

糖尿病末梢神経障害

東京都医学総合研究所糖尿病性神経障害プロジェクトリーダー

三 五 一 憲

(聞き手 山内俊一)

糖尿病末梢神経障害についてご教示ください。

多発神経障害での知覚障害は両下肢末梢部より始まるとされていますが、初期にしばらくの間片側のみに限局してみられることはないのでしょうか。痛み、しびれ、異常感覚などが併存ないし移行し合うことはあまりみられず、重症化や軽減に血糖レベルや期間があまり関係しない気がしますがいかがでしょうか。

<東京都勤務医>

山内 糖尿病末梢神経障害、特に多発神経障害に関してですが、これは知覚障害、有名なglove and stocking typeというところに代表されます。実際の臨床で見ているものと、ここまでになっているものは実際あまり見ないような印象がありますが、いかがでしょうか。

三五 そうですね。一応四肢末端とありますが、手が先に出ることはまずありませんし、やはり足先ですね。そこから始まって、より近位に移るといような感じが典型的だと思います。

山内 足先から出てくるというのは非常に有名な話ですが、この質問ですと、最初の頃は足先だけではないケースがあるのではないか、あるいは対称

性ではないケースがあるのではないかと。ある意味当然な疑問かもしれませんが、いかがでしょうか。

三五 糖尿病性の感覚神経障害というのは左右対称性のことがほとんどで、特に下肢の先、遠位部から始まって、しだいに近位部に上行するというのが特徴的だと思います。患者さんが痛みやしびれなどの症状を訴える場合は、すでに両側性になっていることがほとんどだと思います。左右対称性の症状があることで、糖尿病性神経障害とほぼ判断がつくかと思います。ただ、初期には片側にしびれ等の症状が見られて、時間の経過とともに両側となっていく可能性はあるかと思います。片側

のみに明らかな症状、強い症状がある場合は、他の疾患、例えば脊椎症、神経根症、絞扼性末梢神経障害などを疑うべきではないかと思えます。

山内 患者さんによっては、足の裏や、足の甲がおかしいという訴えもあります。なかなか判断が難しいところですが、いかがですか。

三五 よく問診しないといけなそうと思えますし、足のチェックは重要ですので、患者さんによって多少訴えは違うと思えますが、詳しく聞いてみると、わりと典型的な例が多いのではないかと思えます。

山内 足の指が始めに障害されることに関して、重力説だとか神経走行が長くなるからだとか昔からいわれていますが、このあたりはまだよくわかっていないのでしょうか。

三五 神経走行が長いほうから先にやられるということに対して、明確な回答というのはなかなか難しいのですが、最近の研究ですと、脊椎の中にある後根神経節という部位の感覚神経の細胞体が異常を起こすことがわかってきました。今、そこをターゲットにして研究がいろいろ進められています。

山内 そういったあたりが解明されてくると、治療にも結びつくかもしれませんね。

三五 そうですね。あと、神経細胞と神経を支持するグリア細胞のシュワン細胞、そして血管内皮細胞、その3

つの異常が神経障害に深く関係していると考えられているので、その辺のことをもう少し詳しく説明していけば明確な回答ができるのではないかと思えます。

山内 メカニズム的にはなかなか複雑そうですが、臨床上からいうと、足の指先から始まるという典型的なものがほとんどと見てよいので、非典型的なケースが意外に少ないというのが、むしろ特徴と考えてもよいのではうね。

三五 いろいろと難しい面もあると思えますし、糖尿病内科の医師はあまり神経をみるのに慣れていないこともあります。もしおかしいと思ったら、ためらわずに脳神経内科医にコンサルトしてください。ただ、糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準があるので、それを見ていただくと、ある程度判断がつくかと思えます。症状と両側のアキレス腱反射の低下、そして振動覚の低下、その3つのうち2つがあれば神経障害とほぼ判断できることになっています。最近、鑑別診断フローチャートというのがそれに加わり、実地医家がそれを見ながらいろいろと除外診断することもできます。

山内 そのフローチャートというのはインターネットで見ることができるのでしょうか。

三五 2019年7月に日本末梢神経学会の学会誌に掲載されて、当研究所の

ホームページ「身近な医学研究情報」にも掲載されています。ぜひ検討していただければと思います。

山内 病理学的には糖尿病に特徴的な所見というのはあるのでしょうか。

三五 私も病理にそんなに詳しくなくて恐縮ですが、初期は神経線維の変性、脱落が主体で、進んでくると脱髄が加わってくる。あと、血管基底膜の肥厚や、血管の病変もわりと特徴的だと思います。皮膚の生検をやっていたくと、小径の線維の脱落というのがわりと見られるので、そういったところで判断ができるかと思います。

山内 こういった神経線維の脱落など、病理学的特徴が様々なことも症状が多彩な理由の一つではないかと思いますが、質問の中に、痛み、しびれ、異常感覚などが単独で出てきて、独特の症状を作っているような気がするという話があります。痛みとして出てくるのか、しびれとして出てくるのか、知覚鈍麻というのがありますが、こういった症状の違いに神経学的な差異というのは認められているのでしょうか。

三五 痛み、しびれというのは四肢の末端に分布している感覚神経線維が変性を起こす、あるいは再生の障害に陥っているときに危険信号としてそういったインパルスを発生させる。これがそのような訴えになっていると思います。いろいろな痛み、ジンジン、ビリビリしたしびれ、あと異常感覚、例

えば足の裏に紙が張りついているとか、アリが這っているとか、そういった表現をされると思います。患者さんの訴えによって痛みかしびれかを区別するのはなかなか難しいところがありますが、しっかりそれを問診していただきたいと思います。しびれのみ、異常感覚のみのケースもよくありますし、併存というのも時々あると思います。しびれや異常感覚に痛みを併発することも時々あると思います。痛みを単発に認めるケースは少ないという印象があります。

山内 確かに患者さんの訴えを細かく聞いていくと、表現が多様ということが少しある。これがよけいに紛らわしいことでもありますね。

三五 そうですね。

山内 しびれの表現とか、しびれか痛みかは人によって少し表現が違いますか。

三五 しびれといっても脱力を指すこともありますし、痛みとしびれの区別が難しいところもあります。ただ、障害としては細い線維の障害ということで説明はつきます。

山内 むしろ感覚異常の種類で神経障害の症状が違うというよりは、患者さんの表現力によって差が出てくると見てよいのでしょうか。

三五 そういった場合も多々あると思います。太い神経の場合は位置覚とか振動覚の異常なので、これはなかなか

か自覚症状としてとらえるのは難しいため、アキレス腱反射、振動覚をきちんとやっていただくことになるかと思えます。

山内 以前からよくいわれていましたが、神経というのは、障害されて傷ついて、死んでしまったら、それを補うためにまた再生してくるという説もあります。実際あるものなのでしょうか。

三五 病理学的に再生像というのは見られているので、変性に対して、それを補う意味で再生が起こる。ただ、それがあまり秩序だった再生ではないので、それが痛みの原因になっているというような報告もあります。

山内 理論的には古い傷ついた神経が死んでしまった後に、無傷の新しいものが出てくれば治癒する可能性はあると見てよいですか。

三五 そうですね。ただ、再生がずっと続かず、だんだん脱落にいつてしまうと、今度は感覚の鈍麻になってしまうこととなります。

山内 ということで、3番目の質問にも絡むのですが、神経障害の重症化、軽減、こういったものには血糖レベル、期間があまり関係しない気がしますがいかがですか、とのことです。逆に血糖をぐっと良くした場合に神経障害の予防ができるかどうか、こちらから見た場合はどうなのでしょうか。

三五 末梢神経障害の頻度というの

は、糖尿病の罹病期間が長いほど、あとコントロールが悪い、HbA1cが高いほど増加するというエビデンスがあります。例えばHbA1cが10%を超える場合は神経障害を有するリスクが6.5%未満と比べて約2.5倍というようなデータも示されています。罹病期間と血糖コントロール状況が神経障害進行にも関与するとか、血糖レベルの改善によって進行を抑制されたという報告もあります。1型はそうなのですが、2型糖尿病の場合は高血糖以外の肥満、高血圧症、高脂血症、喫煙などの生活習慣に関連した因子が神経障害を進展させると考えられています。

山内 1型糖尿病の場合には比較的若い方が多いので、今出てきたほかのリスクファクターを抱えていないケースがあります。こういった方々では、血糖を良くしていると神経障害の発現が少ないというエビデンスはあるのでしょうか。

三五 それはありますね。むしろ2型のほうが問題で、診断がついた時点ですでに神経障害がある人が10%ぐらいいいるという話もありますし、生活習慣を、血糖だけではなくて、血圧、脂質、その辺もきちんとやらないといけないというエビデンスが出ています。

山内 2型に関してはそこも絡むので治療がなかなか難航しているということですね。最後に今、先生方が研究されている治療薬を少し紹介していた

だけですか。

三五 今わが国で使える糖尿病合併症の神経障害の治療薬は解糖系の迂回経路である「ポリオール経路」を抑制するアルドース還元酵素阻害薬だけで、早期、しかも血糖コントロールがいい人に適用に限られるという話があり、なかなか難しいのです。しかし、ポリ

オール以外にも迂回経路があるので、そこを併せて遮断し、多剤併用のような感じで他の要因を取り除くという試みも進められていて、何とかその辺で成果を出して新しい薬の開発につなげたいと思っています。

山内 どうもありがとうございます。