

No.73

糖尿病と神経疾患 第3回 糖尿病性末梢神経障害

福井赤十字病院 神経内科 高野 誠一郎

今回は、末梢神経障害についてのお話をします。

末梢神経障害が糖尿病の3大合併症の1つであることは、皆様ご存じと思います。年齢が高いほど、罹病期間が長いほど、HbA1cが高いほど有病率は高いと言われています。日本糖尿病対策推進会議の2006～2007年の調査では、糖尿病性神経障害は糖尿病患者の47.1%に見られ、そのうち59.7%が症候性で、残りの40.3%は無症候性でした。糖尿病性末梢神経障害は、足潰瘍や壊疽、心血管死につながりやすいため、正しく診断することが重要です。

末梢神経障害についてのお話をします。

糖尿病の末梢神経障害は、障害を受ける神経の数が、1本か、多数かによってⅠ：単神経障害とⅡ：多神経障害に分けられます。多発神経障害は、生命予後にも関係しますので、多発神経障害について主に説明致します。

まずⅠ：単神経障害から説明します。

単神経障害はこのうちの①のワラー変性と②節性脱髄が原因です(図1)。ワラー変性とは軸索が断裂し、それより末梢の軸索が変性する病態です。糖尿病性単神経障害の場合は、栄養血管の閉塞による虚血により、ワラー変性が起こると考えられます。

節性脱髄とは、神経の軸索ではなく、軸索周囲を覆う、髄鞘のみが障害を受ける病態です。局所の圧迫による浮腫によって起こると考えられています。比較的急性に発症するものは主に栄養血管の閉塞が原因として考えられています。脳神経にも単神経障害は生じ、眼筋麻痺の患者さんも時々受診されます。眼筋麻痺は動眼神経、

滑車神経、外転神経の障害として起こります。特に、動眼神経麻痺が多く、瞳孔の散大が少ないのが特徴です。顔面神経麻痺、急性感音性難聴も糖尿病患者で発症率が高いと言われています。胸腹部の神経根障害もみられ、皮節に一致したしびれ感、疼痛が起こります。また糖尿病性筋萎縮といって、下肢の近位筋の筋力低下と筋萎縮を生じます。複数の神経根の炎症が原因と考えられています。そのほか、慢性的な圧迫による手根管症候群(正中神経の手根部での圧迫)や肘部管症候群(尺骨神経の肘部での圧迫)がよく見られます。糖尿病性の末梢神経障害は、非糖尿病性と比較して回復しにくいと言われています。

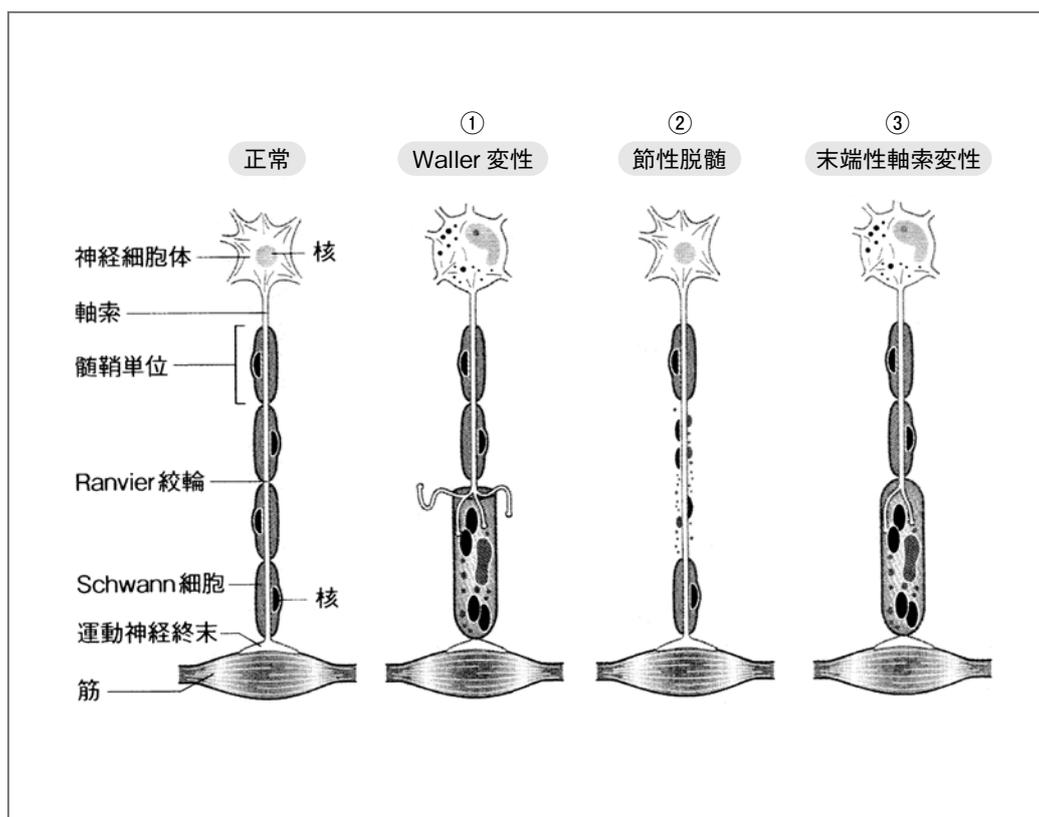
次にⅡ：多神経障害を説明します。

図1の③末端性軸索変性をご覧ください。これは、通常はdying back型と呼ばれています。軸索の末端から、中枢に向かって変性が進行する神経障害です。dying back型は代謝性の多発性神経障害でよく見られます。神経細胞は、長いものは1m近くになります。直径が太いもの(Ia線維)で15 μ mです。長さ10⁶(100万) μ mと直径15 μ mです。とてもいびつな形をしています。その、いびつな形をした細胞を維持していくために、細胞内の代謝も無理をしているのでしょうか。そのため、軸索障害が起こる代謝障害では、長い神経から、つまり、足の先、手の先から、手袋靴下型の障害が起こると考えられています。糖尿病による多発性神経障害も主にこの型です。

また、障害される神経の種類によっても症状は変わってきます。

一般に直径の細い神経は、温度感覚や痛覚を

(図1)



伝えます、特に細い髄鞘のない無髄神経は自律神経です。直径の太い神経は、運動神経と、感覚神経では位置感覚や振動感覚を伝えます。

糖尿病の多発神経障害の場合、細い神経の末梢より脱落します。そして病期が進むに従って、太い神経が脱落します。

これは、糖尿病性多発神経障害が、当初は、足先のしびれ感や異常な感覚から始まります。長くて、細い神経から障害が始まるわけです。当初は、感覚系のしびれ感やぴりぴり感といった感覚系の「陽性症状」から始まります。なぜ、「陽性症状」から始まるかについては、高血糖の直接作用や、軸索の変性、軸索のチャネル異常などが想定されています。そして次に、神経が脱落すれば、感覚の鈍磨、脱失が起こります。足の感覚の脱失は、壊疽、感染の原因となりますので、注意が必要です。次に、運動神経は直径が太いので、糖尿病性多発神経障害では、筋力低下は末期で初めて生じます。また、細い神

経の障害として、自律神経障害も起こってきます。起立性低血圧、排尿障害、糖尿病性下痢症、無自覚性低血糖（交感神経の障害）などです（図2）。強い自律神経障害は、生命予後に影響を与えていると言われています。

さて、次に糖尿病性多発神経障害の診断について説明します。様々な診断基準がありますが、日常診療の場で比較的簡単に施行できるものを紹介します。

「糖尿病性神経障害を考える会」が2002年に提唱した簡易診断基準です。以下の2つをみたくすものです。

- 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両側の足関節内踝での振動覚の低下。

アキレス腱反射は、患者が膝立位で、両肘を壁にべったりつけている体位で行います。きちんと下腿の筋力を脱力させる必要があります。

また振動覚は、C128音叉で行います。音叉を叩打で十分に振動させ、足関節内踝にあてます。徐々に振動が減衰しますが、叩打から減衰を感じなくなるまでの時間を計ります。通常10秒以上を正常としていますが、高齢による影響もある程度考慮しています。

神経伝導検査による診断と比較した場合、感度68%、特異度74%とされています。神経伝導検査は、どの施設でも行えるわけではなく、小一時間かかる検査です。医師または検査技師が行いますが、習熟が必要です。福井赤十字病院でも全ての糖尿病患者に行っている訳ではありません。このことを考えると、上記の簡易診断基準は、とても有用です。しかし、かかりつけ医の先生方の忙しい外来では、1年に1回、糖尿病患者に靴と靴下を脱いでもらって、アキレス腱反射と振動覚検査をすることも困難と思います（私の再来外来でも困難です）。

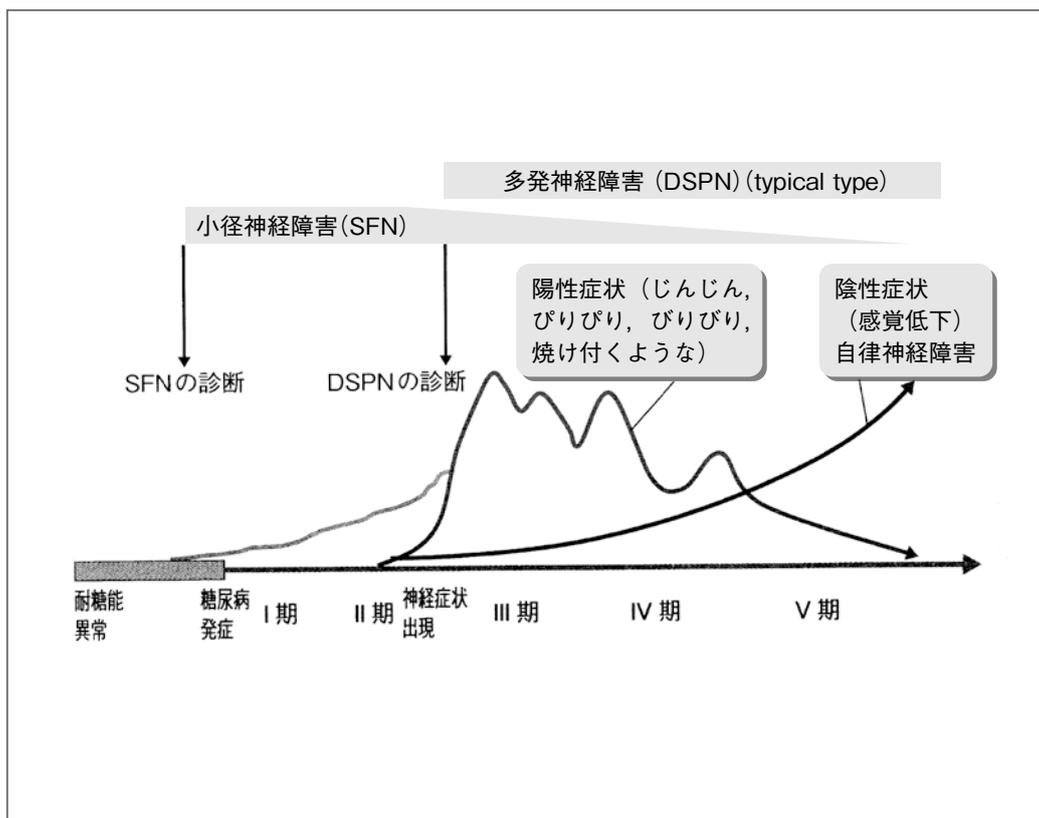
神経伝導検査は、末梢神経の運動神経も感覚神経も直径の太い神経の検査です。また簡易診断基準もアキレス腱反射、振動覚検査とも直径の太い神経の検査です。糖尿病性末梢神経障害の初期にみられる、細い神経の障害に対応する方法ではありません。細い神経の機能を評価するのに痛覚検査を主におこないます。専用のフィラメントなども発売されています。私は、

市販の竹串の先端で、足をつつき、「顔面や手と同じような痛さか」と訪ねることによって評価しています。図3の様な方法での竹串を用いた痛覚検査も推奨されています。検査用のルーレットや針、安全ピンを痛覚検査に使用する先生もおられますが、くれぐれも感染にご注意ください。

さて、治療です。糖尿病性末梢神経障害に対する治療として、血糖のコントロールと、アルドース還元酵素阻害薬（エパルレストアット）が基本になります。感覚症状の緩和のためには、抗うつ薬（三環系、SNRI：デュロキセチン）、 Ca^{2+} チャンネル $\alpha 2 \delta$ リガンド（ガバペンチン、プレガバリン）、抗不整脈薬（メキシチレン）が日本有痛性糖尿病性神経障害治療ガイドラインに1第一選択薬として記載されています。保険適応があるのは、デュロキセチン、プレガバリン、メキシチレン、です。麻薬性鎮痛薬も記載されていますが、一般に麻薬性鎮痛薬は神経原性の疼痛にあまり効果が無く、上記のガイドラインでも第三選択薬となっています。

今回は、糖尿病性神経障害についてお話ししました。特に糖尿病性多発神経障害の診断方法と、治療について述べました。図は全て「糖尿病性神経障害 基礎から臨床の全て：専門編集：中村二郎 中山書店 2013年」によりました。

(図2)



(図3)

a

料理用竹串

鋭端：10g～で痛みを伴う侵害感覚(チクリ感)を感じる

鈍端 (φ2.5mm) (4.9mm²): 200gで押しても鋭さも痛みも感じない

普通に当てると、皮膚には30～50gが加わる

b

患者に眼を閉じてもらい、

- はじめに腕や手の皮膚を
 - ① 尖った先端 (チクチク) で、次に
 - ② 尖っていない先端 (トントン) で突っつき、
 - ③ どちらが尖っていたか (チクとしたか) 聞く
- 次に、足指、足首、膝で①と②を行い、ピンプリック感の弁別の可否を判定する

④ 竹串法による痛覚検査

a. 竹串の特徴：普通に皮膚に当てた際に加わる力を考えると、鋭端ではチクリ感 (ピンプリック感) を感じるが、鈍端では痛みや鋭さは感じないはずである。鋭端と鈍端を弁別できない場合は、高度の痛覚障害があることが示唆される。

b. 竹串法の実際：足趾で弁別できない場合は、足首、それでも弁別できなければ膝、という順で検査する。近位部でも弁別できない場合、痛覚障害は重度であると考えられる。