

博士學位論文

糖尿病性神経障害に対する寒冷負荷による
神経生理学的検討

近畿大学医学部
神経内科学教室
西本和弘

博士學位論文

糖尿病性神経障害に対する寒冷負荷による
神経生理学的検討

平成9年11月

近畿大学医学部 神経内科学教室

(指導：高橋光雄教授)

西 本 和 弘

糖尿病性神経障害に対する寒冷負荷による神経生理学的検討

近畿大学医学部神経内科学教室

西本和弘

(指導：高橋 光雄 教授)

A neurophysiological study of diabetic neuropathy with
cold immersion

Kazuhiro Nishimoto

Department of Neurology,

Kinki University School of Medicine

(Director : Prof. Mitsuo Takahashi)

抄 録

糖尿病患者の末梢神経機能異常の早期における病態を明らかにすることを目的として、臨床的に神経障害を示す糖尿病患者 (DM+群) と示さない患者 (DM-群) および年齢を一致させた健常者について、手指寒冷負荷を用いて正中神経知覚伝導機能ならびに皮膚血流量を検索した。寒冷負荷前の測定ではDM+群では神経伝導速度、活動電位振幅ともに健常者と差がみられたのに対してDM-群では差異がみられなかった。寒冷負荷中では、DM+群の伝導速度の低下率が軽度で、またDM群何れにおいてもSAPの低下率が軽度であり、虚血抵抗性が認められた。また健常者では負荷後の反応性振幅増大が顕著にみられたが、DM群では軽度であった。さらに健常群では虚血中の血流増大すなわち寒冷誘発血管拡張反応がみられたが、DM群では欠如していた。回復過程では健常群はSAPと同様前値を大きく上回る血流増大がみられたが、DM-群ではその反応は遅れ、DM+群ではみられなかった。糖尿病では早期より末梢循環障害が存在すること、また神経障害が虚血抵抗性および虚血後の反応性増大の減弱として早期より発現していることを明らかにした。

Key Words : diabetic neuropathy, ischemic tolerance, cold immersion, cold induced
vasodilatation, excitability after cold immersion

緒 言

糖尿病性ニューロパチー (DMN) は糖尿病の三大合併症の一つであるが、報告者によってその合併率は異なり数%~90%までの開きがある¹。それは主として対象や診断基準の差異によるものであるが、ことに後者の理由の一つとして、従来の電気生理学的検査では早期糖尿病性神経障害の状態を十分に評価し難い面があることが考えられる²。一方、神経症状を呈さない糖尿病性末梢神経障害発症前の糖尿病患者でも、既に病理学的には有髄神経線維密度は正常対象者に比べ減少傾向を示していることが指摘されている³。さらに DMN の病態には末梢血流動態の影響が深く関与していると考えられる⁴。そこで糖尿病患者を臨床的な神経障害の有無で区別して、寒冷負荷による虚血状態を作り末梢神経伝導機能ならびに皮膚血流量を測定し、従来の電気生理学的検査ではとらえることの出来なかった糖尿病性末梢神経障害の早期における病態を究明した。

対象と方法

1. 末梢神経伝導機能の測定および寒冷負荷方法

24~26℃に室温を保った部屋で、被検者に坐位をとらせた。末梢感覚神経伝導機能検査は左正中神経で行い、第2指近位指節間にリング状刺激電極を装着し、刺激点より15cm近位の手関節部正中神経幹上に双極性に記録電極を、また3cm近位に基準電極を置いた。3.5Hzの頻度で刺激し10回加算により各波形を導出した。筋電計は日本電気三栄社製 Synax 1100を使用した。各波形より感覚神経伝導速度 (sensory nerve conduction velocity ; SCV)、感覚神経活動電位振幅 (sensory action potentials ; SAP) を測定した。SCVは、陰性波の立ち上がり点から求めた最大伝導速度とした。またSAPは陰陽頂点間の最大振幅とした。次に上記の電極、下記皮膚血流用のセンサーを装着したまま、前腕部をビニール袋で覆い、十分量の氷を加え0℃とした冷水中に10分間、手首まで浸水させ、負荷直後より1分間隔で末梢神経伝導速度を測定した。10分後負荷を解除し、室温にて20分間安静をとらせた。また赤外線放射温度計を用い、回復過程の皮膚温を母指球で測定した。

負荷中および回復過程で得られたSCV、SAPを、前値を100%とした時のrelative velocity (%), relative amplitude (%)としてそれぞれ表した。なおrelative velocity (%)は負荷10分値を、relative amplitude (%)は回復過程でのSAPの最大値を用いた。

2. 皮膚血流の測定方法

第3指指尖部にドプラー皮膚血流計のセンサーを装着し、バイオメディカルサイエンス社製半導体レーザー式皮膚血流計LBF-IIIを用いドプラー法により皮膚血流量を測定した。皮膚血流量は末梢神経伝導速度測定時のドプラー皮膚血流計が示した値を皮膚血流量とした。神経伝導速度と同様に1分間隔で測定した。また負荷中5分、10分、負荷解除後20分値を前値に対する百分率で示し、それぞれ低下率、回復率とした。

3. 対象

糖尿病患者群は明らかな閉塞性動脈硬化症の所見のない男性患者15名を対象とし、臨床的な末梢神経障害の有無により以下の2群に分けた。末梢神経障害を有する群は、原則として両下肢末梢優位の知覚障

害を有し、さらにアキレス腱反射の減弱、下肢振動覚の低下のいずれかを有するものとした。今回の検討症例の中に明らかな運動麻痺や自律神経症状を示す症例はなかった。DM-群；末梢神経障害のないインスリン非依存性糖尿病患者7名（年齢 57.4 ± 7.4 歳）、DM+群；末梢神経障害を有するインスリン非依存性糖尿病患者8名（年齢 58.2 ± 11.6 歳）。DM-群は糖尿病罹病期間 4.7 ± 1.1 年で、HbA1c $5.9 \pm 0.2\%$ 、DM+群は糖尿病罹病期間 10.8 ± 2.2 年で、HbA1c $6.1 \pm 0.2\%$ であった。尚、対象とした糖尿病患者は糖尿病治療薬以外の薬剤を服用していないものに限定した。そして、何等既往歴がなく血圧等理学的所見に異常を認めない健常者10名（年齢 53.8 ± 11.8 歳）を対照群とした。

成 績

1. 実際の記録例

寒冷負荷による健常者（40歳，男性）の神経活動電位の波形の変化を示す（図1）。寒冷負荷により潜時は延長し、また顕著な持続時間の延長とそれに伴う振幅の低下がみられた。また負荷後の回復過程では、これとは逆に潜時および持続時間の短縮と活動電位の増大が認められた。これらの変化は対象群すべてにおいて共通に認められる変化であった。

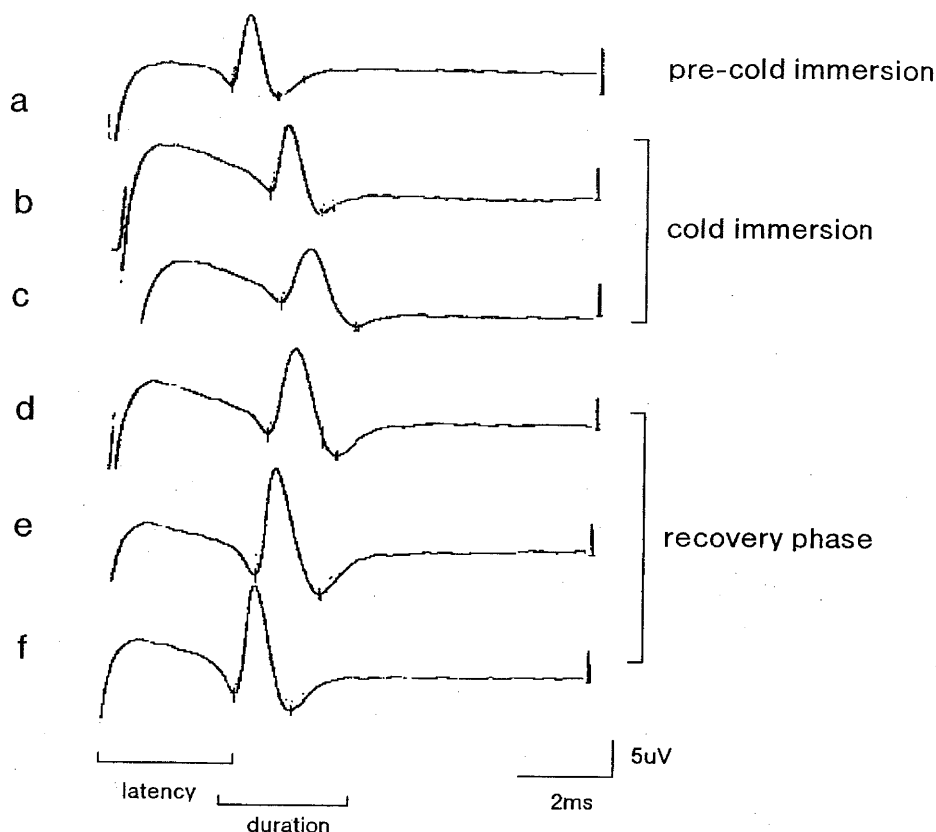


図1 実際の記録例（健常者，40才，男性）

a：負荷前 b：負荷5分 c：負荷10分 d：負荷解除後10分 e：負荷解除後15分
f：負荷解除後20分の波形を示す。

latency：潜時。刺激から神経活動電位の初期陽性頂点までの時間。

duration：持続時間。基線からの最初のずれから基線に戻るまでの時間。

2. 寒冷負荷前の知覚神経伝導機能

対象とした3群の正中神経感覚伝導速度と活動電位振幅の寒冷負荷前の結果を示す(表1)。SCVでは健常群とDM-群では有意な差はみられなかったが、DM+群では有意に低下を示した。SAPでも同様にDM-群は健常群と有意差はみられなかった。しかし、DM+群では有意に低下を示した。

表1 寒冷負荷前のSCVとSAP

	SCV (mean±SD) m/s	SAP (mean±SD) uV
Group DM + (N=8)	** 42.2±5.2	** 8.1±5.3
Group DM - (N=7)	50.4±3.1	15.3±5.3
Control (N=10)	51.3±5.3	19.4±7.8

** vs Control p<0.01

3. 寒冷負荷によるSCV, SAPの変動

寒冷負荷を開始すると、SCVは低下し、負荷解除により緩やかに前値に復するという推移が3群においてみられた(図2)。前値に対する負荷中のSCV低下率は健常群とDM-群では差がなかったが、DM+群ではその低下率が有意に軽度であった。しかし、負荷後20分のSCV回復率には3群間において差は認めなかった(表2)。またSAPは負荷によって低下するが(図2)、その低下率はDM群いずれも健常群に比べて有意に軽度であった。次に回復過程では、健常群では前値を大きく上回る現象がみられたのに対し、糖尿病群ではDM-群、DM+群ともにこの反応が軽度であった(表2)。

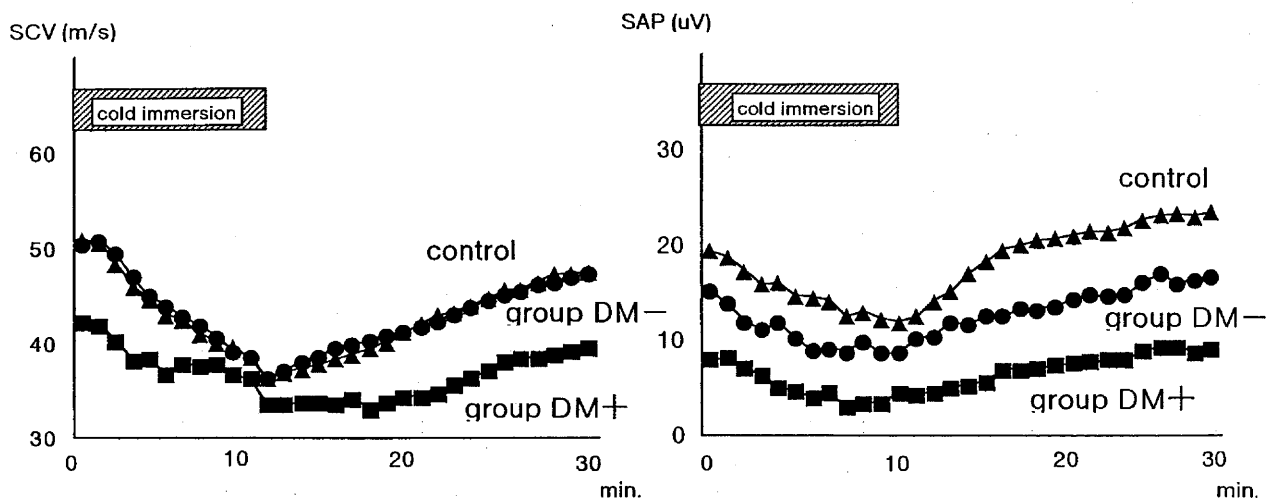


図2 寒冷負荷によるSCV, SAPの推移

負荷前より1分間隔で測定した(横軸)SCV, SAPの各群の実測値の平均値(縦軸)を示す

表2 寒冷負荷および回復過程におけるSCV, SAPの低下率と増加率

cold immersion		
	relative velocity (%)	relative amplitude (%)
control	76.6±6.3	49.3±13.4
group DM (-)	76.6±9.7	* 60.6±13.2
group DM (+)	* 83.0±2.7	* 59.8±14.1
recovery phase		
	relative velocity (%)	relative amplitude (%)
control	92.4±2.6	130.2±9.1
group DM (-)	93.6±5.7	** 112.3±7.8
group DM (+)	93.5±4.1	* 113.9±15.4 (mean±SD)

vs control ** p<0.01 * p<0.05

cold immersion : 寒冷負荷10分におけるSCV, SAPの前値に対する低下率。
 recovery phase : 負荷解除後20分のSCVの前値に対する回復率, 負荷解除後のSAPの前値に対する増加率をそれぞれ示す。

4. 皮膚温と末梢神経伝導機能の関連

皮膚温の影響を補正する目的で健常群, 糖尿病群で皮膚温とSCVについて検討した。健常群, 糖尿病群ともに同様の正の相関がみられた。同様に温度に対する振幅の増加を検討したが, 両群ともに両者に相関は見られなかった (図3)。

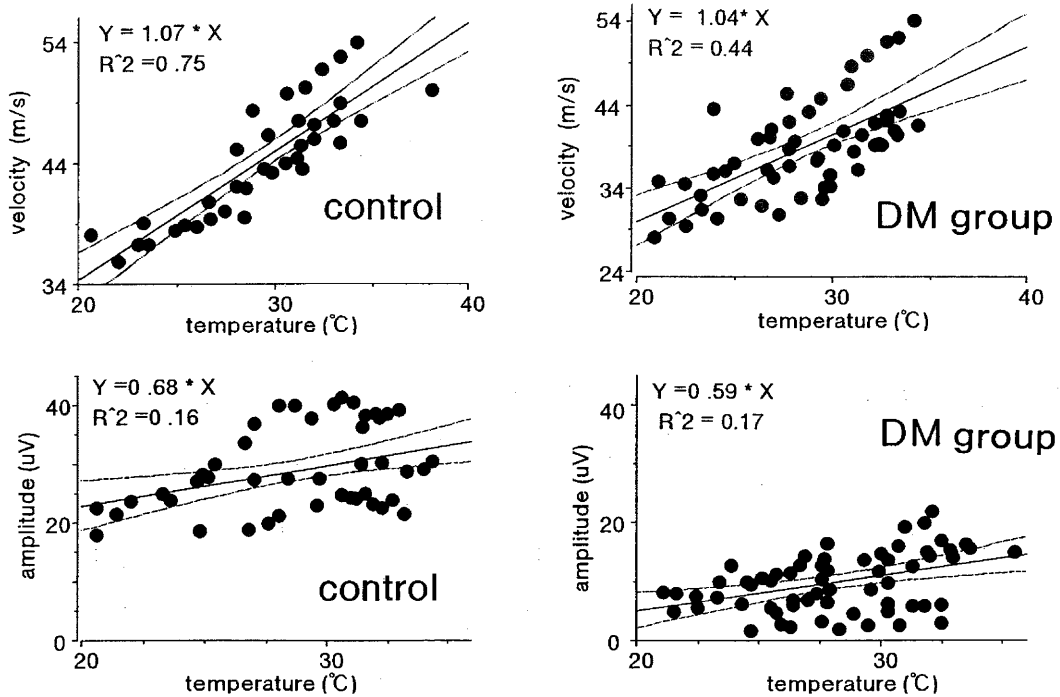


図3 寒冷負荷回復過程における皮膚温とSCV, SAPの関連
 SCVでは健常群, DM群ともに皮膚温に相関がみられた

5. 皮膚血流量について

皮膚血流量の経過を図4に示した。前値はSCV, SAPと同様に健常群 ($78.0 \pm 12.4 \text{ ml/min/100g}$) とDM-群 ($77.8 \pm 14.3 \text{ ml/min/100g}$) とでは差はみられなかったが, DM+群 ($35.6 \pm 9.6 \text{ ml/min/100g}$, $p < 0.01$) では低下していた。寒冷負荷による前値に対する低下率をみると負荷後5分で健常群 ($14.0 \pm 2.2 \text{ ml/min/100g}$), DM-群 ($15.5 \pm 11.4 \text{ ml/min/100g}$), DM+群 ($20.0 \pm 20.5 \text{ ml/min/100g}$) とともに皮膚血流量は, 寒冷負荷により抑制されるが, その後10分で健常群では負荷中にも血流量の増加がみられた ($30.9 \pm 21.7 \text{ ml/min/100g}$)。この反応は糖尿病群 (DM-群; $14.8 \pm 4.3 \text{ ml/min/100g}$, $p < 0.01$, DM+群; $21.5 \pm 20.8 \text{ ml/min/100g}$, $p < 0.05$) では欠如していた。健常群では, その後さらに回復過程では健常群で前値を大きく増大する傾向がみられたのに対し, DM-群ではやや低値を示し, 特にDM+群では負荷後の血流量の増大はほとんどみられなかった。この皮膚血流量の変化を前値に対する百分率で示した (表3)。

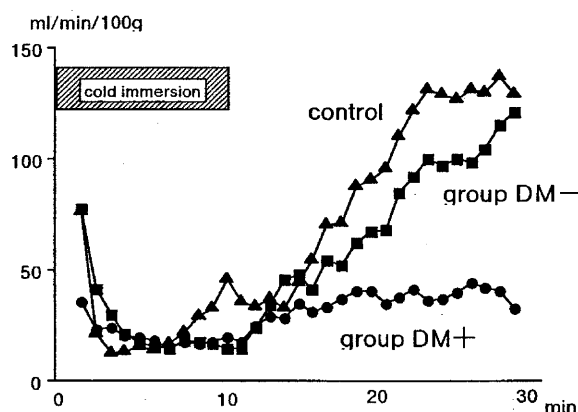


図4 寒冷負荷における皮膚血流量の推移
負荷前より1分間隔で測定した (横軸) 皮膚血流量の各群の実測値の平均値 (縦軸) を示す

表3 寒冷負荷による皮膚血流量の変化率

	cold immersion		recovery phase
	5min.	10min.	20min.
control	55.1±20.9	81.6±10.9	187.3±58.3
group DM (-)	42.8±34.3	* 47.7±29.4	* 135.8±27.0
group DM (+)	** 15.6±3.2	** 19.0±13.8	** 113.1±70.3

(mean±SD)

vs control ** $p < 0.01$ * $p < 0.05$

† $p < 0.01$

cold immersion: 寒冷負荷中5分, 10分の時点における皮膚血流量の前値に対する低下率。
recovery phase: 負荷解除後の皮膚血流量の前値に対する増加率を示す。健常群負荷中5分, 10分値の有意差を†で示す。

考 察

今回の検討の結果をまとめると、

①寒冷負荷前の SCV, SAP は DM+群でのみ有意な低下を示した。

②寒冷負荷中の SCV の低下率は、健常群と DM-群で差はなかったが、DM+群で有意にその低下率は軽度であった。負荷後では健常群、DM 群ともに SCV は皮膚温と正の相関で回復を示した。

③寒冷負荷中の SAP では DM いずれの群でも低下率が健常群に比べ軽度であった。さらに負荷解除後の回復過程では健常群でみられた著明な振幅の増大化が DM 群において軽度であった。

④皮膚血流量は DM-群は負荷前では健常群と差はなかったが、健常群でみられた負荷中の血流量の増大はみられず、また解除後20分の回復率も低かった。DM+群では負荷前の皮膚血流量は有意に低下していたが、寒冷負荷による変動が軽微であった。

に要約することができる。

まず、今回検討対象とした糖尿病性神経障害は Thomas の分類における対称性感覚性ニューロパチーで、糖尿病性神経障害の臨床研究を行なう場合は原則としてこの病型を用いるのが望ましいとされている⁵。また、自律神経機能には性差が存在する事が知られていることから⁶、男女差の影響を除くため、今回は男性のみの検討とした。また、運動神経伝導速度の検査は支配筋を介した電位であるため、その影響を少なくし、より直接的に神経機能を検討する目的で感覚神経伝導速度で検討した。

末梢神経伝導機能においては、伝導速度は髄鞘を、振幅は軸索機能をより鋭敏に反映しているといわれている²。この末梢神経伝導速度に影響する因子として皮膚温が知られており、健常者においては正の相関があるとされる。De Jesus ら⁷は皮膚温と NCV よりも皮膚温と NCV の対数により正の相関があると報告している。糖尿病では冷却後の皮膚温の回復が悪いことはすでに知られており、そのため（図には示していないが）皮膚温と SCV の対数の相関を比較してみたが、3群間において差はなく、負荷解除後の SCV は3群ともに温度依存性に回復するものと考えられた。しかし、皮膚温と SAP には正常群、糖尿病群何れにおいても相関を認めなかった。これは皮膚温以外の因子による変動も関与している可能性を示唆する結果であった。

また負荷中の SAP の振幅低下率が DM 群何れにおいても軽度であり、また回復過程での振幅の増大率が DM 群で健常群に比べ有意に低下していたという特徴がみられた。この負荷中の振幅低下率が軽度であり、また負荷中の SCV の低下率も DM+群において軽度であったことは、1959年以來、Steiness⁸、Seneviratne と Peiris⁹、Horowitz と Ginsberg-Fellner¹⁰など多くの報告が示すように糖尿病における虚血抵抗性を示す結果と思われた。この虚血抵抗性の機序は明らかではないが、Seneviratne ら^{9, 11}は、正常では虚血により細胞内 K イオンが流出しランビエ絞輪の周辺に蓄積する。虚血を開放すると K イオンの再吸収の過程で過興奮がおこる。糖尿病ではこの K イオンのランビエ絞輪周辺への蓄積がおこりにくく、そのため過興奮や伝導ブロックがおこりにくいと説明している。また Low らは糖尿病ラットの尾神経で虚血時のエネルギー効率が高まっていることを指摘しており¹²、慢性的虚血状態が糖尿病における虚血抵抗性に影響している可能性を考えている。今回の SAP の虚血抵抗性の機序がこれらの説で説明できるかはまだ議論はあるが、糖尿病性末梢神経障害の早期ですでに出現する¹³ことは、糖尿病性末梢神経

障害の診断上でも重要な現象であると考えられる。

次に寒冷負荷後の回復過程で見出された正常例での寒冷負荷後の振幅が負荷前に比べて高値になる現象は、高橋らが正中神経の二重刺激による興奮回復機能法を用いて糖尿病神経障害の虚血負荷反応をマンシェット加圧法にて検討し、負荷後のSAPの過興奮を報告した¹⁴のと同様の現象をみているものと考えられた。このSAPの過興奮の生理機序に関しては不明ではあるが、末梢神経を電氣的に過剰刺激すると刺激後反応性に血管拡張を起こす事実が知られている¹⁵。これはC線維が極度に刺激された際に、軸索反射によってその遠位末端から substance P 等の物質が放出されて血管拡張を引き起こすためと考えられている¹⁶。今回の検討結果は、寒冷の過剰刺激でも同様の刺激後反応性血管拡張が生じ、皮膚血流の増加の結果として神経振幅の増大が生じている可能性も示唆された。つまり糖尿病群においての負荷後の振幅増大率が軽度であったのは、この刺激後の反応性血管拡張が軽微なため皮膚血流の増加がおこらなかったためと推測することもできる。

一般に指尖部には交感神経性の収縮性線維のみが分布するといわれ、局所（特に手指、足指）の冷却でおこる皮膚血管反応は寒冷誘発血管拡張反応（cold induced vasodilatation ; CIVD）と呼ばれる現象を呈する^{17, 18}。これは局所を冷水につけると、その指の温度は血流量とともに急速に下降するが、数分後には皮膚温は急激に上昇し、しばらく高値を保った後やがて再び下降する。そして寒冷暴露中この現象が繰り返される。この現象のメカニズムは完全に解明されていないが、交感神経の遮断では抑制されず、脊髄神経の切断で抑制されることから知覚神経線維の軸索反射であるとされている¹⁹。今回の検討結果では、寒冷負荷による皮膚血流の抑制は健常群、DM-群で差はなかったが、DM-群では健常群にみられたCIVDが欠如していた。このことは糖尿病では初期の段階から軸索機能（特にC線維）の潜在的な障害が存在することが考えられる。一方、末梢神経障害を有する糖尿病患者での皮膚血流量の低下はすでに指摘されており、^{99m}Tc-Microsphere Albuminを用いた末梢血流分布の検討では糖尿病患者では交感神経異常によると思われるshunt血流量の増加とsteal phenomenonによる有効血流量の低下²⁰が推測されている。今回の検討でもDM+群では負荷前より有意な血流量の低下を認め、また負荷による抑制も負荷後の増大も軽度であった。またFlynnら²¹は、末梢神経障害を有する糖尿病患者での皮膚血流量の測定で正常に比べAV shuntを通る血流が有意に増加しているが、毛細血管の閉塞はみられないと報告している。これらのことより糖尿病早期の段階から末梢循環の機能的異常が存在することが示唆された。

糖尿病性神経障害の発症機序に関してはまだ不明な点が多い。現在は代謝説・血流説がお互いに密接に関与して神経障害を発症させるとする考え方が支配的であるが、Lowら²²はその発症機序を次のように説明している。高血糖が毛細血管にダメージを与え、虚血を引き起こす。そのことがさらに毛細血管異常を増悪させ虚血も増悪させる。このことを基本として軸索流の障害やNa⁺/K⁺-ATPase活性の低下がおこり神経障害をおこす。今回の結果では、糖尿病の早期からCIVDの消失がみられた。これはLowらの仮説が示すとおり、毛細血管の機能異常を反映していると考えられる。つまり糖尿病初期における変化は毛細血管の機能異常であり、おそらくCIVD欠如により最も鋭敏に反映される。また糖尿病初期における神経障害は虚血抵抗性および反応性増大の減弱として発現し、寒冷負荷による神経活動電

位の振幅の変化率の減少として反映された。今回の結果は Low らの指摘の通り、糖尿病における虚血抵抗性には慢性的虚血が影響している可能性が示唆され、糖尿病性末梢神経障害の発病機序には末梢循環障害が深く関与していると考えられた。

謝 辞

この研究を直接ご指導いただいた近畿大学神経内科高橋光雄教授，中村雄作講師，また種々の御助言をいただいた木原幹洋講師，研究にご協力いただいた近畿大学神経内科医局員の先生方に深謝いたします。

文 献

1. 高橋光雄, 南口利美 (1990) 糖尿病性末梢神経障害 (1), 臨床脳波 7 : 472-476
2. Jasper RD (1987) Electrophysiologic testing in diabetic neuropathy, In : Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, Winegrad AI, Porte D (eds) : Diabetic Neuropathy, Philadelphia, W. B. Saunders, pp162-176
3. Dyck PJ, Sherman WR, Hallcher LM (1980) Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. *Ann Neurol* 8 : 590-598
4. Low PA, Fracp MD (1987) Recent advances in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 10 : 121-128
5. Peripheral Nerve Society (1995) Diabetic Polyneuropathy in Controlled Clinical Trials ; Consensus Report of the Peripheral Nerve Society, *Ann Neurol* 38 : 478-482
6. Low PA (1993) The effect of aging on the autonomic nervous system, *Clinical Autonomic Disorders*, Philadelphia, Little Brown, pp685-700
7. De Jesus PV, Hausmanowa-Petrusewics I, Barchi RL (1973) The effect of cold on nerve conduction of human slow and fast nerve fibers. *Neurology* 23 : 1182-1189
8. Steiness I (1959) Vibratory perception in diabetes during arrested blood flow to the limb. *Acta Med Scand* 163 : 195-205
9. Seneviratne KN, Peiris OA (1968) The effect of ischemia on the excitability of human sensory nerve. *J Neurosurg Psychiat* 31 : 338-353
10. Horowitz HS, Ginsberg-Fellner F (1974) Ischemia and sensory nerve conduction in diabetes mellitus. *Neurology* 29 : 695-704
11. Seneviratne KN, Senanayake N, Nimalasuria A (1973) Postischemic paresthesia in diabetes mellitus. *J Neurosurg Psychiat* 36 : 288-295
12. Low PA, Ward K, Schmelzer JD, Brimijoin S (1985) : Ischemic conduction failure and energy metabolism in experimental diabetic neuropathy. *Am J Physiol* 248 : E 457-462
13. Jakobsen J (1974) Early peripheral nerve abnormalities in diabetes. An animal model *Horm Metab Res* 9 (Suppl) : 30-38
14. Takahashi M, Nozaki S, Nakamura Y, Imaoka H, Kono N, Tarui S (1988) Resistance of the peripheral nerve to ischemia in diabetic patients - an electrophysiological study. *Diabetes Research Clin Practice* 4 : 191-196
15. Kihara M, Nickander KK, Low PA (1991) The effect of aging on endoneurial blood flow, hyperemic response and oxygen free radicals in rat sciatic nerve. *Brain Res* 562 : 1-5
16. 小西史朗 (1983) ペプチド性神経伝達物質 : Substance P およびオピオイド・ペプチド. *医学の歩み* 127 : 556-565
17. Lewis T (1930) Observation upon the reactions of the vessels of the human skin to cold.

Heart 15 : 177-208

18. 木原幹洋, 佐橋功, 高橋昭, 小川徳雄 (1983) 足部冷却後の局所皮膚温変化の定量的研究. 愛知医誌11 : 65-70
19. Kihara M, Low PA (1995) Impaired vasoreactivity to nitric oxide and endothelin vasoreactivity in experimental diabetic neuropathy. *Exp Neurol* 132 : 180-185
20. 島田孝夫, 清水光行, 斎藤宣彦, 阿部正和, 川上憲司 (1982) 糖尿病性自律神経障害による末梢循環調節機能不全にかんする研究. 糖尿病 25 : 321
21. Flynn MD, Edmonds ME, Tooke JE, Watkins P (1988) Direct measurement of capillary blood flow in the diabetic neuropathic foot. *Diabetologia* 9 : 652-656
22. Low PA, Tuck RR, Takeuchi M (1987) Nerve microenvironment in diabetic neuropathy, In : Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, Winegrad AI, Porte D (eds) : *Diabetic Neuropathy*, Philadelphia, WB Saunders pp266-278