

D

P

N

糖尿病性神経障害の
評価・診断マニュアル

日本糖尿病学会

D
P
N

糖尿病性神経障害の

評価・診断マニュアル

日本糖尿病学会

編集主幹 | 中村 二郎 (愛知医科大学)
Editor-in-chief | Jiro Nakamura / Aichi Medical University

企画編集 | 神谷 英紀 (愛知医科大学)
Planning and Editing | Hideki Kamaiya / Aichi Medical University

編 著 | 麻生 好正 (獨協医科大学)
Edited by | Yoshimasa Aso / Dokkyo Medical University

出口 尚寿 (鹿児島大学)
Takahisa Deguchi / Kagoshima University

姫野 龍仁 (愛知医科大学)
Tatsuhito Himeno / Aichi Medical University

馬場 正之 (青森県立中央病院)
Masayuki Baba / Aomori Prefectural Central Hospital

発 行 者 | 日本糖尿病学会
Publisher | The Japan Diabetes Society



◀ 本マニュアルの著者の利益相反(COI)に関して
こちらを御参照下さい。

1. はじめに Introduction	03
2. 糖尿病性神経障害とは	04-05
3. 診断の意義と早期発見の重要性	05
4. 診断プロセスの全体像	06-07
4.1 問診	
4.2 身体診察	
4.3 神経伝導検査	
4.4 自律神経機能検査	
4.5 血液検査	
5. 問診のポイントと項目	08
5.1 問診のポイント	
5.2 問診で確認すべき項目	
6. 身体診察の手法と解釈	09
6.1 アキレス腱反射	
6.2 振動覚	
7. 神経伝導検査の実際	10-11
7.1 検査の目的	
7.2 検査の概要	
1. 神経伝導検査による DPN の重症度分類（通称：馬場分類）	
2. 簡易神経伝導検査機器（DPNCheck®）による診断	
7.3 検査の注意事項	
8. 自律神経機能検査の実際	12
8.1 CV _{R-R} の概要	
8.2 評価基準	
9. 診断結果の解釈と対応	13
10.Q & A	14
謝辞	15
編集後記 Editor's Note	15

1. はじめに Introduction

糖尿病性神経障害の大多数を占める**糖尿病性多発神経障害**（DPN: diabetic polyneuropathy）は、最も頻度が高い糖尿病性慢性合併症の一つであり、しびれ・疼痛あるいは足の皮膚潰瘍・壊疽など患者のQOLを著しく低下させる状態を招きます。しかしながら、DPNの診断と管理をどのように進めて行けばよいかという基本的な筋道が十分に整備されていないのが現状です。

このマニュアルは、DPNの診断と管理がどの程度まで可能な状況であるかを解説しつつ、現状での最善な方法をわかりやすく誰でも実施できることを目指して作成したものです。

“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**」¹は、自覚症状と音叉による振動覚検査とアキレス腱反射を用いることとしていますが、その実施方法は医療者ごとにさまざまであり再現性が高いとは言えません。このマニュアルでは、これらの評価の実施方法についても詳しく解説いたします。

また、自覚症状や理学所見といった客観性や定量性の面でやや劣る評価方法とは別に、神経伝導検査や自律神経評価（心電図を用いたR-R間隔変動係数測定）などの定量的検査についても、その活用方法と位置づけを解説します。

そのほか、DPNに関するQ&Aや患者さんへの説明の仕方も含めた実臨床に則した内容となっております。広くご活用いただけることを願っております。

[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

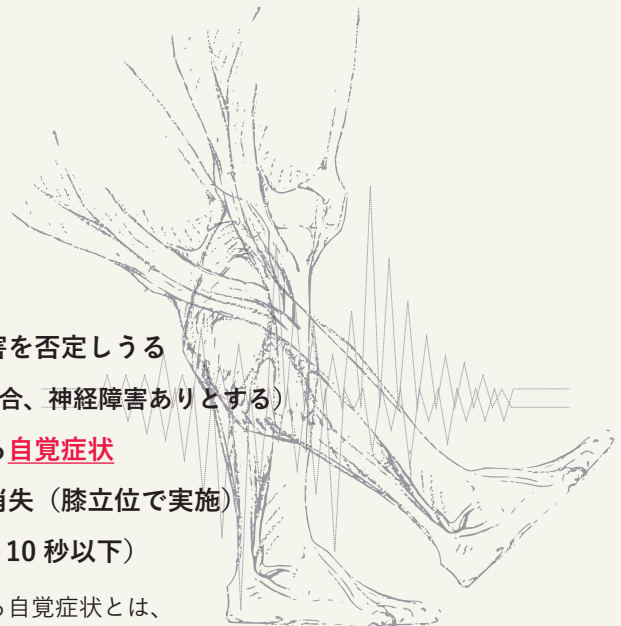
条件項目 ▼（以下の3項目のうち2項目を満たす場合、神経障害ありとする）

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（膝立位で実施）
3. 両側内踝**振動覚**低下（C128音叉にて10秒以下）

（注意事項） ■ 糖尿病性多発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。
上記の2項目を満たす。
■ 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。
■ 高齢者については老化による影響を十分考慮する。

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）



2. 糖尿病性神経障害とは

糖尿病性神経障害は、糖尿病によって引き起こされるさまざまな末梢神経障害を指します。その大多数は糖尿病性多発神経障害（DPN: diabetic polyneuropathy）であることより、このマニュアルでは主に DPN について解説します。DPN は以下の特徴を有します。

症候の発症・進行様式

■ DPN は初期段階では無症状であることが多く、緩徐に進行する過程で感覚機能異常、自律神経機能異常、運動機能異常が複合的に現れます。

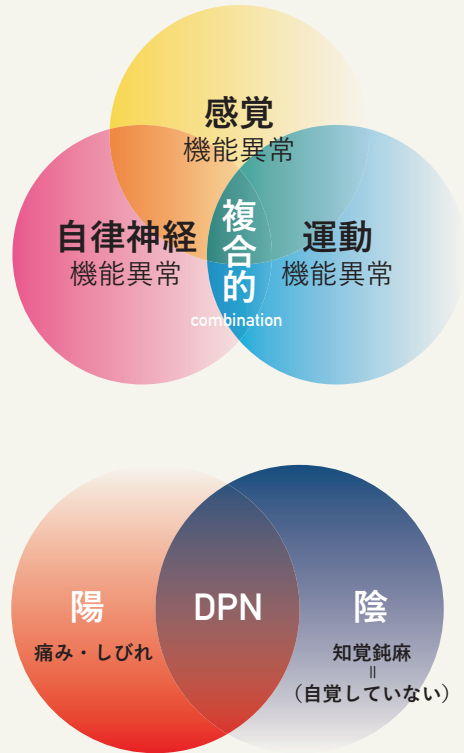
■ 一般的には初期の症候として感覚機能異常がよく知られており、痛み・しびれ・知覚鈍麻に代表される自覚症状を患者さんが訴えます。これらの自覚症状は、下肢の遠位優位に左右対称性に存在することが特徴的であり、片側だけの症状である場合は腰部脊柱管狭窄症等の整形外科的疾患の可能性を念頭におくべきです。また、痛み・しびれ（陽性症状）に対し、知覚鈍麻（陰性症状）は患者さんが自覚していない（気づいていない）ことも少なくないことに注意が必要です。

■ 自律神経機能異常は、起立性低血圧、発汗異常、頑固な便秘・下痢、胃無力症、勃起障害などが代表的な症状とされています。一般的には、感覚障害に続いて生じるとされていますが、感覚機能異常の症状がなくとも自律神経異常の症状を訴える患者さんも数%程度います。

■ 運動機能異常は、DPN の病期の後期に認識されることが多く、下肢の筋萎縮を認めます。骨格筋においては、DPN の病態下で筋線維の脱神経が生じて、残存する軸索からの sprouting（発芽）による神経再支配が一定程度に生じることから、機能異常が明らかになるのは DPN の病期がかなり進行してからとなります。

一方で、短趾伸筋を観察することで、より早期に筋萎縮の存在を認識できる可能性が示されています。

■ これら3つの障害の発症・進展様式を整理し、理解しやすくしたツールとして「糖尿病性神経障害を考える会」が「糖尿病性多発神経障害の病期分類」を公表しています（下表）。この分類を注釈まで含めてよく読むことで DPN の臨床像に対する理解を深めることができます。



糖尿病性神経障害の臨床病期分類

病期		簡易診断基準条件項目		感覚障害	自律神経障害	運動障害	備考	
		自覚症状	アキレス腱反射低下・消失と振動覚低下	表在感覚低下	起立性低血圧 発汗異常 頑固な便秘・下痢のいずれか	下肢の筋力低下 筋萎縮のいずれか	QOLの障害	簡易診断基準
I	前症候期 (神経障害なし)	なし～一つあり		なし	なし	なし	なし	満たさない
II	無症候期	なし	あり	なし	なし	なし	なし	満たす
III	症候期 症状期	前期	あり	あり	なし	なし	なし～軽度	満たす
IV		中期	あり	あり	あり	なし	軽度～中等度	満たす
V		後期	あり	あり	あり	あり	あり	高度

糖尿病性神経障害を考える会（2.より）

有病率

■ 多くの総説などには糖尿病患者の約半数に DPN が認められると報告されています。ただし、診断に用いる評価方法によって有病率は変わってきます。DPN を患者の主観的な症状（痛み、しびれ、異常感覚など）に基づいて診断した場合は、5 人に 1 人程度の有病率となります。これらの症状に加えて、アキレス腱反射・10g モノフィラメントによる触圧覚検査・音叉による振動覚などの理学所見の異常を加えると、3 人に 1 人程度の有病率となります。一方で、神経伝導検査における軽微な異常所見まで含めると有病率は一気に 9 割以上に達します。

危険因子

■ DPN の危険因子は、これまでの疫学調査から様々な因子が挙げられてきました。血糖管理不良、糖尿病罹病期間など容易に理解できる要因と、動脈硬化の危険因子である肥満、高血圧、喫煙、脂質異常症が DPN の危険因子と報告されています。また、高身長も危険因子として挙げられます。length-dependent な神経変性の病態を反映していると考えられています。

1 型糖尿病と 2 型糖尿病で DPN の危険因子は一部重ならないところもあり、糖尿病の病型ごとに DPN の病態そのものが異なることが示唆されていますが、その違いに関する探求は十分ではありません。

治療

■ DPN の発症および進展を抑制できる治療法としては血糖管理のみが国際的に認められています。その血糖管理の効果についても、糖尿病の病型によって違いがあるとされています。1 型糖尿病においては厳格な血糖コントロールを行えば、DPN の発症を抑制できるのは明らかですが、進展を抑制できるかは不明です。2 型糖尿病では発症の抑制については相反する報告がいくつか存在し、進展の抑制については十分な検証がなされていません。

血糖管理に加えて、日本では幸いアルドース還元酵素阻害薬のエパルレストアットが DPN の進展を抑制できる治療薬として認可されています。エパルレストアットは比較的早期の DPN に対する有効性が高いことより、知覚鈍麻などを認める進行した DPN の患者さんよりは無自覚で神経伝導機能の低下しているような患者さんを対象にすることが勧められます。このような患者さんを対象とすることで、長期的には良好な末梢神経機能を維持することが期待できると考えられます。

DPN の治療法は開発が進んでいるとは言えませんが、その要因として DPN が緩徐に進行するため長期の臨床試験が必要であることと再現性のある客観的な DPN の評価法の実施に手間がかかることが挙げられます。現時点において、近い将来に開発が加速することが期待される様子は見受けられません。一方で、疼痛の管理については有効な薬剤が開発されています。現在、プレガバリン・ミロガバリン・デュロキセチンなどが比較的使いやすく、ある程度の有効性を感じられる薬剤として頻用されています。しかしながら、いずれも眠気やふらつきなどの中枢神経系の副作用への配慮が必要であり、各薬剤の初期用量で開始した後、主作用である鎮痛効果と副作用とのバランスや、服薬アドヒアランスを確認するなど、患者さんと対話しながら用量を調節することが大切です。

3. 診断の意義と早期発見の重要性

DPN を早期に診断することで、しびれや疼痛といった有痛性の DPN に進展することを予防できるほか、足部に生じる皮膚潰瘍など糖尿病性足病変の予防につながると考えられています。

ただし、足病変の予防については、神経伝導検査などで早期に診断して、血糖管理やエパルレストアットによる長期介入試験を実施した知見はそろっていません。実際に早期診断・早期介入で、どの程度の予防効果が得られるかは明らかではありません。足病変の患者さんのほぼ全例に DPN を認めることより DPN の進行が足病変の発症に関係することは推察されていますが、その証明のためには今後の詳細な検討が待たれます。DPN の評価を糖尿病患者さんに定期スクリーニングとして実施できれば DPN の早期発見につながり、足病変の発症予防などに関しても、あらたな知見・解決策を得ることができることでしょう。

DPN を早期に診断することの副次的な効果として患者さんに対する啓発があります。自覚しないうちに末梢神経系に機能異常が存在しているという事実を正確に伝えることで、患者さんは糖尿病および糖尿病性合併症が人生に及ぼす可能性を早期に認識することができます。このような認識が患者さんの療養生活に及ぼす影響についての詳細は他書に譲りますが、一定程度の意義があることは確かです。

4. 診断プロセスの全体像

診療の流れに沿って、問診から始まり、身体所見を取り、末梢神経機能検査などへと進むことが一般的な診断プロセスです。当然ながら、末梢神経機能検査などの定量的かつ客観的な検査の方が診断能に優れており、問診や身体所見はあくまでも症候学的 DPN を診断するものであり、進行した DPN を診断するためのアプローチとなります。米国糖尿病学会では、この症候学的 DPN の評価を 2 型糖尿病患者においては糖尿病の診断時から定期的に、1 型糖尿病患者においては糖尿病の診断から 5 年経過後から定期的に、それぞれ実施するように提案しています。本来であれば、症候学的 DPN ではなく電気生理学的 DPN を診断できればより良い治療や支援に繋がれると考えられますが、膨大な数の糖尿病患者に対してスクリーニング的に実施できる簡便で信頼できる検査がないこともあり、不完全な提案となっていると考えられます。

症候学的 DPN を診断するメリットは、自覚症状が DPN によるものか否かという判断の助けになることと、糖尿病性足病変のリスクが増大しているか否かがわかるということです。一方で、これらの症候の有無で DPN があるかないかを診断することはなかなか難しいということを患者さんにも理解してもらうことは大切です。

4.1 問診



患者の自覚症状（しびれ、疼痛、異常知覚、知覚鈍麻など）を確認します。これらの症状は、両側の足趾および足裏に存在することが判断の決め手であると言われています。片側のみあるいは上肢のみ

の場合は DPN 以外の疾患によるあるいはそれらの疾患の合併による症状である可能性を否定できません。

自覚症状の表現として、しびれや疼痛に加えて“足の裏に薄皮が張り付いたような違和感”、“砂利の上を裸足で歩いている感じ”も比較的頻度の高い症状であり、問診に当たっては質問項目として考慮しても良いでしょう。

なお、両側性ではないあるいは上肢優位な症状では、脊椎疾患や手根管症候群などの可能性が示唆されますが、これらの疾患は糖尿病患者さんに高頻度に認められることから、DPN ではなくとも糖尿病の病態と関係していないとまでは言い切れません。患者さんからの訴えに対しては、このことに留意し、無処置で経過観察をした場合、手指運動廃絶などの重篤な状態に陥る可能性も含めて適切に説明し、必要に応じて専門家へ精査を依頼することが求められます。

4.2 身体診察



DPN の診断に当たっては、DPN 以外の神経疾患を除外する必要があり、その点において身体診察は問診と同様に重要な位置を占めています。しかしながら、神経系疾患の診察を一定程度経験した医療者でなければ、身体診察を通して様々な神経系疾患を鑑別することは実際には難しいのが現状です。そのため、糖尿病診療の中で評価すべき身体所見は国内外を通しておおむね以下の項目となっています。

- ・アキレス腱反射の低下または消失
- ・振動覚の低下（128Hzの音叉を用いる）
- ・触覚・圧覚（モノフィラメントを使用）
- ・痛覚の低下（竹串、安全ピンを使用）

これらの評価で異常所見が得られた場合は、自覚症状がなくとも症候学的 DPN の存在が示唆されると考えます。

4.3 神経伝導検査



神経伝導検査は高額な検査機器と熟練した技術者と結果を解釈できる知識をもった医療者が必要であり、実施できる件数は限られています。現状の膨大な数の糖尿病患者全員を対象とすることはとてもできません。

神経伝導機能において、大多数の患者さんが糖尿病の発症時から何らかの異常を示すことを考慮すると、いずれは全員を検査の対象とすることが求められますが、現時点では明確な検査対象の選別基準はなく、自覚症状のある患者さんを中心に実施されています。

ただし、痛み・しびれを訴える患者さんの神経伝導機能低下が重篤であった場合あるいは軽度であった場合にそれぞれどのように対処すべきかあるいはどのように説明すべきかという知見は整っていません。多くの患者さんに対して療法薬の薬物療法を施すことに変わりはなく、このような事情もあってか、結果的に神経伝導検査はあまり積極的には実施されていません。

電気生理学的 DPN が早期診断のための基盤的な検査であることを考慮すると、今後は最低限、2 型糖尿病の診断時あるいは 1 型糖尿病の 5 年経過時に一度は神経伝導検査を実施することが求められます。標準的な筋電計で下肢の神経のみを評価するあるいは簡易的な神経伝導検査装置で腓腹神経のみを評価するだけでも、診断率の大幅な向上が見込めます。ひいては DPN の早期診断により療養に対する行動を増進することができます。

4.4 自律神経機能検査



DPN では自覚症状の多い感覚神経系の異常に関心が寄せられがちですが、実際には多くの患者さんで運動神経系および自律神経系の機能異常も同時に潜在性に進行します。運動神経系の異常は神経伝導検査で早期診断できますが、自律神経系の異常は別に評価する必要があります。

様々な自律神経機能検査が実用化されていますが、日本の医療環境で実施されているものとしては心電計を用いた R-R 間隔変動の解析があります。解析には主に 2 種類があり、24 時間心電計をもちいた R-R 間隔変動の周波数解析（≒パワースペクトル解析）と、100 心拍を記録し R-R 間隔の平均値と標準偏差より変動係数 CV_{R-R} を算出する方法があります。パワースペクトル解析は周波数の成分を高低に分けて副交感神経あるいは交感神経の活性を考察できるものですが、十分に活用されておらず解釈を標準化することは難しい状況です。 CV_{R-R} も明確な正常値は示されておらず、解釈にばらつきは生じますが、安静時の心電図で $CV_{R-R} \geq 2\%$ であればおおむね心臓自律神経機能は保たれていると考えられます。心臓自律神経障害では安静時頻脈を認めるとされますが、そのカットオフ値などは明確ではなく実臨床で診断に用いられることはあまりありません。起立性低血圧も比較的高頻度に発症する自律神経障害ですが、自覚症状がない限りシェロング試験などで評価することは稀です。しかしながら、起立性低血圧を来すまでにすでに arterial stiffness の上昇が潜在していることが示唆されており、虚血性心疾患・心不全などのリスク増加につながっていると考えられています。これらの疾患の発症予防のためには積極的にシェロング試験などで起立性低血圧ひいては心臓自律神経障害を診断し、療養行動の向上に役立てることが重要です。

心臓自律神経機能以外の自律神経機能検査は簡便に実施できないことより、糖尿病診療において広く用いられていません。結果的に、胃無力症や便秘、神経因性膀胱、勃起障害などは自律神経機能検査を省略したまま対症療法が行われます。

4.5 血液検査



DPN の特異的な指標がないことから、DPN の診断においては他の末梢神経疾患を鑑別することが前提となっています。“糖尿病性神経障害を考える会”では推奨する問診および採血項目を公表しています（下図）。すべての患者さんで症状の有無に関わらず一律にこれらすべての検査を実施

することは様々な制約があります。しかしながら、比較的容易に実施できるビタミン B1・ビタミン B12・葉酸・TSH・FT4 などは、これらの物質が病態に関与する代謝疾患あるいは内分泌疾患に特徴的な症状の有無に関わらず、一度は測定しておくことが勧められます。他のやや特殊性のある検査などを全例で実施することは現実的ではなく、実施の要否は症例ごとに判断することとなります。

糖尿病性多発神経障害と併発しうる、あるいは鑑別が困難な末梢神経疾患に推奨される問診と採血事項

腎疾患などのスクリーニング	問診：腎不全や透析の有無 採血：一般生化学 / 血算
アルコール性・ビタミン欠乏・毒物・薬物	問診： 1. アルコール摂取量 2. 職歴および有機溶剤・重金属・農薬等への暴露歴 3. 末梢神経障害を来す薬剤治療歴 採血を考慮：ビタミン B1/ ビタミン B12/ 葉酸
他疾患	問診： 1. 骨髄増殖性疾患 2. 内分泌疾患 3. 自己免疫疾患 4. 傍腫瘍性神経症候群 採血を考慮： 1. 免疫電気泳動 2. 甲状腺機能など 3. 自己抗体など

(1. より)

5. 問診のポイントと項目

5.1 問診のポイント

DPNの診断において、問診は症状を把握する上で重要なステップです。右上の図に示したのは古くから様々な研究報告などで用いられてきたミシガン神経障害スクリーニング質問票の邦訳です。この質問票にあるように焼けるような痛み、ちくちくした痛みなどの様々な痛みの他、知覚過敏あるいは知覚鈍麻を来します。この質問票にあるすべての質問が必ずしもDPNの病態によって生じる異常を反映している訳ではないこともあり、近年では、より絞り込んだ質問項目を設定することが多くなっています。

“糖尿病性神経障害を考える会”提唱の「糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準」では足趾先および足裏の「しびれ」「疼痛」「異常感覚」を尋ねることとしています。改訂トロント臨床神経障害スコア(右下図)では足の痛み、足のしびれ、足のピリピリ感といった知覚機能異常に加えて、足の脱力、下肢の運動失調などの運動機能異常も聞き取るように勧めています。

糖尿病性神経障害の自覚症状

— ミシガン神経障害スクリーニング質問票 (MNSI part1) —

1. 足の感覚が鈍い感じがしますか。
2. 足に焼けるような痛みを感じることがありますか。
3. 足が知覚過敏と感じることはありますか。
4. 足がつることがありますか。
5. 足にちくちくした痛みを感じることがありますか。
6. 足に布団が触っても痛いですか。
7. 入浴時、お湯が熱いか、冷たいか、足で感じられますか。
8. これまでに、足に深い傷ができたことがありますか。
9. これまでに、医師から糖尿病性神経障害といわれたことがありますか。
10. いつも足がだるい感じがしていますか。
11. 足の症状は、夜になると悪くなりますか。
12. 歩く時、足が痛いですか。
13. 歩く時に、足の裏の感覚はしっかりしていますか。
14. 足の皮膚が乾燥してひび割れることがありますか。
15. これまでに、足や足の指の切断手術を受けたことがありますか。

※注：4と10はカウントしない

改訂トロント臨床神経障害スコア mTCNS

【症状】

足の痛み
足のしびれ
足のピリピリ感
足の脱力
下肢の運動失調
上肢症状

【判定基準】

- 0 = 症状は認められない
1 = 症状は認められるが、特に気にならない、あるいは日常生活動作に支障はない
2 = 気になる症状は認められるが、日常生活動作に支障はない
3 = 気になる症状が認められ、かつ日常生活動作にも支障がある

手順詳細

- 1週間の平均的症状
- 左右の症状の重い方
- 下肢の運動失調は「閉眼で足を閉じて立っているか、歩行時にふらつきがないか」

佐藤譲ら, 糖尿病 56;932 ~ 937:2013 を改変

5.2 問診で確認すべき項目

感覚異常 ■ しびれや痛み、知覚過敏、知覚鈍麻などがあるか？

具体的な質問例としては、**最近、足がしびれるような感覚はないか？** **床に触れたとき、違和感や痛みはないか？**

入浴時、お湯が熱いか、冷たいか、足で感じられるか？ など

- 症状は両側の足特に足趾や足の裏に出現しているか？
- 症状の進行は緩徐であるか？

運動異常 ■ 足の脱力はあるか？

具体的な質問例としては、**つま先立を挙げられるか？ 踵で立って歩けるか？** など

- 下肢の運動失調があるか？

具体的な質問例としては、**閉眼で足を閉じて立っているか？**

歩行時にふらつきがないか？ など

日常生活への影響

- 足の脱力はあるか？
- 日常生活動作に支障をあたえる症状か？

他疾患との関連性

- アルコールの摂取量および摂取頻度は？
- 末梢神経障害の副作用のある薬剤の使用歴は？

6. 身体診察の手法と解釈

身体診察は DPN の診断において不可欠なプロセスです。ここでは、アキレス腱反射と振動覚検査の標準的な診察手法とその結果の解釈について解説します。

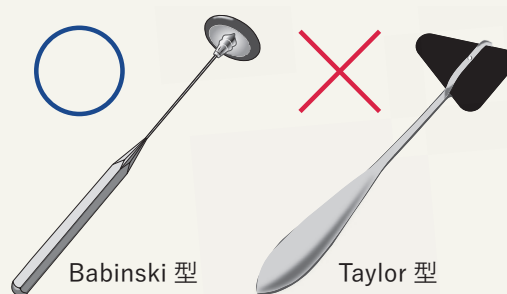
6.1 アキレス腱反射

■ 姿勢：神経所見の評価に習熟している医療者が実施する場合は臥位や座位での評価も可能ですが、確実に反射を誘発できる姿勢としては両膝で立ち壁に両手をつく姿勢が推奨されます（写真）。

■ 手順

1. 壁沿いにおかれたベッド上あるいは安定した椅子の上に両膝で立ち、両手は壁につきます。腰を入れ背筋と肘は伸ばします。
2. 打腱器を持っていない側の手で患者の足を把持し、前後に優しく動かすことで足関節の緊張が取れているかを確認します。足関節の緊張がある時は力を抜くように声をかけます。
3. 足関節の弛緩が確認出来たら、患者の足に手を添え軽く背屈しアキレス腱を軽く伸展させた状態で、アキレス腱の 10～20cm 直上から打腱器を手首のスナップを効かせて振り下ろし、アキレス腱の中央部を叩打します。
4. 打腱器で叩いたタイミングで足が動くあるいは足を動かそうとする筋緊張が足を把持した手に伝われば、“正常”と判断します。
5. 腱反射が出ない場合は、叩打する部位がずれていることがあるので、叩打部を少し上下にずらしながら何回かリズムカルに叩いてみて、反射が出ないか確認します。それでも出ない場合は増強法を実施します。
6. 増強法では、背筋と肘をびんと伸ばすよう指示したうえで、「1、2、3の合図で歯を食いしばって下さい」と声をかけ、歯を食いしばった瞬間にアキレス腱を叩きます。
7. 増強法で腱反射が確認された場合は、“低下”と判断します。なお、この際、腱を連続して叩打しかな筋収縮でも確認できれば“低下”と判断します。
8. 増強法でも腱反射が出ない場合は、“消失”と判断します。

■ 道具：太いアキレス腱を介した反射を誘発するためには、十分な強度の刺激をあたえる必要があります。日本でよく見かけるヘッドが三角のゴムのできた Taylor 型打腱器では強度不足のことがありますので、ヘッドが円形で重い Queen Square 型や Babinski 型の打腱器が推奨されます。



6.2 振動覚

時間の計測に用いるストップウォッチなども必要です。

■ 手順

1. 事前に、C128Hz 音叉に強い振動を与えて患者さんの胸骨や手背に当て、振動の伝わる感覚を体験してもらいます。この際に、「振動を感じなくなったら“はい”と言ってくださいね。」と伝え、振動する音叉を胸骨などに当て、暫く後に音叉を持たない方の手で強制的に振動を止め、速やかに“はい”と答えられるかを確認しておきます。応答が速やかでない場合はできるようになるまで何回か訓練します。また症例によっては、振動していない音叉を当てて振動の有無を尋ねることも有用です。
2. 掌に打ち付けて強く振動させた C128Hz 音叉を足関節の内踝に当て、“はい”と答えるまでの時間を計測します。計測する時間は音叉に振動を与えた瞬間から“はい”と答えるまでとします。音叉を内踝に当ててからではありません。
3. 振動を感知できる時間が 10 秒より長ければ正常で、10 秒以下であれば振動覚の低下があります。



（備考）強く振動させる際に、振動に多少の強弱が生じることに懸念を抱くかもしれませんが、器具の特性上、初めの 1 秒以内に振動強度は急速に減衰し、その後、緩徐に減衰しますので、秒単位の計測においては大きな違いは生じません。

7. 神経伝導検査の実際

7.1 検査の目的

神経伝導検査では、大径神経線維の機能を客観的に評価します。四肢の比較的体表に近い神経に電気刺激を与え、神経の電気活動の伝わる速さ（神経伝導速度、F波潜時）、大きさ（振幅）などの電気生理学的機能の評価します。

どの神経がDPNにおいて機能障害を来しやすいか

は見解が定まっていません。DPNの病態ではlength-dependent（神経長依存的）な神経変性が生じるであろうことから、主に下肢の神経（腓腹神経、脛骨神経、総腓骨神経）が評価に用いられます。

問診や身体診察で何らかの異常を示す段階のDPNは比較的進行していることが多いですが、神経伝導検査ではより早期のDPNを発見することができます。DPNの早期発見と早期治療が求められていますが、この求めに応じることのできる数少ない実用的な検査となります。

7.2 検査の概要

標準的な筋電計を用いた神経伝導検査の詳細は成書に譲り、ここでは、現在、勤めることのできる2つの方法について簡単に紹介します。

1. 神経伝導検査によるDPNの重症度分類（通称：馬場分類）

DPNの診断に当たって、標準的筋電計による神経伝導検査をどのように実施するかは統一化されていません。研究などでは“2つ以上の神経で神経伝導異常を認めた場合、DPNと診断する”という定義がなされることが多いのですが、この場合、検査する神経数・評価項目数が増えるほど、当然DPNの有病率は増加しますので混乱の元となっています。そこで、2013年に馬場正之氏が永年の成果として、腓腹神経と脛骨神経を検査することが必要かつ十分であるとして新たな重症度分類（馬場分類）³を報告しました。（次頁、上図）この分類は実際の患者さんにおける神経伝導機能異常に基づいて考案されていることに最大の強みがあります。DPNは軸索変性が主体であるという病理像がありますが、その場合は神経の電気活動の大きさ（振幅）から低下すると考えられます。しかしながら、実際には神経伝導速度の低下が先行します。そのことも踏まえて馬場分類では、まず、速度系の指標である神経伝導速度および（とくに）F波最小潜時の異常をもって重症度1度としています。続いて、軸索変性を直接的に反映する感覚神経活動電位（sensory nerve action potential：SNAP）の振幅低下をもって重症度2度とします。神経筋再支配を背景として複合筋活動電位（compound

muscle action potential；CMAP）の振幅低下は初期の段階においては顕著ではなく、CMAPの振幅低下を認めた際には、その低下の程度により重症度3度あるいは4度に分類します。馬場氏の報告では重症度2度以上で心血管イベントおよび糖尿病性足病変の発生が増えることが分かっており、重症度2度以上の患者さんにおいては別途の配慮が必要です。特に重症度3および4度では、これらの合併症の発生頻度が5年間で約40%に達するため、さらなる配慮が必要となります。

なお、図中に示したカットオフ値のうち、神経伝導速度およびF波最小潜時については標準化されてはいませんので、施設ごとに基準を設けることが慣習とされています。施設での基準がない場合は、図中に示した数値を使用することが妥当かを各施設の神経伝導検査の担当者に確認した方が良いでしょう。



8. 自律神経機能検査の実際

自律神経障害は DPN の重要な構成要素と考えられていますが、自律神経障害が感覚運動神経障害と病態を一とするのかについてすら結論は曖昧な状況です。今後、より一層の検査データを蓄積し病態解明につなげることが重要です。

さまざまな定量的自律神経機能検査が考案されていますが、自律神経系の状態を安定させること自体が難しく、高い再現性を得ることは至難の業です。結果的に事前に特段の準備や条件が必要とされず、どの医療機関でも簡単に算出できる心電図の R-R 間隔変動係数 (CV_{R-R}) が高頻度に利用されています。

8.1 CV_{R-R} の概要

■ **検査の不適応**：心房細動やペースメーカー植え込み後などの R-R 間隔が自律神経系の支配から逸脱している患者さんについては、正しい結果が得られません。期外収縮については、心電計内臓のプログラムで自動的に除去されたうえで CV_{R-R} が算出されるようになっていますが、実際に完全に除去できているかは解析結果を確認する必要があります。また、 β 遮断薬などの交感神経系に作用する薬剤を使用中の患者さんでは結果の解釈に注意が必要と考えられます。

■ **機器**：12 誘導心電図を用いて安静時および深呼吸時の 100 心拍を測定します。大多数の日本の心電計には自動的に CV_{R-R} を算出するプログラムが装備されています。

■ 手順

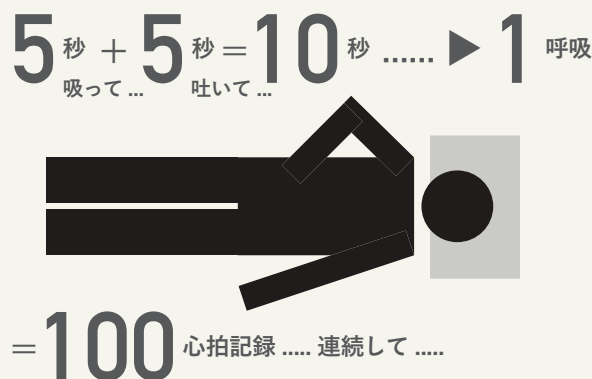
1. 5～10 分間、仰臥位で安静にします。
2. 12 誘導用の電極を装着し、安静時の 100 心拍を記録します。
3. 続けて深呼吸時の 100 心拍を測定します。5 秒かけて「吸って、吸って、吸って～」と声をかけて息を吸ってもらい、続けて 5 秒かけて「吐いて、吐いて、吐いて～」と声をかけて息を吐いてもらい、計 10 秒で 1 深呼吸とします。これを 100 心拍記録できるまで連続して繰り返します。

8.2 評価基準

■ 明確な基準はありませんが、安静時 CV_{R-R} は 2.0% 未満であればやや低下しており、1.5% 未満では明らかに低下していると考えます。

■ 深呼吸時 CV_{R-R} についてはデータが少ないのですが、概ね 3% 半ば程度が正常下限と考えられます。3% 前半であればやや低下しており、3% 未満であれば明らかに低下していると考えてよいでしょう。

■ 加齢とともに CV_{R-R} は低下するため、年齢別に基準値を設定するという考えもありますが、この加齢性変化が自律神経機能低下を反映していないとは考えにくく、病態を考える上では基本的には年齢別に基準値を設けなくてもよいでしょう。



9. 診断結果の解釈と対応

第4章でも少し述べましたが、第5～8章までの各評価方法を用いて得られた結果をどのように診断およびその後の臨床に生かすかということが重要です。

問診と身体診察で得られた結果は“糖尿病性神経障害を考える会”提唱の「糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準」の条件項目に基づく症候学的診断に利用します。先述したように症候学的DPNを診断する利点は、自覚症状がDPNによるものか否かという判断の助けになることと、糖尿病性足病変のリスクが予想できるということです。ただし、自覚症状がなくアキレス腱反射あるいは振動覚のどちらか一方にのみ異常のある患者さんは症候学的DPNとは診断されませんが、その場合でもこれらの患者さんに予後に関わるような進行したDPNがないとは言い切れません。症候学的診断はあくまでも簡易的なスクリーニング法であることを理解した上で、活用することが大切です。

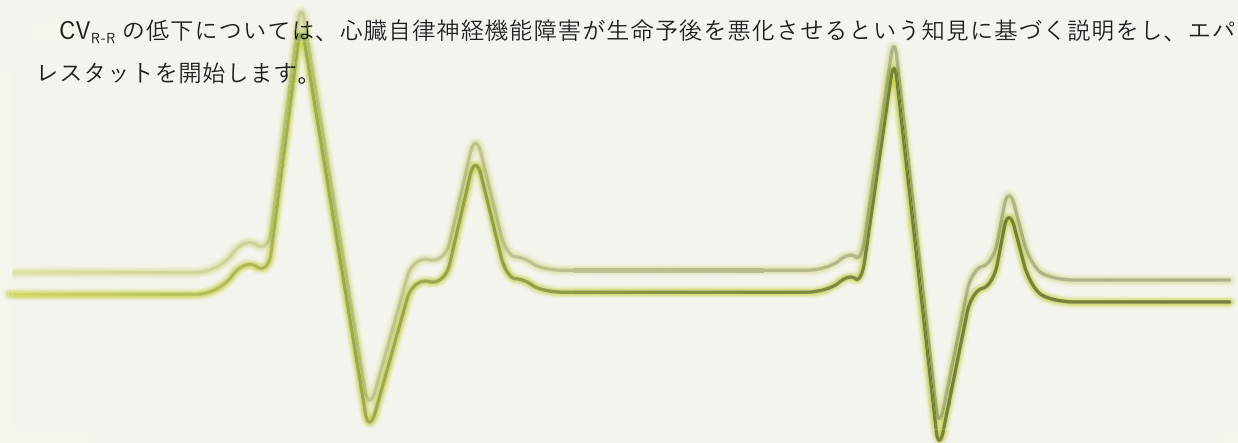
電気生理学的診断として、本マニュアルには実臨床に則した形で神経伝導検査と CV_{R-R} を紹介しています。これら2つの検査結果は、まったく別の病態を評価している可能性も残されていますので、結果を解釈する際には注意が必要です。

DPNでは感覚運動神経系（体性神経系）と自律神経系の双方が障害を受けます。それぞれが症候学的にどの段階で認知されるかという経験にもとづいて病期分類は定められています。ただ残念ながら、病理所見上ではそれぞれの神経系の障害がどのような時期にどのような様式で進むのかは十分に検討されていません。実際に、病期分類を定める際の議論においても、自律神経障害の症候が先行する症例が1割弱存在することが指摘されており、これら2つの神経系の異常がどのような関係性を持っているのかについては不明です。

こういった現状を踏まえると神経伝導異常と CV_{R-R} 低下は別個に捉えてそれぞれに解釈することが望ましいでしょう。神経伝導異常は馬場分類を用いて解釈することが最適です。重症度2度以上、すなわち腓腹神経SNAPの振幅低下を来している症例では心血管疾患・足病変のリスクが増大している可能性を説明します。3度以上ではそのリスクは一段と増えていることを説明します。DPNCheck[®]を用いる場合は、SNAP<10 μ Vあるいは神経伝導速度<46 m/sであれば、馬場分類の2度以上である可能性を考慮して、同様に上記の重大な疾患のリスクが増大していることを説明します。

治療については、病態を考慮すれば馬場分類1度以上ではエパルレスタットの投与を考慮しても良いところですが、保険診療の制約上、標準治療とは言えません。なお、自覚症状・振動覚低下・ CV_{R-R} 低下のいずれかを認めた場合には保険診療上の適応となりますので積極的に使用します。エパルレスタットの使用時は、尿は黄褐色又は赤色になること、予防医学的見地に基づく薬剤であって自覚症状の改善を過度に期待しないことなどを説明します。

CV_{R-R} の低下については、心臓自律神経機能障害が生命予後を悪化させるという知見に基づく説明をし、エパルレスタットを開始します。



10. Q & A

Q1.

DPN 以外の糖尿病性神経障害の診断についてはガイドラインなどの定まったものがありますか？

A1.

DPN 以外の糖尿病性単神経障害や糖尿病性神経根・神経叢障害はそれぞれ神経解剖学的に特徴的な異常を示すことが多いので、脳神経内科などの専門家による判断が必要です。現時点で日本糖尿病学会などでは診断ガイドラインの作成作業などは実施されていません。

Q2.

神経伝導検査により馬場分類の2度以上を診断する際に、標準的な筋電計ではカットオフ値が腓腹神経の SNAP の振幅 $<5\mu\text{V}$ であるのに対し、DPNCheck[®] では SNAP 振幅 $<10\mu\text{V}$ あるいは神経伝導速度 $<46\text{m/s}$ と異なった数字を示されているのはどうしてでしょうか？

A2.

筋電計による腓腹神経伝導検査では、感覚神経電位を外踝部で記録する逆行性測定法が一般的です。腓腹神経は外踝部で深部を走行すること、糖尿病患者は外踝部の皮下組織が厚めの方が多いことなどのために、外踝部記録では記録電極・神経間距離が長めになります。そのため、神経障害がない方でも SNAP は低めに記録されるのです。また、DPNCheck[®] では刺激電流が自動的に増大するため、手動的に電流を増加させる通常の筋電計よりも大きめの電流を流すことも一因であると考えられます。また、皮膚温に対する自動補正プログラムが影響している可能性もあります。なお、DPNCheck[®] では馬場分類で評価する2種類の神経のうち1種類しか評価できないため、本マニュアルではロジスティック回帰分析により求めたカットオフ値を示しております。そのため、有意な説明変数であった神経伝導速度のカットオフ値も示されています。

なお本マニュアルで示した基準は現時点で利用できるデータに基づいたものですので、今後、基準値が変更される可能性はあります。研究などで神経伝導検査結果を利用するには元のデータを長期間保存しておいた方がよいでしょう。

Q3.

自律神経機能検査として CV_{R-R} の詳細のみが示されていますが、シェロング試験を広く実施することによりあまり臨床的意義はないのでしょうか？

A3.

本来、心臓自律神経障害の診断には、2つ以上の検査を併用することが望ましいとされています。立ちくらみなどの自覚症状がなくても病歴の長い患者さんや50歳以上の患者さんには CV_{R-R} とともにシェロング試験も実施するとより正確な診断に繋がります。また、立ちくらみなどの自覚症状がなくても、シェロング試験陽性であれば、中等症以上の心臓自律神経障害が存在することを意味するので、重症度判定の参考にもなります。

Q4.

エパルレスタットの使用が推奨されていますが、血糖管理による DPN に対する治療効果は定まっていないのでしょうか？

A4.

第2章でも少し触れましたが、血糖管理の効果については糖尿病の病型によって違いがあるとされています。1型糖尿病においては、DPN の発症抑制効果が示されています。2型糖尿病では発症および進展の抑制については結論が保留されています。エパルレスタットは症候学的な DPN に対しての評価は定まっていますが、少なくとも神経伝導機能の悪化は抑制します。病態の進展にアプローチする治療であることが示されていることよりエパルレスタットの使用は推奨されます。今後、電気生理学的診断が普及すれば、血糖管理の有効性に関する検討が進むことでしょう。

Q5.

馬場分類で重症度2度以上を診断することで心血管疾患や糖尿病性足病変のハイリスクを検出できることですが、どのような臨床試験の結果によるものなのでしょうか？

A5.

単施設の脳神経内科への通院患者を対象とした5年間の前向き観察研究の結果に基づいています。馬場分類で重症度3、4度の進行した DPN の患者さんが占める割合が多い集団を対象としていたところに特徴があります。この試験の結果が一般化できるかの追試が必要な状況ですので、一般医家も含めた電気生理学的診断の普及が望まれています。

謝辞

本マニュアルの作成にあたり、「第一三共株式会社 2024 年度 神経障害性疼痛教育プログラム」からの助成を受けています。

編集後記 Editor's Note

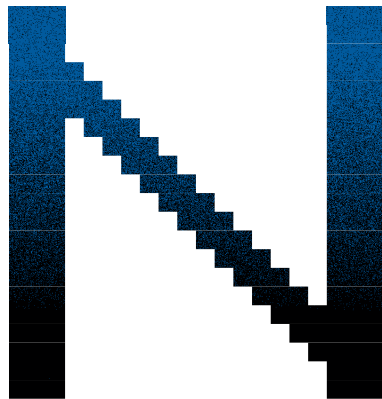
糖尿病性神経障害は糖尿病性合併症のなかでも比較的歴史の古い合併症ですが、同じく歴史の古い腎症や網膜症の診断法・治療法の目覚ましい発展と比較して周回遅れといっても過言ではない状況におかれています。このマニュアルを通読していただくことで、まずはそのような糖尿病性神経障害のおかれている状況を読者に理解していただければと願っております。その上で、ここに紹介した、今、提供できる最善の評価・診断法を読者諸氏が実践くださればと期待しております。

前糖尿病状態・耐糖能異常の時期から発症しているとされる糖尿病性神経障害を克服することはあらゆる糖尿病性合併症の中でも最も困難な道ではありますが、このマニュアルが諸賢の衆知を集める契機となることを祈念いたします。

2025 年 9 月 吉日 編集主幹 中村 二郎

参考文献

1. 糖尿病性神経障害を考える会 . Peripheral Nerve 末梢神経 . 2021 ; 32 (1) : 168-171
2. 糖尿病性神経障害を考える会 . Peripheral Nerve 末梢神経 . 2006 ; 17 (1) : 102-103
3. 馬場正之, 鈴木千恵子 . 【糖尿病性神経障害 Update】神経伝導検査による糖尿病性多発神経障害の重症度診断 . 医学のあゆみ . 2013 ; 244(2) : 146-50.



D
P
N
糖尿病性神経障害の
評価・診断マニュアル

| 発行日 | 2025年9月1日

| 発行者 | 日本糖尿病学会