

## シリーズ「糖尿病の治療」(4)

## 糖尿病（性）神経障害

東京女子医科大学 附属第二病院 内科

タカハシ ヨシアツ  
高橋 良当

(受理 平成 17 年 6 月 7 日)

Series "Treatment of Diabetes Mellitus" (4)  
Diabetic Neuropathy

Yoshiatsu TAKAHASHI

Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University Daini Hospital

Diabetic neuropathy occurs during the early clinical course of diabetes and is the most common diabetic complication. Onsets of diabetic neuropathy can be classified into three types: acute, subacute, and chronic. Differential diagnosis of diabetic polyneuropathy should exclude neuropathy from other causes. Distal, symmetrical, sensory dominant neuropathies are positive signs of diabetic polyneuropathy. Patients with diabetic neuropathy can have pain, numbness, diarrhea, erectile dysfunction, as well as asymptomatic problems such as foot ulcer, gangrene, hypoglycemic unawareness, or painless myocardial infarction. Tight glycaemic control is the most important treatment method for diabetic neuropathy while other therapies are symptom-based. For painful neuropathy, pain relief using mexiletine and anxiety relief using anti-depressants such as amitriptyline and imipramine at night are recommended.

**Key words:** diabetic neuropathy, polyneuropathy, autonomic neuropathy, diagnosis, treatment

## はじめに

神経障害は糖尿病性合併症の中でも最も早期に出現し、最も頻度の高い合併症である。ところが、糖尿病性神経障害を代表する多発性末梢神経障害の診断は除外診断であり、診断基準や病期分類はまだ確立していない。神経障害の病態は多種多様であり、その発症要因や機序も多因子複合的で、不明なことが多い。しかし、糖尿病性神経障害はしびれや痛みや下痢など、患者のQOLを損なう症状だけでなく、壊疽や無自覚低血糖や無痛性心筋梗塞などの生命に関わる重大な障害もある。

ここでは糖尿病性神経障害の疫学、分類、病態と診断、治療と予後について概説する。

## 1. 疫学

糖尿病性神経障害の頻度は20～80%と調査対象と診断方法の違いにより大きく異なるが、一般的には40～60%であろう。自覚的神経症状の頻度は勃起

障害(ED)を除いて高々20～30%であるが、糖尿病性神経障害による症状か否かは除外診断が必要である。最も頻度の高い症状はEDで、男子糖尿病患者の30～70%に認められるが、加齢性EDとの鑑別は困難である。

## 2. 分類

糖尿病性神経障害を発症の仕方から分類すると、表1のように急性、亜急性、慢性に分けられる。この順に病態と診断、治療と予後について概説する。

## 3. 単神経障害

## 1) 病態と診断

糖尿病性単神経障害は突然発症し、数ヶ月で自然軽快すると一般には考えられている。しかし、突然発症は脳神経単神経障害の91%に対し、四肢・体幹部単神経障害の47%にすぎない<sup>1)</sup>。

その発症機序も脳神経単神経障害は血管閉塞が考えられ、四肢・体幹部単神経障害では糖尿病性神経

表1 発症の仕方による糖尿病性神経障害の分類とその症状

分類	症状
1. ある日突然の発症	
a. 単神経障害	複視, 垂れ手, 垂れ足
b. 根障害	体幹部片側の痛み, しびれ
2. 数日～数週で発症	
a. 治療後痛性神経障害	下肢～全身に及ぶ疼痛, しびれ
b. 足潰瘍	無痛性足潰瘍
3. 数ヵ月～数年で発症	
a. 多発神経障害	手足末梢の知覚低下, 痛み, しびれ
b. 自律神経障害	立ちくらみ, 便秘, 下痢, 勃起障害
c. 糖尿病性筋萎縮症	しゃがみ立ち困難, 階段昇降困難
d. 神経性骨関節症	足の関節変形, 無痛性骨折

障害に局所的外的圧迫が加わって発症する。脳神経単神経障害の頻度は第III>VI>VII>IV脳神経の順で、複視で発見されることが多い。眼筋麻痺では中脳梗塞や海綿静脈洞炎、髄膜炎、動脈瘤などを鑑別する必要があり、顔面神経麻痺ではベル麻痺との鑑別が重要である。四肢の単神経障害では尺骨や腓骨神経麻痺の頻度が高く、絞扼性神経障害や脳、脊髄、脊椎疾患を鑑別する必要がある。

#### 2) 治療と予後

脳神経単神経障害は3ヵ月で80%、6ヵ月ではほぼ全例が自然軽快し、血糖コントロールの関与は小さい。一方、四肢・体幹部単神経障害は3ヵ月で40%、6ヵ月で70%が自然軽快するが、血糖コントロールを早く改善した方が予後は良い<sup>1)</sup>。

#### 4. 根障害

胸脊髄神経根部の血管障害によると考えられ、稀な合併症である。脊髄神経の支配領域に一致した痛みや知覚障害、筋麻痺を認める。片側例が多く、帯状疱疹との鑑別が必要だが、経過中に皮疹は出現しない。

#### 5. 治療後神経障害

##### 1) 病態と診断

治療後神経障害には、治療後痛性神経障害 (PPN) と治療後自律神経障害 (下痢, 弛緩性膀胱, ED など) があるが、一般にはPPNをさす。PPNは長期間 (2年以上, 平均5年) 高血糖状態 (HbA1c 9.2~22.7%, 平均14%) に放置された糖尿病患者を急激に血糖コントロールした (HbA1c で月2%以上の低下) 後, 0.3~5ヵ月 (平均2ヵ月) 後, 比較的急に発症する痛みやしびれを伴った神経障害である<sup>2)</sup>。インスリン治療開始例に多いが、経口剤や食事療法単独例にもある。下肢から腰背部～全身に及ぶ

びりびり, じんじんする痛みや電撃痛を訴え, 夜間に増悪し, しばしば不眠, 食欲低下, うつ状態を伴う。

これらの特徴から治療後神経障害の診断は容易であるが, 明らかに非対称のときは単神経障害, 絞扼性神経障害, 虚血性神経障害などを鑑別する。

##### 2) 治療と予後

痛みの治療は後述する痛性糖尿病性神経障害の治療と基本的には同じであるが, 安静を避け, 痛みから注意をそらすためにも通院治療が望ましい。治療のために血糖コントロールを敢えて悪化させる必要はないが, 低血糖は避ける。PPNは平均12ヵ月 (2~45ヵ月) で軽快するが, 約70%の例で網膜症は進展悪化し, 失明する危険もある<sup>2)</sup>。従って, 光凝固の時期を逸しないために, 頻回の眼底検査が必要である。

長期間高血糖状態で放置され, 神経障害をすでにもつ患者はPPNを発症し易いので, 血糖コントロールは緩徐に行う (HbA1cの低下速度は月1%以下)。

#### 6. 足潰瘍

本シリーズのフットケアの項で詳述されるので詳細は省略する。高度な多発神経障害の無痛覚症では, 靴ずれや外傷や火傷を契機に発症し易い。足潰瘍は無痛覚のため放置されがちで, 感染を伴うと壊疽の危険がある。早期に発見して適切に処置すれば治癒しうる, 予後の良い合併症である。

#### 7. 多発神経障害

##### 1) 病態と診断

糖尿病性多発神経障害 (DPN) は代表的な糖尿病性神経障害である。DPNは末梢神経障害であり, 遠位優位, 知覚優位, 左右対称の障害パターンを示す。より長い, より細い神経線維から障害されるので, 手より足, 足でも足先から上行性に進展し, 触覚より温痛覚が先に障害される。

末梢神経は基本的には再生可能であり, 血糖コントロールにより可逆的である。しかし, 加齢や動脈硬化などによる非可逆的病変が加わると神経障害は非可逆的となる。そのpoint of no returnの定説はないが, アキレス腱反射 (ATR) の消失が挙げられる。

診断は神経障害の原因となる糖尿病以外の疾患 (整形外科的疾患, 神経疾患, 血管病変, 血液疾患など) をすべて除外した上で, 痛みやしびれなどの自覚症状, ATRや振動覚検査, 定量的知覚検査, 神経伝導検査, 自律神経検査などの2項目以上の異常か

表2 糖尿病性多発神経障害 (distal symmetric polyneuropathy) の簡易診断基準<sup>4)</sup>

<p>必須項目</p> <p>以下の2項目を満たす。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 糖尿病が存在する。</li> <li>2. 糖尿病性多発神経障害以外の末梢神経障害を否定しうる。</li> </ol>
<p>条件項目</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 糖尿病性多発神経障害に基づくと思われる自覚症状</li> <li>2. 両側アキレス腱反射の低下あるいは消失</li> <li>3. 両側内踝の振動覚低下</li> </ol>
<p>注意事項</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 糖尿病性多発神経障害に基づくと思われる自覚症状とは、 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 両側性</li> <li>2) 足趾先および足底の「しびれ」「疼痛」「異常感覚」のうちいずれかの症状を訴える。</li> </ol> <p>上記の2項目を満たす。</p> <p>上肢の症状のみの場合および「冷感」のみの場合は含まれない。</p> </li> <li>2. アキレス腱反射の検査は膝立位で確認する。</li> <li>3. 振動覚低下とはC128音叉にて10秒以下を目安とする。</li> <li>4. 高齢者については老化による影響を十分考慮する。</li> </ol>
<p>参考項目</p> <p>以下の参考項目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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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）の明らかな異常を認める。</li> <li>2. 臨床症候上、明らかな糖尿病性自律神経障害がある。しかし、自律神経機能検査で異常を確認することが望ましい。</li> </ol>

糖尿病性神経障害を考える会

1998年9月11日作成，2000年3月24日改訂，2002年1月18日改訂。

ら診断する<sup>3)</sup>。診断の感度(陽性率)についてはATRや神経伝導検査が高く、特異度については自覚症状や知覚検査が高い。痛みやしびれや冷感などの自覚症状は20~30%の頻度であり、症状がないからDPNはないとはいえない。また、DPNの1/3は網膜症を認めず、網膜症がないからDPNはないと考えるのも間違いである。

ベッドサイドで可能な簡便なDPNの診断法として、“糖尿病性神経障害を考える会”が作成した簡易診断基準があり(表2)<sup>4)</sup>、確立されたものではないが、参考にできる。

## 2) 治療と予後

DPNの予防/治療は全経過を通じて、血糖コントロールが第一である。有酸素運動は神経/筋血流動態を改善し、神経機能の進展予防や改善に有用である。1日1時間、7千~1万歩の歩行運動を奨励する。

アルドース還元酵素阻害薬(ARI)のエパルレスタットは早期神経障害の予防には有効かも知れないが、痛みやしびれなどの神経症状に対する効果はビタミンB<sub>12</sub>と同等である<sup>5)</sup>。腎不全、動脈硬化症、壊疽などの高度神経障害に対するARIの効果は期待できない。

有痛性糖尿病性神経障害の治療は、良好な医師患者関係のもと、“末梢神経は障害されても血糖コントロールで改善し、痛みは必ずとれます。しかし、神経の再生には時間が必要なのでその間、痛みをとる薬を出しましょう”と、丁寧に、自信をもって説明し、患者の不安をとることが何よりも重要である。

鎮痛薬として、急性痛にはメキシレチン150mg/日を処方する。効果判定は1~2週間で行い、300mgまで増量して無効ならば中止する。慢性痛には三環系抗うつ剤25~75mgを投与する。高度な痛みやしびれにはフルフェナジン1~3mgとイミプラミン25~50mgを夕食後に併用投与する。2週間毎に効果判定しながら、投与量を漸増する。それでも無効な時は糖尿病以外の神経疾患や骨性、血管性、痛性ノイロパシーなどを考えて精査する。飲酒が止められないアルコール依存患者は難治性であり、禁酒を兼ねた入院が必要である。

## 8. 自律神経障害

全身の自律神経が障害される可能性はあるが、一様ではなく、主病変は患者により異なる。糖尿病に特異的な自律神経障害はなく、症状だけで診断することはできず、鑑別と除外診断が必要である。心拍

変動検査は簡便で客観的な自律神経機能検査であり、有用である。多くの自律神経障害は無自覚無症状で進展し、自覚症状が出現したときはすでに非可逆的に進行していることが多い。従って、治療は主に対症療法である<sup>6)</sup>。EDや糖尿病性下痢や起立性低血圧などのQOLを損なう障害が多く、無自覚低血糖や無痛性心筋梗塞など命に関わる自律神経障害もある。

#### 1) 起立性低血圧

交感神経障害によるカテコラミンの分泌低下が主な原因であるが、交感神経過剰反応例や正常例も存在し、治療法が異なる。診断は起立試験で収縮期血圧が30mmHg以上低下し、褐色細胞腫や薬剤性起立性低血圧などを除外して行う。立ちくらみや失神が主な症状であるが、糖尿病性起立性低血圧の半数は無症状である。入院患者（特にインスリン導入患者）では、病院食による塩分制限と安静から、起立性低血圧が生じ易い。腎不全/透析例ではしばしば、臥位高血圧で立位低血圧を認める。

治療として、下肢の屈伸運動で筋肉を増強したり、体重増加を図ることは有益である。

##### (1) 高血圧症がない場合

塩分負荷やドンペリドン 15~30mg 3×n、起立時心拍増加<20/分のときは、交感神経障害と除神経後交感神経感受性亢進が想定されるので、 $\alpha$ 1 刺激剤のミドドリン 2~4mg 2×起床時、就寝前に投与する。起立時心拍増加 $\geq$ 20/分のときは、脱水や動脈硬化による血管反応の低下が疑われ、フルドロコルチゾン 0.05~0.2mg 1×朝に投与する。

##### (2) 臥位高血圧がある場合

24時間血圧を測定し、降圧剤の種類や投与時間を調整し、昇圧剤は使わない。夜間睡眠中は頭部を30度挙上させ、日中はできる限り臥位にならないようにする。外出時は大腿部に弾力帯を巻き、腹帯は太いバンドで締め付けるようにすれば効果的である。

2) 糖尿病性胃腸症：胃食道逆流現象、胃アトニー、胆嚢アトニー、下痢、便秘、肛門アトニー  
消化管運動や分泌機能が低下する病態で、食道から肛門までのすべての消化管は弛緩する（ごく早期では胃排出能が亢進することがある）。

上部消化管障害はほとんど無症状で、稀に胸焼け、悪心や胃重感を訴える。早期診断には食道や胃の排出能検査が必要で、胃アトニーは腹部単純Xp、胃透視、胃カメラ検査で食物残渣から偶然発見されることがある。

糖尿病性下痢は起立性低血圧をしばしば合併し、患者のQOLを著しく損なう。腹痛、発熱、炎症徴候、血便、脂肪便、全身性栄養障害は認めず、水溶性下痢で頻回、夜間睡眠中の便失禁などの特徴をもつが、メトフォルミンによる薬剤性下痢や過敏性大腸などの疾患を除外して診断する。

便秘は糖尿病性自律神経障害のなかでも高頻度に見られるが、習慣性便秘や加齢性便秘との鑑別は困難である。

肛門アトニーの訴えは少ないが、頻度は決して少なくない(7~20%)。患者のQOLを損なう障害であり、医療側からのアプローチによる発見が必要である。

胃アトニーは血糖コントロール不安定の要因となり、無症状でも治療の必要がある。モサプリド 15mg 3×v、エリスロマイシン 600mg 3×nの経口投与か、エリスロマイシン 200mgの点滴静注を行う。

糖尿病性下痢にはロペラミド、ミノサイクリン、シメチジン、コレスチラミンの経口投与か、オクトレオチド 50 $\mu$ gの1日2回皮下注射を行う。

肛門アトニーに対する有効な治療薬はなく、生理用タンポンを外出時に肛門に挿入したり、夜間の便失禁対策におむつを使用したりする。

#### 3) 弛緩性膀胱(糖尿病性膀胱、または無力性膀胱)

膀胱内知覚低下(尿意低下)と膀胱の反射性収縮力低下(弛緩性膀胱)が特徴である。自覚的に、初期は軽度の残尿のみで無症状、中期は排尿回数の減少や早朝尿量の増加(250ml以上)が認められるが、ほとんど無症状であり、高度期では下腹部膨隆、排尿困難(排尿時間の延長)や尿閉や尿失禁がみられることもあるが、無自覚なことも多い。

診断は超音波断層法で残尿を確認するか、尿流量計検査が良く、男性では前立腺肥大症を鑑別する必要がある。

弛緩性膀胱の併発症として、尿路感染症や水腎症や腎障害がみられる。特に、血糖コントロールの悪い、入院中の中老年女性では尿路感染症が高頻度である。

治療は血糖コントロールを基本に、飲水と時間排尿を指導する。残尿をなくすために、排尿時に腹圧をかけるか、下腹部を手で圧迫する手法法(Crede法)が良い。薬物療法は臭化ジスチグミン 2T 2×を投与する。残尿が200ml以上の場合は自己導尿の適応であり、尿閉、下腹部膨隆、腎不全などの重症例では入院治療が必要である。

#### 4) 勃起障害 (ED)

糖尿病性 ED は徐々に進行し、性的刺激である程度勃起するが、硬さが不十分で性交不能、または勃起しても持続せず、加齢性 ED に似る。性欲は ED の発症初期は保たれていても、年月とともに低下し、約 80% の糖尿病 ED で性欲低下が認められる<sup>7)</sup>。

治療は薬剤性 ED、心因性機能性 ED、内分泌性 ED、陰茎性 ED を除外した上で、PDE5 阻害薬を併用禁忌や併用注意に配慮して投与する。糖尿病 ED 患者の臨床の有効率は約 70% であるが、糖尿病ではシルデナフィル 100mg、バルデナフィル 20mg まで増量して有効なことがある。PDE5 阻害薬の無効例や不適応例で、さらに治療を希望するときは吸引法や陰茎海綿体内注射法や手術療法があるので<sup>8)</sup>、ED 専門医を紹介する。

#### 5) 無自覚低血糖

合併症のない若年糖尿病における突然死は dead in bed syndrome として知られており、無自覚低血糖の関与が指摘されている<sup>9)</sup>。運転中など、危険を伴う作業中の無自覚低血糖も非常に危険であり、その予防と対策は患者のみならず、医師にとっても重要な課題である。

糖尿病における無自覚低血糖には 2 つの機序がある。1 つは繰り返す低血糖そのものが脳の低血糖感知力を低下させて無自覚になる場合で、自律神経障害とは関係しない。2 つ目は自律神経障害により、動悸や冷汗や頭痛などの交感神経性の低血糖症状が生じないため、自律神経障害が進行した例に多い。

繰り返す低血糖による無自覚低血糖では、低血糖をなくすことで低血糖症状が回復する。自律神経障害による場合では、すでに高度な非可逆的なレベルまで進行していることが多いため、低血糖の予防と対策が重要である。すなわち、自己血糖測定 of 慣行による血糖のセルフコントロール、就寝前のスナック摂取と  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬の服用、家族や職場の協力である。

### 9. 糖尿病性筋萎縮症 (アミオトロフィー)

#### 1) 病態と診断

現在、筋萎縮症の概念に混乱があるため、この言葉の使用を避け、近位運動神経障害として論じられているが、Garland のアミオトロフィー (狭義の筋萎縮症) は本邦では稀である。本邦では、血糖コントロールの悪い、やせた中高年糖尿病に多くみられ、近位筋萎縮と筋力低下などの特徴を備え、甲状腺疾患、筋炎、尿毒症、神経疾患などを除外して診断し

ているので、この定義で論じる (広義の筋萎縮症)。

臀部筋は筋肉が豊富で、皮下脂肪が少ない男性では筋萎縮が目立ち易いため男性に多いといわれるが、40% は女性である。自覚的にはしゃがみ立ち困難や階段昇降困難などの筋力低下症状から発見されるが、無症状も多い。近位筋萎縮部位に一致した疼痛や知覚異常などの神経症状は本邦では少なく、手足の骨間筋萎縮を伴う DPN 合併例が多い。筋電図や病的には神経原性筋萎縮を示し、筋肉炎の所見や筋酵素の血中上昇は認めない。本邦での筋萎縮症頻度は不明だが、決して少なくない。

#### 2) 治療と予後

血糖コントロールの悪い、やせた患者が多いので、インスリンの適応である。血糖コントロール後、体重増加傾向が確認されたら、歩行や下肢屈伸運動を強化する。筋力低下が著明なときは、ステロイドを筋力増強のため使用することがある。予後は良好で、歩行障害を呈するような高度例でも 6 ヶ月～1 年で軽快する。

### 10. シャルコー関節

神経性骨関節障害ともいわれ、神経障害による骨関節の高度な障害である。体重の負荷を受ける足部の関節に多い。脊髄瘍や先天性無痛覚症でもみられるが、数の上では糖尿病に多い。糖尿病性自律神経障害による動静脈吻合のため、骨関節の栄養障害から骨梁破壊が進行する一方、痛覚障害のため小骨折が無自覚無症状で繰り返され、関節の脱臼や変形を長期間放置した結果と考えられている<sup>10)</sup>。

診断は診察と X 線撮影から容易である。

治療は免荷装具を使った保存的治療と手術療法 (関節固定術) があるが、無痛覚のため患者の病識や治療意欲に問題がある。

#### おわりに

糖尿病性神経障害の成因には種々の代謝障害、血管障害、遺伝、免疫異常などが指摘され、それぞれの治療法が開発/検討されている。しかし、いずれも動物実験で予防的効果が認められているものの、臨床的治療効果は不明である。多発神経障害の point of no return があるか否かは不確定であるが、多発神経障害の治療と予防の基本は血糖コントロールであることを根拠あるエビデンスとして、再度強調したい。

#### 文 献

- 1) 高橋良当, 伊藤威之, 大和田一博ほか: 糖尿病性単神経障害—脳神経障害と四肢体幹部神経障害との

- 臨床的比較検討一. 糖尿病 36:701-705, 1993
- 2) 高橋良当, 高山真一郎, 伊藤威之ほか: 治療後有痛性糖尿病性神経障害の病態. 糖尿病 41:165-170, 1998
  - 3) 高橋良当: 糖尿病性多発神経障害の診断. 日臨 60 (増刊 10):198-203, 2002
  - 4) 糖尿病性神経障害を考える会: 第7回糖尿病性神経障害を考える会パネルディスカッション記録. 末梢神経 12:219-227, 2001
  - 5) 後藤由夫, 繁田幸男, 坂本信夫ほか: 糖尿病性神経障害に対するアルドース還元酵素阻害剤, ONO-2235 の臨床効果—二重盲検比較試験. 現代医療 18 (増刊 3): 449-466, 1986
  - 6) 高橋良当: 糖尿病性神経障害. 「糖尿病の治療マニュアル第5版」(東京女子医科大学糖尿病センター編), pp130-139, 医歯薬出版, 東京 (2003)
  - 7) 高橋良当, 井上幸子, 平田幸正: 糖尿病性インポテンス症例の臨床像. 糖尿病 28:53-60, 1985
  - 8) 高橋良当: 糖尿病性勃起障害の成立機序と対策“男性性機能不全—ED 関連の基礎・臨床研究の進歩—”. 日臨 60 (増刊 10):336-340, 2002
  - 9) Sovik O, Thordarson DH: Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. Diabetes Care 22 (Suppl 2): B40-B42, 1999
  - 10) 谷 仁孝, 西岡淳一: シャルコー関節の病像と治療. Diabetes Frontier 6: 180-183, 1995
-