。採血項目としては、一般生化学・血算に加え、ビタミンB₁・ビタミンB₁₂・葉酸・甲状腺機能などの評価が必要である。

3 新たな診断基準案の運用における注意点

(1) DPNチェック[®]による評価

新たな診断基準案を各医療機関・研究機関で活用することで、客観的で量性に富む検査データが蓄積され、DPNの病態を詳細に把握できるようになることが期待される。しかしながら、高度な専門性を要する神経伝導検査を、DPNチェック[®]という安価で簡易的なポータブル機器で実施するにあたっては、いくつかの留意事項がある。

神経伝導速度 (nerve conduction velocity: NCV) は、対象となる神経の置かれている環境温度に大きく左右される。一般に皮膚温が1℃低下するごとにNCVは約5% (≒ 2m/s) 低下するとされており、検査時には下腿中央部が32℃以上であることを確認する必要がある⁸⁾。DPNチェック[®]の機能として、皮膚温を測定してNCVを自動補正できることが謳われているが、自動補正機能が十分に検証されているかは確認できておらず、過度にこの機能に依拠することは勧められない。実臨床に則して考えると、最低30℃の皮膚温は確保しておきたいところである。DPNチェック[®]導入時には、各医療機関で寒冷期に取得したデータと、温暖期に取得したデータの間には差異がないことを確認することが望ましい。

感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential: SNAP) については、刺激電極の位置がごくわずかにずれるだけでも腓腹神経に十分な刺激電流を与えられないことがあり、その場合はSNAPが偽低値を示す結果に陥る。若い健常者で腓腹神経のSNAPが10 μV未満になるのは稀であることを参考にして、事前に練習しておくことが望ましい。また、両側下肢で実施し比較することで偽低値を減らすことが期待できる。両側下肢で腓腹神経を評価した場合、神経伝導機能が良好な側を判定に用いると、よりよい診断能を有するであろうと推察されているが、今後の追加検証が必要である。

検査時の皮膚温調整のポイント

温かいおしぼりやホットパックなどを活用するとよい。

SNAPに左右差が出たら

左右差がある場合は、機能不良側での潜在的な絞扼性神経障害などの存在が疑われる。

(2) CV_{R-R} の評価

電気生理学的診断の3項目には CV_{R-R} の低下も含まれているが、その意義について少し補足する。馬場分類の重症度2度以上に対する診断能を検証した筆者らの既報では、DPNチェック[®]によるNCVとSNAPを用いて診断すると、ROC (receiver operating characteristic) 解析における曲線下面積は0.871であった⁹⁾。一方で、DPNチェック[®]の2項目に加え、 CV_{R-R} を用いて診断すると、ROC曲線下面積は0.880であった¹⁰⁾。このことから、 CV_{R-R} を診断指標としなくてもDPNチェック[®]の2項目だけで十分な診断能を有し、 CV_{R-R} を用いても診断能が低下しないことがわかる。そもそも CV_{R-R} をはじめとする自律神経機能検査は、厳密に実施条件を整えても高い再現性は得られにくく、 CV_{R-R} も簡便に実施できる分、再現性は決して満足のいくものではない。以上の事実から、 CV_{R-R} を診断項目として採用する必要性は高いとは言えない。

しかし、新たな診断基準案にあえて CV_{R-R} を診断項目として採用した理由としては、DPNの構成要素が、多発神経障害として感覚運動神経障害と自律神経障害からなることを考慮したためである。DPNの病型分類においては、感覚運動神経障害と自律神経障害をわけて診断する考えもあるが、これら2つの神経障害がそれぞれに固有の病態を有しているかは証明されておらず、実際の臨床像としては2つの神経障害が同一の患者に併存している事例が多い。このように未解明な点が残されていることを考慮すると、可能な限り感覚運動神経障害と自律神経障害の双方を評価し、病態解明につながる知見を蓄積していくことが望ましいと考えられ、意義は十分ではないものの、 CV_{R-R} を診断項目に採用した。

CV_{R-R}を用いるときの注意点

DPNチェック[®]のみを用いた場合は、馬場分類2度以上のDPN診断に対する陽性的中率は83.0%であるが、 CV_{R-R} を併用すると51.7%まで低下する。 CV_{R-R} が神経伝導機能とは別の神経機能を評価していることに加え、検査そのものの再現性の低さが影響していると考えられる。

コラム⑥ CV_{R-R}

吸気時に心拍数が増加し、呼気時に減少する生理的な心拍変動は、自律神経系を介して発生することが知られている。自律神経系の中でも副交感神経系を介しているとされ、他の臓器・組織の副交感機能と同様に加齢に伴い変動は低下する。心拍変動を解析した結果は、欧米ではR-R間隔の標準偏差 (standard deviation of NN intervals: SDNN) で解釈し、日本では変動係数 (coefficient of variation: CV) で表した CV_{R-R} が伝統的に用いられている。どちらも一長一短があり、心拍数も同時に記録されていれば、双方の指標がいつでも計算可能ということもあり、現時点ではどちらかに統一される気運はない。

心拍変動が最大化する呼吸数が約6回/分であることから、患者には1分間に6回の深呼吸を指示して心拍を記録することが推奨されている。しかしながら、深呼吸時 CV_{R-R} は呼吸の深さが一定しないなどの問題もあり、自然な呼吸状態である安静時 CV_{R-R} より再現性が低いとされている。その一方で、早期診断の感度には優れると言われており、できれば両者を併用して評価することが望ましい。

なお、近年のウェアラブルデバイスの普及とともに、膨大な量の心拍数

データが入手可能になりつつある。今後、自然行動下での心拍変動データが集積されれば新たな知見が得られることが期待される。

4 DPNの診断はいつ実施すべきか？

多くの医師は、多忙な臨床業務の中でDPNを診断する機会は患者からの訴え・相談があった場合に限られると思われる。実際に、そのような想定に基づいて前掲の「鑑別診断フローチャート」(図7)もつくられており、自覚症状が診断の動機となることは自然な流れである。しかしながら、電気生理学的診断上、9割前後が糖尿病の発症時から既に何らかの異常を認めることを考慮すると、糖尿病の診断時から定期的にDPNの評価を実施することが望ましいという考え方もある。米国糖尿病学会から毎年刊行される『Standards of Care in Diabetes』の2025年版には、DPNのスクリーニングを、2型糖尿病患者では糖尿病の診断時に実施、1型糖尿病患者では糖尿病発症から5年後に実施することが推奨されている¹¹⁾。このDPNのスクリーニングは、その後、毎年実施することも付記されている。

ただし、米国糖尿病学会の推奨するスクリーニング項目は、簡易的な身体所見の評価から成り立っており、診断基準というよりは、これらの身体所見における異常の有無を評価する行為そのものがDPNの啓発につながると考えられる。実際のところ、このスクリーニングによってDPNの存在を確認したあとに、その結果を生かしてどのような特異的介入をすべきかについては触れられておらず、DPNの発症・進展予防のために血糖・血圧・脂質の管理が推奨されているのみである。なお、前述のように、これらの症候学的診断法は、電気生理学的診断法と比較し、早期診断能や定量性・再現性に劣るが、その点にもあまり触れられていない。

米国糖尿病学会が推奨するスクリーニング簡易検査

1. 小径線維機能：痛覚(針刺激) および温度感覚検査
2. 大径線維機能：下肢腱反射、振動覚、10gモノフィラメントによる触覚検査
3. 保護感覚：10gモノフィラメントによる触覚検査

5 DPNの診断の意義

DPNの疾患修飾的治療法が十分に発達していない現状では、従来の症候学的診断でも、今回新たに提案した電気生理学的診断でも、DPNを診断することの意義は限定的である。症候学的診断では、自覚症状に対する対症療法を的確に選択できることや、糖尿病性足病変のリスクを認識することにはつながるが、その有用性は十分に大きいとは言えない。DPNによる疼痛に対する各種の薬物療法では、自覚症状を半減することはできても、解決したと患者が認識できるケースは決して多くない。糖尿病性足病