

糖尿病(性)神経障害

Q 10-1 糖尿病(性)神経障害をどのように診断するか？

【ステートメント】

- 糖尿病(性)神経障害は最も多い併発症のひとつであり、糖尿病患者を診察する際は、定期的に神経障害の評価を行わなければならない。
- 神経障害の自覚症状を聴取し、痛覚・振動覚などの知覚機能およびアキレス腱反射を評価し、簡易診断する。異常所見は遠位優位かつ対称性という特徴を備えていなければならない。
- 神経伝導検査は糖尿病(性)神経障害の確定診断に必須であり、無症候性神経障害を含めた糖尿病(性)神経障害の早期診断に有用である。
- 心拍変動検査(CV_{R-R})は自律神経障害の評価に簡便で有用である。

糖尿病性神経障害は最も高頻度な糖尿病併発症のひとつであることより、糖尿病患者を診察する際には、必ず神経障害の有無を評価することが望ましい。

診断にあたっては糖尿病以外の疾患による末梢神経障害を除外する必要がある。家族歴の聴取、アルコール摂取量、胃切除術の既往(ビタミンB₁₂欠乏)などの問診を丁寧に行う。甲状腺機能低下症による末梢神経障害もまれではなく、甲状腺機能の評価も一度は行う。比較的急速な症状の進行を認めた際には、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)などの他の神経疾患の可能性を考慮する。

糖尿病性神経障害に特異的な症状や所見は存在せず、神経障害の自覚症状と神経学的身体所見から総合的に診断する必要がある。自覚症状も身体所見も下肢の遠位を中心として左右対称性に発症・進行することが大きな特徴である。この特徴を踏まえて提唱された「Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group」や「糖尿病性神経障害を考える会」の簡易診断基準(表1)¹⁾は妥当性が高く、日常診療に使用しうる。

簡易診断は、自覚症状の聴取、神経学的身体所見により行う。有用な検査として、知覚機能は、アキレス腱反射、音叉による振動覚、モノフィラメントによる圧触覚、爪楊枝や竹串による痛覚などを評価する^{2,3)}。自律神経機能は、心電図による心拍変動(CV_{R-R})により簡便な評価ができる。

確定診断には神経伝導検査が必須である。神経伝導検査で異常を認めた際には糖尿病性神経障害と診断できる。小径神経線維は早期より障害されるため、皮膚生検により表皮内神経線維密度の低下を認めた場合も糖尿病性神経障害が存在すると考えてよい^{4,5)}。

糖尿病性神経障害を評価する頻度は、軽症者では半年～1年間隔、下肢知覚低下や自律神経症状が明らかな進行例ではさらに頻度を上げて、これらの検査を実施することにより、神経障害の発症および進行を適切に評価することができる。

一般に重症度診断は、疾患診断基準と同様に神経伝導異常と神経障害性自覚症状および神経学的他覚所見で判断するが、コンセンサスを得た基準はない。神経障害性自覚症状は病期

表 1

a 糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準案

| |
|--|
| 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（C128 音叉にて 10 秒以下） |
| 注意事項 |
| 糖尿病性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」 (3) 上肢のみの症状は取らない |
| 参考項目（以下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）の異常を認める 2. 臨床的に明らかな糖尿病性自律神経障害がある（自律神経機能検査で異常を確認することが望ましい） |

(糖尿病性神経障害を考える会 2002 年 1 月 18 日改訂)

b The Tronto Diabetic Neuropathy Expert Group の診断基準

| 診断 | 項目 | 適用 |
|----------------------------|--|---------|
| Possible DSPN (可能性あり) | 下記の自覚症状あるいは他覚所見あり. ①自覚症状：両側足趾・足・下肢を中心とした知覚低下あるいは神経障害性陽性症状（ジンジンしたしびれ、チクチクした痛み、刺すような痛み、ヒリヒリする痛み、うずく痛み） ②他覚所見：遠位対称性の知覚機能低下、両側の明白なアキレス腱反射の低下あるいは消失 | 臨床 |
| Probable DSPN (ほぼ確実な) | 以下の神経障害の症状および所見のうちいずれか 2 つ以上を認める. ①神経障害性自覚症状 ②遠位側の知覚機能低下 ③両側の明白なアキレス腱反射の低下あるいは消失 | 臨床 |
| Confirmed DSPN (確定した) | 神経伝導異常に加え、1 つ以上の神経障害性自覚症状あるいは他覚所見を認める。もし神経伝導が正常である場合は、小径神経線維障害の (class 1 のエビデンスを有する) 有効な評価法* を用いてもよい | 臨床および研究 |
| Subclinical DSPN (潜在性の) | 神経障害性自覚症状あるいは他覚所見を認めず、神経伝導異常あるいは小径神経線維障害の (class 1 のエビデンスを有する) 有効な評価法* の異常を認める | 研究 |

DSPN : chronic, symmetrical, length-dependent sensorimotor polyneuropathy

* : 神経生検、皮膚生検、角膜共焦点顕微鏡

(Tefsaye S et al : Diabetes Care 33 : 2285-2293, 2010 ^{a)} および、糖尿病性神経障害を考える会 : 末梢神経 23 : 109-111, 2012 ^{b)} より引用)

の進行を忠実には反映しないため、患者への質問票などを用いて重症度を診断することは困難である。

Q 10-2 糖尿病(性)神経障害を臨床的にどのように分類するか？

【ステートメント】

- 糖尿病(性)神経障害は遠位性対称性の多発神経障害と局所性の単神経障害に分けられる^{c,d)}。前者は最も頻度が高く、感覚・運動神経障害と自律神経障害を含む。

糖尿病性神経障害は、遠位性対称性の多発神経障害と局所性の単神経障害に分けられる^{c,d)}(表2)。前者は頻度が高く、感覚・運動神経障害と自律神経障害を含んでいる。

感覚・運動神経障害では、発症早期に下肢末端に、自発痛・しびれ感・錯感覚・感覚鈍麻などの感覚異常が出現し、症状が上行するとともに、上肢末端にも症状が現れる。しびれも含めた神経障害性疼痛を訴える場合は、有痛性糖尿病性神経障害と診断し、疼痛管理も行う。糖尿病性神経障害患者の半数程度は、疼痛などの陽性症状がないまま疾患が潜行性に進行する。知覚低下などの陰性症状と疼痛などの陽性症状のいずれも、しばしば患者の生活の質(quality of life : QOL)を低下させる。

通常、運動神経障害は臨床的に目立たないが、病期が進むと注意深い観察により足内在筋の萎縮や足の変形が認められる。

自律神経障害は、瞳孔機能異常、起立性低血圧、心臓神経の障害(突然死、無痛性心筋梗塞)、発汗異常、消化管の運動障害(便秘、下痢)、膀胱の機能障害、勃起障害など多彩な病態を呈し、しばしば患者の日常生活は大きく損なわれる。

局所性の単神経障害には、脳神経障害(特に外眼筋麻痺)、体幹・四肢の神経障害、糖尿病筋萎縮(腰仙部根神経叢神経障害)などが含まれる。

表2 糖尿病性神経障害の分類と主な症状

| 分類 | 症状 |
|---|---|
| 多発神経障害 感覚・運動神経障害 自律神経障害 急性有痛性神経障害 | しびれ感、錯感覚、冷感、自発痛、アロディニア、感覚鈍麻 瞳孔機能異常、発汗異常、起立性低血圧、胃不全麻痺、便通異常(便秘、下痢)、胆嚢無力症、膀胱障害、勃起障害、無自覚低血糖など(治療後神経障害など) |
| 単神経障害 脳神経障害 体幹・四肢の神経障害 糖尿病筋萎縮 (腰仙部根神経叢神経障害) | 外眼筋麻痺(動眼・滑車・外転神経麻痺)、顔面神経麻痺など 手根管症候群、尺骨神経麻痺、腓骨神経麻痺、体幹部の単神経障害など 典型例は片側～両側性臀部・大腿部筋萎縮・筋力低下を呈し疼痛を伴う |

Q 10-3 糖尿病(性)神経障害の発症と進行のリスクファクターは何か？

【ステートメント】

- 糖尿病(性)神経障害の発症・進行に関与するリスクファクターには、①血糖コントロールの不良、②糖尿病罹病期間、③高血圧、④脂質異常、⑤喫煙、⑥肥満などがある^{6~8)}。

EURODIAB IDDM Complications Study では、3,250 人の 1 型糖尿病患者を対象とした横断研究で、糖尿病性神経障害と有意に相関するファクターは、高血糖、年齢、糖尿病罹病期間、身長、糖尿病網膜症、喫煙、HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol)、心血管疾患、拡張期高血圧、高中性脂肪血症、微量アルブミン尿であると報告された⁹⁾。その後の追跡研究である EURODIAB Prospective Complications Study では、1,172 人の 1 型糖尿病患者に対して、平均 7.3 年の観察が行われた。ベースライン時に糖尿病性神経障害のない患者のうち 23.5% の患者が観察期間の間に糖尿病性神経障害を発症した。累積発生率には HbA1c と糖尿病罹病期間が関連していた。HbA1c と糖尿病罹病期間で補正した場合にも、総コレステロール、LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol)、中性脂肪、BMI (body mass index)、von Willebrand 因子、尿中アルブミン排泄量、高血圧、喫煙、心血管疾患が神経障害の発症と有意に相関していた⁶⁾。

2 型糖尿病患者 132 人と対照者 142 人の 10 年間の末梢神経障害の自然経過を観察した検討では、疼痛、感覚異常、アキレス腱反射消失、振動覚低下の頻度が 10 年間の経過観察で有意に増加したことが示された¹⁰⁾。また、糖尿病性神経障害の発症には高血糖と低インスリン血症が関与していることが示された。

264 人の糖尿病患者を平均約 7 年間観察した研究では、糖尿病性神経障害のリスクファクターは、HbA1c×糖尿病罹病期間、HbA1c、糖尿病の病型であったと報告された^{11,12)}。糖尿病性神経障害の発症・進行に関与するリスクファクターのうち最も重要なファクターは血糖コントロールの不良である。糖尿病性神経障害の発症率は血糖コントロールの不良な患者ほど高く、その有病率は糖尿病罹病期間の長期化とともに増加する¹⁰⁾。

CQ 10-4 糖尿病(性)神経障害に血糖コントロールは有効か？

【ステートメント】

- 厳格な血糖コントロールにより、糖尿病(性)神経障害の発症・進行を抑制することができる^{13~15)}。 **【推奨グレード A】** (合意率 90%)

血糖コントロールの改善が糖尿病性神経障害の発症・進行を抑制するか否かについては、3 件のランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) が施行されている。アメリカで実施された 1,441 人の 1 型糖尿病を対象とした DCCT^{13,16)} では、患者をランダムに強化療法群と従来療法群に割り付け、6.5 年間の観察を行っているが、観察期間中における HbA1c の

平均値は従来療法群で約9.0%、強化療法群では約7.0%であった。観察終了時における神経障害の発症率は、従来療法群で13%、強化療法群で5.0%であり、強化療法により神経障害の発症が60%抑制された。

Reichardら¹⁷⁾も96人の1型糖尿病を対象に強化療法による併発症抑制に関する研究を行ったが、DCCTと同様に強化療法により有意に神経障害の発症が抑制された。

2型糖尿病を対象とした研究には、日本で行われたKumamoto study¹⁴⁾があり、110人の2型糖尿病患者をランダムに強化療法群と従来療法群に割り付け、強化療法の効果を調べている。観察期間中のHbA1cは強化療法群で平均7.1% (JDS) [7.5% (NGSP)]、従来療法群で平均9.4% (JDS) [9.8% (NGSP)]であったが、強化療法により神経伝導速度と振動覚閾値の悪化が有意に抑制された。同じく2型糖尿病を対象としたACCORD研究においても、強化療法により神経学的異常所見の発現が抑制されることが示された¹⁵⁾。

これらの結果は、強化療法による厳格な血糖コントロールが糖尿病性神経障害の発症・進行を抑制することを示すが、サブ解析の結果ではHbA1cが低いほど神経障害の発症・進行は少なく、その予防のためにはできる限り厳格な血糖コントロールを維持することが必要である。

DCCT終了後、ほとんどの患者で強化療法が継続された旧強化療法群と多くの患者で従来療法から強化療法に切り替えられた旧従来療法群における神経所見の経年的観察が行われた。13~14年後の観察終了時のHbA1cは両群ともに約8%であった。最終観察時の神経症状・感覚低下および神経伝導検査の異常率は旧従来療法群に比べて旧強化療法群で有意に低く、DCCT終了後の神経障害の新たな発症も有意に阻止された(EDIC)^{18,19)}。

厳格な血糖コントロールを行えば、糖尿病性神経障害の発症・進行を抑制することができることは、1型糖尿病では明らかであるが、2型糖尿病では十分な検証がなされていない^{20~23)}。

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

検索式1：09032019Pubmed(("diabetic neuropathies" [MeSH Terms]) AND ("hyperglycemia" [MeSH Terms]) AND Clinical Trial [ptyp] OR Meta-Analysis [ptyp]) AND "humans" [MeSH Terms])

検索式2：09032019Pubmed ("diabetic neuropathies" [MeSH Terms]) AND ("blood glucose" [MeSH Terms]) AND ((Clinical Trial [ptyp] OR Meta-Analysis [ptyp]) AND "humans" [MeSH Terms])

上記の検索により獲得した文献リストのなかから、比較的規模の大きいRCTあるいは日本人を対象としたRCTを選択した。

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための4項目のうち、費用は正味の利益に見合うか否かは明らかでなく、患者の価値観も一定ではないものの、エビデンス総体の確実性、益害バランスはいずれも厳格な血糖コントロールを支持するものであり、強い推奨(推奨グレードA)と判定した。

投票20名、賛成18名、反対2名(合意率90%)。

| 推奨グレード決定のための4項目 | 判定 (はい・いいえ) | 判定根拠 |
|--|----------------|--|
| ①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？ | はい | 質の高いRCTにおいて、血糖コントロールによる糖尿病性神経障害の発症・進行抑制効果が示されている。 |
| ②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？ | はい | 血糖コントロールにより、糖尿病性神経障害の発症・進行抑制効果が期待できる。一方で、副作用として低血糖の頻度が増加することが考えられる。糖尿病性神経障害の生命予後および生活の質への強い負の面を考慮すると、益が害を上回ると思われる。 |
| ③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？ | いいえ | 糖尿病性神経障害は無症候性の症例が多く、血糖コントロールによる糖尿病性神経障害の発症・進行抑制効果に対する有益性を理解・実感できないこともある。 |
| ④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？ | いいえ | 現時点（令和元年8月）で海外および日本における費用対効果に関する報告はないため、費用は正味の利益に見合うものか否かは不確かである。 |

Q 10-5 感覚神経障害の薬物療法はどのように行うか？

【ステートメント】

- エパルレスタットにより糖尿病（性）神経障害の進行抑制効果を得られる場合がある。
- 有痛性糖尿病（性）神経障害が軽症の場合は血糖コントロールと生活習慣の改善で軽快する。非ステロイド性消炎鎮痛薬は軽症例でのみ有効である。
- 中等症以上の場合は、第一選択薬として、三環系抗うつ薬²⁴⁾、プレガバリン^{25, 26)}、デュロキセチンが推奨される^{27, 28)}。

アルドース還元酵素阻害薬は糖尿病性神経障害の発症機構のひとつであるポリオール代謝活性の亢進を抑制する薬剤である。これまでに多数のアルドース還元酵素阻害薬が開発され、臨床的有効性が認められたものもあるが^{29, 30)}、現在日本で市販されているエパルレスタットが臨床の場で用いられている唯一のアルドース還元酵素阻害薬である。本剤は、196人の神経障害を有する日本人糖尿病患者を対象にRCTが行われ、有効性が認められた³¹⁾。臨床試験のサブ解析によれば^{32, 33)}、エパルレスタットは神経障害が中等度以下、罹病期間が3年以内の症例に有効であり、重症例や罹病期間の長い症例では無効であった。また、594人の軽症糖尿病性神経障害の患者を対象とした3年間にわたるRCTにおいて、正中神経における運動神経伝導速度の遅延およびF波最小潜時の延長を有意に抑制するとともに自覚症状を有意に改善し、血糖コントロールが良好なほど、細小血管症が軽微なほど運動神経伝導速度の遅延阻止効果が顕著であった^{34, 35)}。したがって、エパルレスタットの使用に際しては適応を考慮して使用することが望ましい。また、小規模な研究ではあるが、エパルレスタットが自律神経機能を改善する可能性があるとして報告されている³⁶⁾。

一方、日本で比較的高頻度に糖尿病性神経障害に用いられている薬剤としてメチルコバロミンがあるが、RCTでは有意な成績は得られていない。また、血管症に対して用いられているプロスタグランジン製剤や抗血小板薬などについても、実験動物では糖尿病性神経障害に対する有効性が示唆されているが、臨床効果は明らかではない。

糖尿病性神経障害による疼痛が強く、日常生活に支障をきたす場合は、血糖コントロールと生活習慣の改善に加え、症状緩和のための薬物療法が必要である。軽症の場合は非ステロイド性消炎鎮痛薬も有効であるが、中等症以上の場合には十分な効果を得ることは困難である。

中等症以上の有痛性糖尿病性神経障害に対する症状改善薬としては、以前から使用されてきたアミトリプチリン、イミプラミンなどの三環系抗うつ薬に加えて、近年、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットリガンドであるプレガバリン、ミロガバリン³⁷⁾とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるデュロキセチンが最も推奨されている。三環系抗うつ薬の鎮痛効果は抗うつ作用によるものではなく、神経末端におけるノルアドレナリン再取り込み抑制作用によるものである²⁴⁾。副作用は、眠気・注意力低下などの精神神経系の症状と口渇・排尿排便障害・眼圧亢進などの抗コリン作用であり、緑内障や排尿排便困難を有する患者に対する使用は好ましくない。プレガバリン、ミロガバリンは脊髄後角の痛覚線維の一次ニューロン終末部のカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合してカルシウム流入を抑制することにより痛覚伝導を抑制する。本剤は腎排泄により代謝されるので、腎機能障害を有する患者では用量を減じる必要がある。また、副作用として、めまいと浮腫(原因不明)がある。デュロキセチン²⁷⁾は下行性抑制系のセロトニン・ノルアドレナリン神経末端において各トランスポーターに結合することで再取り込みを阻害し、一次痛覚ニューロン終末部への抑制効果を増強させる。副作用として傾眠と悪心の頻度が高いが高度ではない。

カルバマゼピン³⁸⁾やガバペンチン³⁹⁾などの抗痙攣薬も有痛性糖尿病性神経障害に有効であることが報告されているが、保険適用はない。

抗不整脈薬であるメキシレチンの有痛性糖尿病性神経障害に対する効能が、主に日本の臨床試験の成績に基づき承認されている⁴⁰⁾。注意すべき副作用として不整脈があり、心疾患を有する患者では不整脈の出現に注意しなければならない。

上述の薬剤によっても疼痛コントロールが不十分な中等症以上の疼痛を伴う糖尿病性神経障害に対して、徐放性オキシコドンは有意に疼痛を緩和するとともにQOLを改善することが報告されている^{41,42)}。しかし、オピオイドは耽溺性などの副作用が大きな問題であり、日本では、糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対するオピオイド使用のコンセンサスはできておらず、保険適用もなかった。しかし、近年、弱オピオイドのトラマドールとアセトアミノフェンの合剤⁴³⁾の使用が認可された。臨床試験で高頻度に悪心・嘔吐・傾眠・便秘などが観察されており、有用性についての評価には今後の観察が必要である。

Q 10-6 自律神経障害の治療はどのように行うか？

【ステートメント】

- 自律神経障害が軽症の場合は、血糖コントロールの改善と生活習慣の改善を行えば、これらの機能障害は改善することが多い。しかし、神経障害が進行し、日常生活を障害する場合は、症状に応じた薬物による対症療法が必要である。

自律神経障害が出現すると、自律神経の関与する全身臓器の機能異常をきたすため、発汗異常、起立性低血圧、胃不全麻痺、便秘異常、膀胱機能障害、勃起障害、無自覚低血糖などの多彩な症状を示す。神経障害が軽症の場合は、血糖コントロールの改善と生活習慣の改善を行えば、これらの機能障害は改善することが多い。しかし、神経障害が進行し、日常生活を障害する場合は、症状に応じた薬物による対症療法が必要である。

起立性低血圧に対しては、まず血圧低下をきたしやすい薬剤を中止するとともに、起立動作時などに急激な体位変換を避けるように指導する。食事の少量頻回摂取は食後の血圧低下予防に有効である。弾性下着による下肢・下腹部の圧迫は起立性低血圧に有効であり、塩分摂取、酢酸フルドロコルチゾンの投与も有効であるが、これらは浮腫や心不全をきたしやすく注意が必要である。昇圧薬も症例によっては有効であるが、臥位での高血圧をきたしやすく、臨床的有用性を考慮しながら使用すべきである。

胃不全麻痺に対しては、食事の少量頻回摂取、脂肪および繊維の摂取制限を行う。軽症例では、これらの対症療法のみで症状が改善することも多い。薬物療法が必要な場合は、メトクロプラミド、ドンペリドンが有効であるが、いずれも長期使用により副作用として錐体外路症状をきたしやすく注意が必要である。抗生物質のエリスロマイシンも消化管運動改善作用のあることが報告されているが⁴⁴⁾、日本では胃不全麻痺に対する使用は承認されていない。

勃起障害に対しては、まず勃起障害をきたしやすい薬剤の中止が必要である。薬物療法が必要な症例にはホスホジエステラーゼ阻害薬であるシルデナフィル¹²⁾あるいはバルデナフィル⁴⁵⁾が有効である。ただし、虚血性心疾患に対してニトログリセリンや亜硝酸薬を使用している場合は、ホスホジエステラーゼ阻害薬の使用は重篤な血圧低下をきたすおそれ大きいことから禁忌である。ホスホジエステラーゼ阻害薬が無効の場合は泌尿器科医へ紹介する。

罹病期間が長く、神経障害の進行した症例では、無自覚低血糖を起こすリスクがある。このような症例には頻回の血糖自己測定を行わせ、できる限り低血糖を避けることが必要である。重篤な低血糖を起こすと、その直後は無自覚低血糖を起こしやすくなることから、しばらくの間、目標血糖値をやや高めに設定するほうがよい。

Q 10-7 単神経障害の治療はどのように行うか？**【ステートメント】**

- 単神経障害は、血糖コントロールとは無関係に自然に軽快することが多い。

糖尿病患者では脳神経や四肢・体幹の神経における単神経障害も多い。単神経障害の多くは栄養血管の閉塞が原因であり、動脈硬化症との関連が強く、糖尿病罹病期間や血糖コントロール状態とは必ずしも相関しない。単神経障害は、血糖コントロールとは無関係に自然に軽快することが多いものの、多くの例で感覚・運動神経障害や自律神経障害を伴っていることから、血糖コントロールと生活習慣の改善を指導することが必要である。

Q 10-8 糖尿病(性)神経障害はその他の併発症のリスクファクターとなるか？**【ステートメント】**

- 糖尿病(性)神経障害は、糖尿病網膜症・糖尿病(性)腎症のリスクファクターであることが示されている⁴⁶⁾。

糖尿病の慢性併発症は、細小血管症である網膜症、腎症および神経障害と、大血管症である冠動脈疾患、脳血管障害および末梢動脈疾患に分類される。

Barr らは、耐糖能異常(impaired glucose tolerance: IGT)あるいは空腹時血糖異常(impaired fasting glycemia: IFG)を示す患者において、糖尿病性神経障害を認めると網膜症が約4倍、アルブミン尿陽性が2倍の頻度に増加していることを報告している⁴⁷⁾。さらに、末梢性感覚神経障害を認めると、糖尿病網膜症の重症度が増すことが報告されている⁴⁸⁾。また、Charles らは1型糖尿病患者において神経伝導速度の低下と振幅の低下が、糖尿病性細小血管症と強く相関することを報告している⁴⁶⁾。また、糖尿病性神経障害の重症度は、糖尿病網膜症・腎症の進行と有意に相関しており、オッズ比が2.13であることが示されている⁴⁹⁾。したがって、細小血管症である糖尿病性神経障害、糖尿病網膜症、糖尿病性腎症の発症と進行は、相互に関連しており、糖尿病性神経障害が他の併発症の発症・進行の誘因になる可能性が示唆される。

文献**〔引用文献〕**

- 1) Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ et al : Diabetic neuropathies : update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* **33** : 2285-2293, 2010
- 2) Perkins BA, Olaleye D, Zinman B et al : Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* **24** : 250-256, 2001

- 3) Perkins BA, Orszag A, Ngo M et al : Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament examination : a 4-year prospective study. *Diabetes Care* **33** : 1549-1554, 2010
- 4) England JD, Gronseth GS, Franklin G et al : Practice Parameter : evaluation of distal symmetric polyneuropathy : role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* **72** : 177-184, 2009
- 5) Loseth S, Stalberg E, Jorde R et al : Early diabetic neuropathy : thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies. *J Neurol* **255** : 1197-1202, 2008
- 6) Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE et al : Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* **352** : 341-350, 2005
- 7) Clair C, Cohen MJ, Eichler F et al : The Effect of Cigarette Smoking on Diabetic Peripheral Neuropathy : A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* **30** : 1193-1203, 2015
- 8) Jaiswal M, Divers J, Dabelea D et al : Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes : SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* **40** : 1226-1232, 2017
- 9) Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM et al : Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors : the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* **39** : 1377-1384, 1996
- 10) Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J et al : Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **333** : 89-94, 1995
- 11) Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM et al : Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy : intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care* **22** : 1479-1486, 1999
- 12) Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT et al : Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy : a randomized controlled trial. *rhNGF Clinical Investigator Group. JAMA* **284** : 2215-2221, 2000
- 13) Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P et al : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **329** : 977-986, 1993 [\[レベル 1\]](#)
- 14) 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* **28** : 103-117, 1995 [\[レベル 2\]](#)
- 15) Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA et al : Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes : an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* **376** : 419-430, 2010 [\[レベル 1\]](#)
- 16) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* **122** : 561-568, 1995
- 17) Reichard P, Berglund B, Britz A et al : Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) : the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. *J Intern Med* **230** : 101-108, 1991
- 18) Dyck PJ, Overland CJ, Low PA et al : Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy : CI vs. NPhys trial. *Muscle Nerve* **42** : 157-164, 2010
- 19) Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R et al : Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* **33** : 1090-1096, 2010
- 20) Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al : Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **360** : 129-139, 2009
- 21) Charles M, Ejksjaer N, Witte DR et al : Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes : the ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care* **34** : 2244-2249, 2011
- 22) Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM et al : Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care* **36** : 3208-3215, 2013
- 23) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 dia-

- betes (UKPDS 33). *Lancet* **352** : 837-853, 1998
- 24) Max MB, Culnane M, Schafer SC et al : Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* **37** : 589-596, 1987
 - 25) Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B : Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy : findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* **31** : 1448-1454, 2008
 - 26) Satoh J, Yagihashi S, Baba M et al : Efficacy and safety evaluation of pregabalin treatment over 52 weeks in patients with diabetic neuropathic pain extended after a double-blind placebo-controlled trial. *J Diabetes Investig* **2** : 457-463, 2011
 - 27) Pritchett YL, McCarberg BH, Watkin JG et al : Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain : response profile. *Pain Med* **8** : 397-409, 2007
 - 28) Yasuda H, Hotta N, Nakao K et al : Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain : Results of a randomized controlled trial in Japan. *J Diabetes Investig* **2** : 132-139, 2011
 - 29) Hotta N, Toyota T, Matsuoka K et al : Clinical efficacy of fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy : a 52-week multicenter placebo-controlled double-blind parallel group study. *Diabetes Care* **24** : 1776-1782, 2001
 - 30) Bril V, Buchanan RA : Aldose reductase inhibition by AS-3201 in sural nerve from patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* **27** : 2369-2375, 2004
 - 31) 後藤由夫, 繁田幸男, 坂本信夫 : 糖尿病性神経障害に対するエパルレスタット (ONO-2235) の臨床的研究 プラセボ (微量治験薬含有) を対照とした二重盲検群間比較試験. *医学のあゆみ* **152** : 405-416, 1990
 - 32) Goto Y, Hotta N, Shigeta Y et al : A placebo-controlled double-blind study of epalrestat (ONO-2235) in patients with diabetic neuropathy. *Diabet Med* **10** (Suppl 2) : 39s-43s, 1993
 - 33) Goto Y, Hotta N, Shigeta Y et al : Effects of an aldose reductase inhibitor, epalrestat, on diabetic neuropathy. Clinical benefit and indication for the drug assessed from the results of a placebo-controlled double-blind study. *Biomed Pharmacother* **49** : 269-277, 1995
 - 34) Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R et al : Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy : the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* **29** : 1538-1544, 2006
 - 35) Hotta N, Kawamori R, Atsumi Y et al : Stratified analyses for selecting appropriate target patients with diabetic peripheral neuropathy for long-term treatment with an aldose reductase inhibitor, epalrestat. *Diabet Med* **25** : 818-825, 2008
 - 36) Nakayama M, Nakamura J, Hamada Y et al : Aldose reductase inhibition ameliorates pupillary light reflex and F-wave latency in patients with mild diabetic neuropathy. *Diabetes Care* **24** : 1093-1098, 2001
 - 37) Baba M, Matsui N, Kuroha M et al : Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients. *J Diabetes Investig* 2019 Jan 23. doi: 10.1111/jdi.13013. [Epub ahead of print]
 - 38) McQuay H, Carroll D, Jadad AR et al : Anticonvulsant drugs for management of pain : a systematic review. *BMJ* **311** : 1047-1052, 1995
 - 39) Backonja M, Beydoun A, Edwards KR et al : Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus : a randomized controlled trial. *JAMA* **280** : 1831-1836, 1998
 - 40) 松岡健平, 平田幸正, 金澤康徳 : 塩酸メキシレチン (MX-PDN) の糖尿病性神経障害に対する二重盲検比較試験. *医学と薬学* **38** : 759-776, 1997
 - 41) Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J et al : Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain : a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* **105**(1-2) : 71-78, 2003
 - 42) Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK : Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy : a randomized controlled trial. *Neurology* **60** : 927-934, 2003
 - 43) Faivre E, Gault VA, Thorens B et al : Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor knockout mice are impaired in learning, synaptic plasticity, and neurogenesis. *J Neurophysiol* **105** : 1574-1578, 2011
 - 44) Erbas T, Varoglu E, Erbas B et al : Comparison of metoclopramide and erythromycin in the treatment of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* **16** : 1511-1514, 1993
 - 45) Goldstein I, Young JM, Fischer J et al : Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes : a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* **26** : 777-783, 2003
 - 46) Charles M, Soedamah-Muthu SS, Tesfaye S et al : Low peripheral nerve conduction velocities and amplitudes are strongly related to diabetic microvascular complications in type 1 diabetes : the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care* **33** : 2648-2653, 2010
 - 47) Barr EL, Wong TY, Tapp RJ et al : Is peripheral neuropathy associated with retinopathy and albuminuria

-
- in individuals with impaired glucose metabolism? The 1999-2000 AusDiab. *Diabetes Care* **29** : 1114-1116, 2006
- 48) Karvestedt L, Martensson E, Grill V et al : Peripheral sensory neuropathy associates with micro- or macroangiopathy : results from a population-based study of type 2 diabetic patients in Sweden. *Diabetes Care* **32** : 317-322, 2009
- 49) Hotta N, Kawamori R, Fukuda M et al : Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on progression of diabetic neuropathy and other microvascular complications : multivariate epidemiological analysis based on patient background factors and severity of diabetic neuropathy. *Diabet Med* **29** : 1529-1533, 2012

[参考とした資料]

- a) Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ et al : Diabetic neuropathies : update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* **33** : 2285-2293, 2010
- b) 糖尿病性神経障害を考える会 : 糖尿病性多発神経障害の診断基準と病期分類. *末梢神経* **23** : 109-111, 2012
- c) 堀田 饒 : 神経障害. *カレント内科 No.6—糖尿病*, 豊田隆謙 (編), 金原出版, 東京, p.145-154, 1996
- d) Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC et al : Diabetic neuropathies : a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* **28** : 956-962, 2005

アブストラクトテーブル

| 論文コード | 対象 | 方法 | 結果 | バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通) | 臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通) | 研究結果 はほぼ一致 している (MA/SR のみ) | 誤差は小さ く精確な結 果か (MA/SR, RCT 共通) | 出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ) |
|---|--|-----------------------------|---|---------------------------------------|--|--|--|---------------------------------------|
| 13) DCCT 1993 RCT [レベル 1] | IDDM 患者 1,441 人を強化療法群 (730 人、平均年齢 27 ± 7 歳) と従来療法群 (711 人、一次予防の平均年齢 26 ± 8 歳、二次予防の平均年齢 27 ± 7 歳) に割り付け、アメリカで実施 | 強化療法 vs. 従来療法 [平均 6.5 年間観察] | 観察期間中における平均 HbA1c は強化療法群で約 7.0%、従来療法群で約 9.0%。神経障害発症率は強化療法群で 5.0%、従来療法群で 13%であり、強化療法は神経障害発症を 60%抑制した | はい | はい | — | はい | — |
| 14) Ohkubo 1995 RCT [レベル 2] | 日本人 NIDDM 患者 110 人にインスリン治療を行い、強化療法群 (55 人、一次予防の平均年齢 47 ± 9 歳、二次予防の平均年齢 49 ± 13 歳) と従来療法群 (55 人、一次予防の平均年齢 49 ± 14 歳、二次予防の平均年齢 52 ± 15 歳) に割り付け[日本人] | 強化療法 vs. 従来療法 [6 年間観察] | 観察期間中の HbA1c 平均は強化療法群で 7.5%。従来療法群で 9.8%であったが、強化療法により神経伝導速度が有意に改善し、振動覚閾値の悪化が有意に少なかった。起立時血圧低下度、心電図 RR 間隔は有意差がなかった | いいえ | はい | — | はい | — |
| 15) Ismail-Beigi 2010 RCT [レベル 1] | 心血管疾患または心血管リスク因子を有する 2 型糖尿病患者 10,251 人を強化療法群 (5,128 人) と、従来療法群 (5,123 人) に割り付け。アメリカとカナダの 77 施設 | 強化療法 vs. 従来療法 [平均 3.5 年間観察] | 試験開始 1 年後の HbA1c 値 (中央値) は、強化療法群 6.4%、標準療法群 7.5%。神経障害のいくつかの指標 (MNSI スコア > 2、触覚消失、アキレス腱反射消失) の発症が強化療法群で有意に抑制された | はい | いいえ | — | はい | — |