

第157回 弘前医学会例会

〔日時：令和2年1月24日(金) 13:30～
会場：弘前大学医学部コミュニケーションセンター〕

例会講座

「糖尿病性神経障害の現状と課題」

弘前大学大学院医学研究科 脳神経内科学講座 准教授
鈴木 千恵子

糖尿病性神経障害は、糖尿病の合併症のうち最も早く出現するといわれている。本邦の糖尿病患者は1000万人存在すると推定され、このうち、30～40%の患者が症候性のニューロパチーを有しているといわれており、膨大な患者数が存在する。糖尿病が原因の神経障害には様々な病型があるが、その中核をなすのは、左右対称性で足先から始まる糖尿病性多発神経障害である。本症は、足のしびれる病気というイメージが強いが、しびれや疼痛といった陽性症状の他に、感覚鈍麻や自律神経障害といった陰性症状がある。陽性症状は、患者自身からの訴えもあるため、医療者も注意をむけやすい。一方、感覚鈍麻や自律神経障害といった陰性症状は、患者自身が自覚しにくいいため、医療者側も注意を怠りがちである。しかし、感覚鈍麻の進行は、壊疽などによる下肢切断のリスクを増大させ、自律神経障害の進行は、脳卒中や心筋梗塞などの循環器系疾患による突然死のリスクを高めることが知られており、いずれも患者の予後に大きな影響を与える。そのため、本症の根治療法が望まれているが、現時点では、厳格な血糖コントロールに勝る効果のある治療薬はない。

本症の重症度判定には、従来、自覚症状や、深部腱反射などの臨床徴候で評価されてきた、しかし、新規薬剤の開発のためには、客観的でかつ鋭敏な評価項目の確立が必要である。

神経伝導検査は、末梢神経障害の客観的評価法である。本症の新規薬剤の評価には、主に伝導速度が利用されることが多い。しかし本症の病理学的変化は軸索変性が主体であるため、伝導速度の低下はごく軽微にとどまる。そのため、伝導速度のみを用いて本症の重症度を評価するのは困難であった。近年、伝導検査の振幅系因子と速度系因子をくみあわせた、本症の電気生理学的重症度分類が発表され、これにより本症を客観的指標により重症度判定できるようになった。この分類を用いた検討では、電気生理学的重症度が中等度以上の場合、5年以内に大血管障害をおこすリスクが飛躍的に増大することや、本症の代表的な症状であるしびれや痛みは、神経障害の重症度と相関がないことが報告された。

本症の超早期病変は末梢神経の最末端である表皮内の小径線維の脱落である。神経伝導検査は大径有髄神経の機能評価を行う検査であるため、小径線維の機能を検出するには不向きである。そのため、本症の異常を早期から検出することを目的とした小径線維の異常を検出する新しい検査法が開発されている。

現時点で小径線維の評価法として最も確立されている検査は、皮膚生検である。下腿から表皮を採取し、採取された皮膚をザンボーニ液で固定後、抗 protein gene product (PGP) 9.5抗体で標識し、PGP9.5陽性の表皮内の神経線維を計測し、表皮内神経線維密度 (intraepidermal nerve fiber density: IENFD) を算出する。糖尿病では IENFD が低下することが報告されており、このような異常はすでに耐糖能異常の患者でおこっていることが明らかとなっている。

小径線維の機能を電気生理学的に評価しようという試みもおこなわれている。表皮内の小径線維を選

択的に刺激できる表皮内刺激電極を用いて痛覚の閾値を計測する方法である。本症では表皮内の小径線維が脱落するが、小径線維はおもに痛覚に関与しているため、痛覚の感受性がおちる。本検査で計測した痛覚閾値は、無症候性の糖尿病患者で、すでに健常者の2倍に痛覚閾値が上昇していることが報告されている。

これらの点から、糖尿病性ニューロパチーでは、神経徴候があらわれるより以前、糖尿病発症のころから神経障害がすでに生じていることが示されている。

本症における新規治療薬の開発には、従来のように自覚症状などの臨床徴候を主体とした評価法ではなく、無症候期から鋭敏に異常をとらえることができる小径線維の機能評価法と中期以降の評価に適している神経伝導検査を組み合わせる評価をおこなっていく必要がある。

また、従来の治療介入の試みは、しびれや痛みが出現してからの介入が大半であるが、小径線維の異常といった病理学的な変化は、すでに糖尿病発症のごく早い段階で起こっていることが明らかとなっている。このことから無症候期からの治療介入の試みが重要である可能性がある。