

糖尿病性神経障害の診断

神谷 英紀 中村 二郎*

はじめに

糖尿病性神経障害は、網膜症および腎症とともに頻度の高い糖尿病性細小血管障害であり、早期から生じる合併症である。1型糖尿病と2型糖尿病で発症、進行、病態において若干異なるが、高血糖による代謝異常、神経内血流障害に加えて、脂質やその他の代謝障害、加齢、遺伝素因等の多因子により障害が進行するため、早期に進行を促進する病態を診断し、代謝異常の改善および重症化予防をすることが重要となる点では同様である。

糖尿病診断時に既に約5%が神経障害を合併しており、罹病期間10年程度の発症頻度は一般的に30~40%であり、我が国の糖尿病性神経障害患者数は数百万人存在すると推定されている。神経障害の早期には、自覚症状が少なく、両側足趾、足底部の軽度しびれや異常知覚のみであるが、後期には、神経疼痛や感覚鈍麻が生じるとともに転倒リスクや潰瘍形成、壊疽からの下肢切断と重篤な疾患へと発展する。これらの疾患は、再発率が高く、脳梗塞や虚血性心疾患などの合併により生命予後も不良である。

I. 糖尿病性神経障害の疾患概念

糖尿病性神経障害とは、糖尿病に特有の代謝障害と細小血管障害が関与して生じる末梢性神経障害であ

る。それを分類すると、多発性神経障害と局所性神経障害に大別されるが(表1)、一般的に糖尿病性神経障害といえば前者を意味し、さらに遠位対称性神経障害と自律神経障害に分けられる。遠位対称性神経障害は、左右対称性に体幹から最も遠い足裏あるいは足先から生じる感覚障害である。初期には、高血糖に伴う神経細胞の機能異常あるいは、神経線維の脱落に伴う幼弱で未熟な再生神経線維により痛みやしびれが生じる(陽性症状)。一方で、神経障害が進行すると神経線維の脱落が進みそれに伴い感覚鈍麻に至る(陰性症状)。下肢の感覚機能の低下は、将来的な壊疽の予備軍となることを意味し、それを阻止するために早期からの神経障害の診断と早期治療介入が必要となる。また既に神経障害が進行している場合でも、どの程度までその機能が低下しているかを診断し、その状態に対応した治療介入を行っていくことが不可欠といえる。

II. 糖尿病性神経障害の診断の為の検査および評価項目

糖尿病性神経障害の診断において、その評価すべき項目は表2のように挙げられる。その中でも特に重要な項目はベットサイド行うことができる評価項目で、神経症状および神経所見の確認が重要である。神経症状の確認においては、日本糖尿病対策推進会議が提案している足チェックシートの活用を推奨したい。糖尿病性神経障害に伴う症状は、左右対称に進行し、それが足先・足裏から徐々に上行する。典型的には、初期には知覚過敏や痛み・痺れを伴い、進行とともに感覚鈍麻に至るものと理解されている。自律神経障害に伴う症状の確認も重要で、頑固な下痢や便秘などの消化器症状をはじめ発汗障害や性腺機能の低下などもそこ

—Key words—

糖尿病性神経障害, 簡易診断基準

*Hideki Kamiya, Jiro Nakamura :

愛知医科大学医学部内科学講座 糖尿病内科

表1 糖尿病性神経障害の分類と徴候

多発性神経障害
遠位対称性神経障害…異常知覚, 自発痛, 知覚鈍麻, 脱力, こむらがえり
自律神経障害……………起立性低血圧, 胃無力症, 便秘, 下痢, 排尿障害, 発汗異常, 勃起障害, 無自覚性低血糖, 致死性不整脈
局所性神経障害
単神経障害
脳神経障害……………動眼神経麻痺, 外転神経麻痺, 顔面神経麻痺
体幹……………四肢の神経障害・尺骨神経麻痺, 腓骨神経麻痺
糖尿病性筋萎縮………大腿四頭筋, 腸腰筋, 内転筋群の筋力低下・筋萎縮・筋痛
多巣性神経障害

表2 糖尿病性神経障害の評価項目

臨床症状
しびれ感・異常知覚, 自発痛, 知覚鈍麻, 脱力, こむらがえり, 下痢・便秘・発汗異常
身体所見
アキレス腱反射・振動覚検査, pin-prick test touch test, 起立性低血圧
電気生理学的検査
神経伝導検査, ニューロメーター, CVR-R, ホルター心電図・胃電図・瞳孔反応
病理学的検査
腓腹神経の神経形態学的評価, 皮膚生検, 角膜神経線維密度 (CCM)

に含まれる。神経所見においては、足の検査が重要であることは言うまでもなく、靴下を脱がせる必要があるため実臨床においてはどうしても実施されない傾向にあるのは事実である。モノフィラメントあるいはティッシュペーパーなどを用いた触覚検査も重要であるが、神経障害の診断基準に用いられる両側アキレス腱反射の確認と両側内踝の振動覚の確認が最も大切である。アキレス腱反射に関しては、図1に示すように膝立位あるいは四つ這いの姿勢で、クインスクエア型の大きなハンマーでしっかりアキレス腱を叩くことが重要といえる。このアキレス腱反射と振動覚に加えて、痛覚検査としてのピンプリックテストを行っていただきたい。これは竹串か爪楊枝を用い、まず尖った方で患者さんの足をつつき、次に尖っていない方でつつき、どちらが尖っていたかを聞くだけの検査である。検査部位は、まずは母趾の基節部で行い、もし感覚機能の低下があれば次はアキレス腱部で行い、そこでも低下があれば膝の裏で行っていただく。この検査で、患者さんの痛覚がどの部位まで低下しているか評価することができる。つまり壊疽の予備軍になる陰性症状

を呈する糖尿病患者の抽出に重要な役割を果たす検査といえる。

神経障害に対する生理学的検査としては、表2に挙げたような検査があるが、その中でも神経伝導検査が最も優れた評価法であるといえる。馬場らは腓腹神経感覚電位 (SNAP) 振幅、脛骨誘発運動電位 (M波) 振幅および速度系指標を用いて神経障害の重症度診断を行うことを提唱している¹⁾。神経伝導検査は、運動神経・感覚神経ともに大径有髄神経線維の機能検査であり、小径線維を評価することが難しい。しかしこの検査は、神経障害の発症進展において、かなり早期から軽微な大径神経線維機能異常をとらえることが出来るため、現時点では神経障害の診断として最も優れた検査法といえる。一方で、この神経伝導検査は比較的大きな病院でしか評価ができないことが問題であったが、最近比較的容易に腓腹神経の SNAP 振幅と感覚神経伝導速度を評価できる DPNCheck[®] (図2) が入手可能になった²⁾。このデバイスが神経障害の早期診断の検査法として利用されることに期待したい。

自律神経機能を診断する検査としては、①心血管系

膝立位



より安全に、より確実に



(松岡 孝:糖尿病性神経障害と足病変 月刊糖尿病 3(3):105-113, 2011)

図1 アキレス腱反射

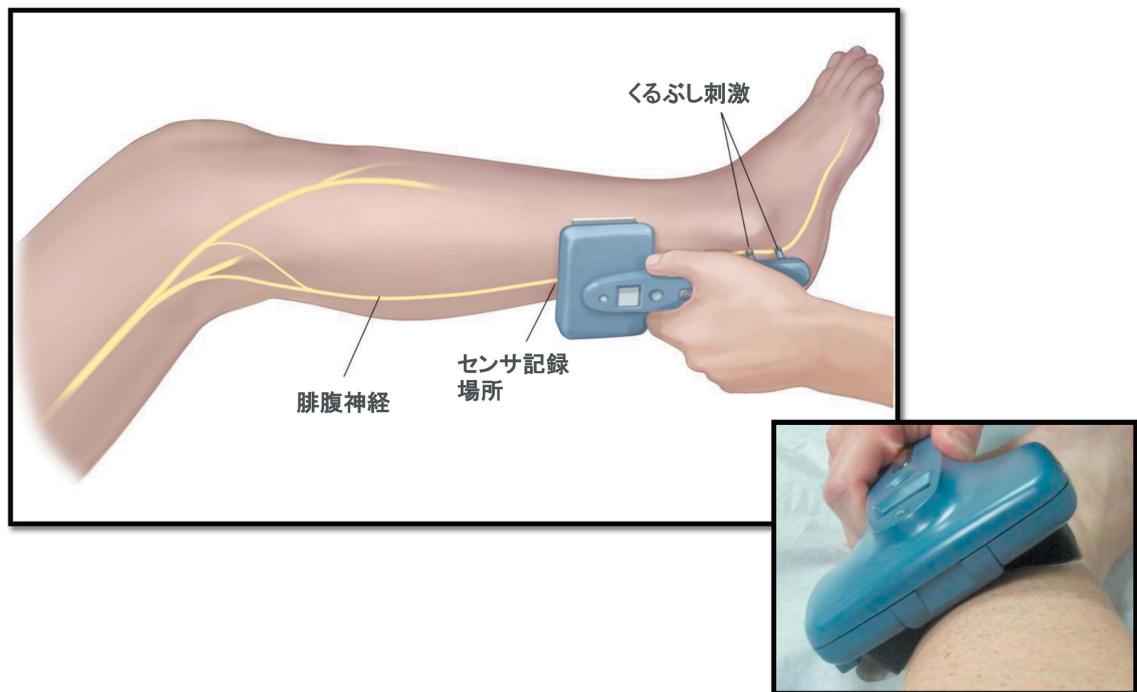


図2 DPN チェックによる腓腹神経伝導検査

に対する心拍変動検査 (心電図 CV_{R-R} 測定: coefficient of variation of R-R interval), 起立性低血圧 (Schellong test), valsalva 負荷試験, 血管内皮反応 (flow mediated dilation: FMD) および¹⁻³⁾ I-MIBG

心筋シンチグラフィ, ②消化管機能試験としての胃排出機能, 腸管通過時間, 胃電図および胆嚢収縮機能, ③膀胱機能検査としての膀胱収縮機能, 残尿測定および尿流動態検査, ④発汗機能試験, ⑤瞳孔機能検査²⁾,

表3 糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準

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項目を満たす場合神経障害ありとする)
1. 糖尿病性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) 足趾先および足裏の「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. 糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準 (小改訂版). 末梢神経12: 225-227, 2001

⑥勃起機能検査などがあげられる。しかしながら、日常診療において比較的容易に行える検査は、CV_{R-R} (安静時および深呼吸時)、起立性低血圧検査および瞳孔機能の測定ぐらに限られる。

神経障害の診断および重症度の判定に、一部の施設ではあるが病理学的な検討も行われている。その一つは、皮膚生検であり、表皮内神経線維の脱落を病理学的に評価する方法である。この方法は神経障害をより早期からとらえることが出来るが、侵襲性を伴う。もう一つは、角膜共焦点顕微鏡を用いた方法である。この顕微鏡を用いると、非侵襲的にまた比較的簡易に角膜神経線維の評価をすることが可能で、この神経線維の状態が糖尿病性神経障害の重症度と相関するという報告が世界的になされている³⁾。ただ現時点では、この角膜共焦点顕微鏡は研究段階であり、実臨床で用いるにはまだ解決すべき問題を多く抱えている。

Ⅲ. ベットサイドでの糖尿病性神経障害の診断

現在糖尿病神経障害の診断法として、メイヨークリニックのNIS (LL) + 7 tests (Neuropathy Impairment Score of lower limbs: NIS (LL) + 7 tests)、ミシガン糖尿病神経障害スクリーニング法 (Michigan neuropathy screening instrument: MNSI)、ミシガン

糖尿病神経障害スコア (Michigan Diabetic Neuropathy Score) あるいは TCNS (Toronto Clinical Neuropathy Score) などが用いられている。これらの診断基準では、臨床症状に身体所見さらには電気生理学的検査などを加味して糖尿病神経障害を診断している。この中で、国際的には TCNS が一定のコンセンサスを得ている。

我が国においては、その診断において糖尿病性神経障害を考える会が提唱している「糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準」(表3)を用いることが推奨されている^{4,5)}。この簡易診断基準に基づく、1:糖尿病が存在すること、2:糖尿病性神経障害以外の末梢神経障害を否定しうる、ことが必須項目として挙げられる。また条件項目として1:糖尿病性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:両側アキレス腱反射の低下あるいは消失、が挙げられ、この3つの中の2つを満たせば神経障害ありと診断する(表3)。注意点としては、自覚症状は両側で下肢(特に足裏、足先)の症状が重要で、上肢のもの除外する。この診断法は、ベットサイドで比較的容易に行える方法としては、感度68%、特異度74%と優れた診断法といえる⁵⁾。この診断基準を用いて日本の糖尿病患者の評価をすると、神経障害の有病

率は約30-40%であると報告されている。

この簡易診断基準を糖尿病患者の初診時には必ず行い、それ以降は年に1度行っていただくことを推奨する。またこの簡易診断基準に加え、上述したDPNCheck[®]による腓腹神経伝導速度および振幅、そして安静時および深呼吸時 CV_{R-R} を測定し、その定量化された数値を神経障害の重症度判定に用いていたきたい。さらにその数値を前向きに追うことでその患者の神経障害の経過を追うことが可能となる。

おわりに

糖尿病性神経障害の診断について概説させていただいた。神経障害の診断においては、神経症状と神経所見の確認が重要で、その中で簡易診断基準をぜひ実臨床においてご使用いただきたい。

文 献

- 1) 馬場正之, 他: 神経伝導検査による糖尿病性多発神経障害重症度診断. 医学の歩み 2013; 244: 146-150.
- 2) Lee JA, et al: Reliability and validity of a point-of-care sural nerve conduction device for identification of diabetic neuropathy. PLoS ONE 9 (1): e86515
- 3) Ishibashi F, et al: Corneal nerve fiber pathology in Japanese type 1 diabetic patients and its correlation with antecedent glycemic control and blood pressure. Journal of Diabetes Investigation 2012; 3: 191-198.
- 4) 糖尿病性神経障害を考える会: 糖尿病性多発神経障害 (disal symmetric polyneuropathy) の簡易診断基準 末梢神経 2001; 12: 225-227.
- 5) Yasuda H, et al: Rationale and usefulness of newly devised abbreviated diagnostic criteria and staging for diabetic polyneuropathy. Diabetes Res Clin Pract 2007; 77: 178-183.

