東邦大学医学部東邦会
第34回卒業生医学講演会
平成22年5月16日

得手勝手

額田　均（昭和47年卒）

昭和47年4月-昭和53年8月	北里大学
昭和53年9月-昭和56年12月	オタゴ大学
昭和57年1月-昭和59年6月	メイヨークリニック
昭和59年7月-平成16年6月	オタゴ大学
平成16年7月-	(財)額田医学生物学研究所

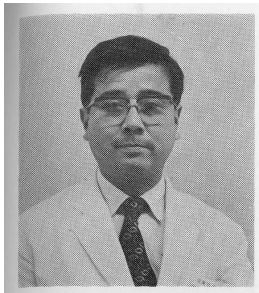
専門：内科、神経内科
研究：末梢神経疾患(糖尿病、虚血・再潅流傷害)

北里大学病院　1973年(昭和47年)

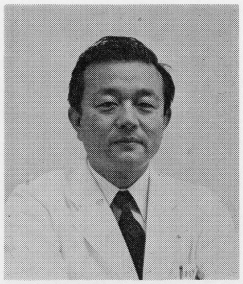
北里大学
KITASATO UNIVERSITY

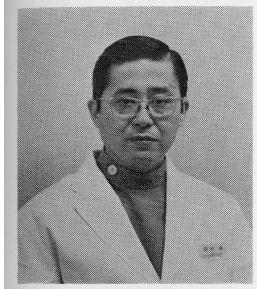
北里大学医学部内科　1973年(昭和48年)年5月

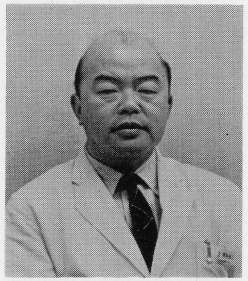
北里大学
KITASATO UNIVERSITY


教授　設楽　哲也

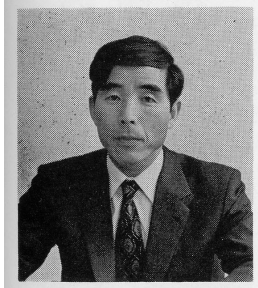
教授　林　正雄

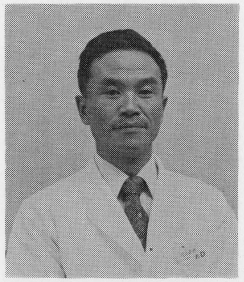

教授　石川　哲


教授　田中　亮

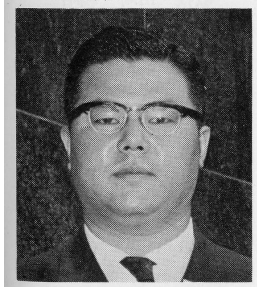

教授　橋本　省三

教授　原　俊夫


教　　授　朝長　文弥
薬剤部長


教授　川上　正也

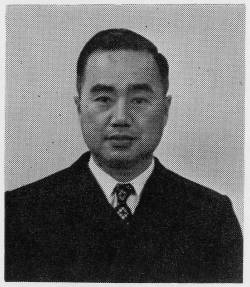
教授　斉藤　正行


教授　佐藤　登志郎
（海外留学中）

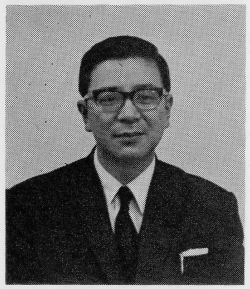
看護部長　大森　文子

教授　古谷　国四郎

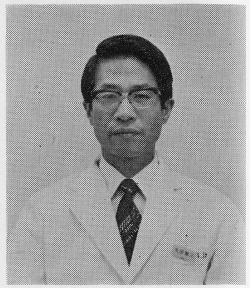
教授　石原　昭


教授　阿曽　弘一

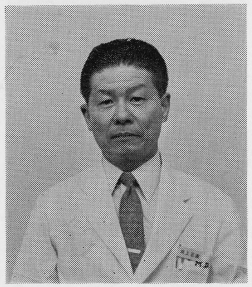
教授　船尾　忠孝

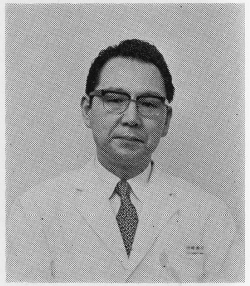

教授　木川田　隆一

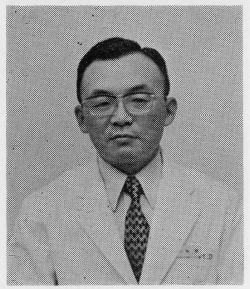
教授　岡部　治弥

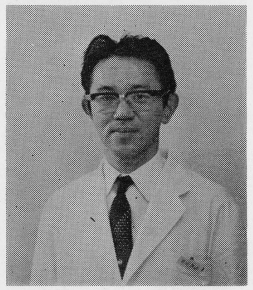

教授　矢田　賢三

教授　長内　国臣


教授　坂上　正道


教授　田崎　義昭


教授　山柴　健


教授　西山　茂夫

教授　山本　真

北里大学
KITASATO UNIVERSITY

Neurology Department, Dunedin Hospital, 1979

UNIVERSITY of OTAGO
Te Whare Wānanga o Otāgo
NEW ZEALAND

Neurology Ward, Dunedin Hospital, 1979

UNIVERSITY of OTAGO
Te Whare Wānanga o Otāgo
NEW ZEALAND

Dept. Medicine, University of Otago, Dunedin, 1980

UNIVERSITY of OTAGO
Te Whare Wānanga o Otāgo
NEW ZEALAND

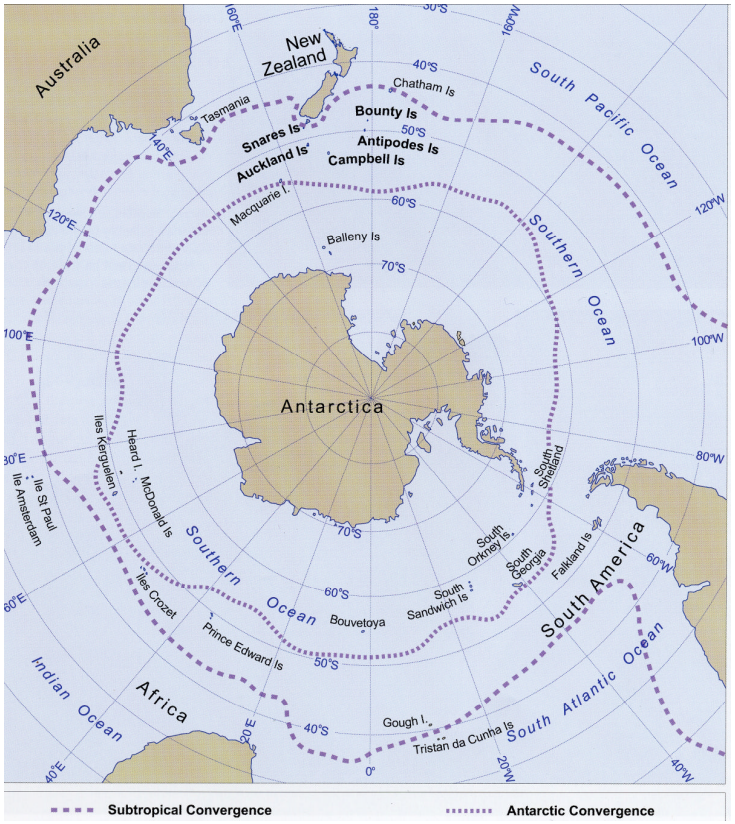
X ICEMGCN October15-19, 1995 Kyoto, Japan

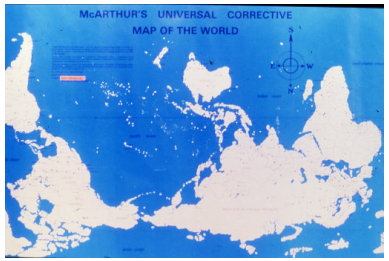
Mayo Clinic, 1982

MAYO CLINIC

Mayo Neurology, Dyck Lab. Alumni, May, 2006

NEW ZEALAND
Cape Reinga
Whangarei
Hauraki Gulf
AUCKLAND
Thames
Bay of Plenty
Hamilton
Tauranga
East Cape
Rotorua
Taupo
Gisborne
Lake Taupo
New Plymouth
Mt Ruapehu 2797
Napier
Hawke Bay
TASMAN SEA
Mt Taranaki 2518
Hastings
Cape Kidnappers
Wanganui
Palmerston North
Farewell Spit
Masterton
Cook Strait
Nelson
Blenheim
WELLINGTON
Westport
Cape Palliser
Greymouth
Kaikoura
Hokitika
CHRISTCHURCH
Fox Glacier
Mt Cook 3754
Banks Peninsula
Mt Aspiring 3027
Timaru
Milford Sd
Queenstown
Lake Wakatipu
Oamaru
Alexandra
Lake Te Anau
Dusky Sd
Lake Manapouri
Otago Peninsula
DUNEDIN
SOUTH PACIFIC OCEAN
Puysegur Point
Invercargill
Foveaux Strait
Stewart Island


Australia
New Zealand
Tasmania
Chatham Is
Bounty Is
Snares Is
Antipodes Is
Auckland Is
Campbell Is
Macquarie I.
Balleny Is
South Pacific Ocean
Southern Ocean
Antarctica
Iles Kerguelen
Heard I.
McDonald Is
Ile St Paul
Ile Amsterdam
South Shetland
South Orkney Is.
South Georgia
Falkland Is
South America
Iles Crozet
Bouvetoya
South Sandwich Is
Prince Edward Is
Indian Ocean
Africa
Gough I.
Tristan da Cunha Is
South Atlantic Ocean
Subtropical Convergence
Antarctic Convergence


McARTHUR'S UNIVERSAL CORRECTIVE
MAP OF THE WORLD

Alexander McMillan Turf
TOWER BLOCK
TEACHING WING

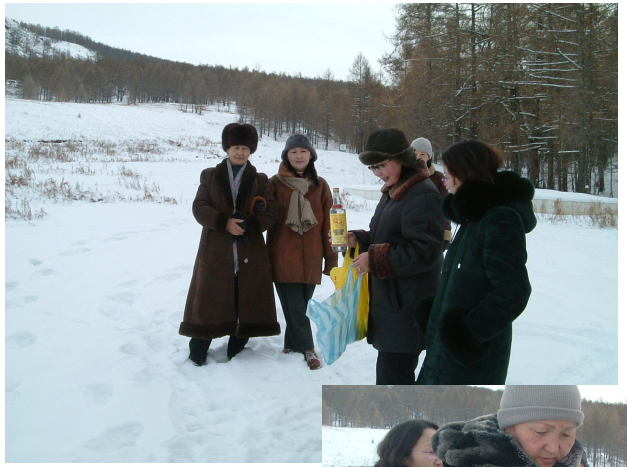
オタゴ大学

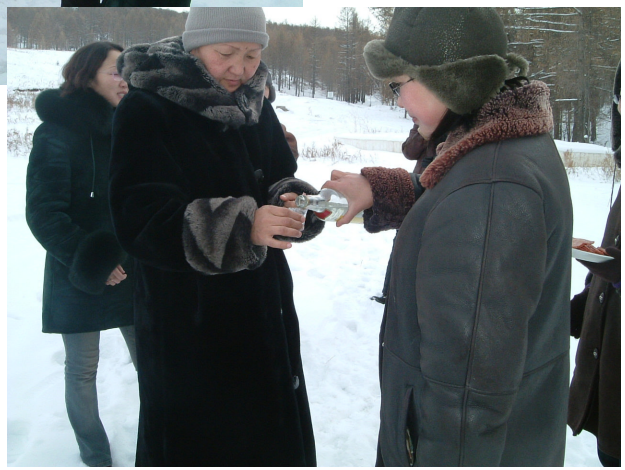
ダニーディン病院

COUNTRY WIDE
LION BEER
LION BEER
umbro
SHORELINE

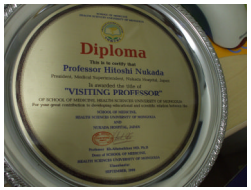
Mongolia
June, 2002

Dec 2003, Mongolia





Dec 2003,
Mongolia



Sept 2006, Mongolia

末梢神経研究の流れ:90年代前半まで

- 寒冷による末梢神経障害
  - Nukada H, Pollock M, Allpress S: Experimental cold injury to peripheral nerve. Brain 104:779-811, 1981
- 虚血性末梢神経障害モデルの確立
  - Nukada H, Dyck PJ: Microsphere embolization of nerve capillaries and fiber degeneration. Am J Pathol 115:275-287, 1984
- 糖尿病性末梢神経の虚血に対する脆弱性
  - Nukada H: Increased susceptibility to ischemic damage in streptozocin-diabetic nerve. Diabetes 35:1058-1061, 1986
  - Nukada H: Mild ischemia causes severe pathological changes in experimental diabetic nerve. Muscle Nerve 15:1116-1122, 1992
  - Nukada H: The susceptibility of rat diabetic nerve to ischemia: increased or decreased? J Neurol Sci 119:162-168, 1993
- 末梢神経再潅流傷害モデルの確立
  - Nukada H, McMorran PD: Perivascular demyelination and intramyelinic oedema in reperfusion nerve injury. J Anat 185:259-266, 1994

末梢神経研究の流れ:90年代後半から

- 末梢動脈閉塞症の末梢神経障害病理学的変化
  - Nukada H, van Rij AM, Packer SG, McMorran PD: Pathology of acute and chronic ischaemic neuropathy in atherosclerotic peripheral vascular disease. Bain 119:1449-1460, 1996
- 末梢神経再潅流傷害の病態病理
  - Nukada H, Anderson GM, McMorran PD: Reperfusion nerve injury: pathology due to reflow and prolonged ischemia. J Peripheral Nerv Syst 2:60-69, 1997
  - Nukada H, McMorran PD, Shimizu J. Acute inflammatory demyelination in reperfusion nerve injury. Ann Neurol 47:71-79, 2000
- 糖尿病性末梢神経の再潅流傷害に対する脆弱性
  - Nukada H, Lynch CDP, McMorran PD. Aggravated reperfusion injury in STZ-diabetic nerve. J Peripheral Nerv Syst 7:37-43, 2002
  - Baba M, Nukada H, McMorran D, Takahashi K, Wada R, Yagihashi S: Prolonged ischemic conduction failure after reperfusion in diabetic nerve. Muscle Nerve 2006;33;350-5

糖尿病の慢性合併症

- 糖尿病に特有な合併症(細小血管障害)
  - 網膜症
  - 腎症
  - **末梢神経障害**

  三大合併症

- 糖尿病で起こりやすいもの
  - 動脈硬化：脳血管障害
    虚血性心疾患
    末梢動脈疾患

    大血管障害
  - 白内障
  - 易感染症

糖尿病性末梢神経障害の分類

- 多発性末梢神経障害 polyneuropathy
  - 遠位対称性感覚･運動障害、自律神経障害
- 単性末梢神経障害 mononeuropathy
  - 脳神経麻痺(動眼神経、外転神経など）
  - 手根管症候群(正中神経)
- その他

糖尿病性末梢神経障害：成因

持続する高血糖 (糖尿病罹患期間、HbA1c)

↓

厳格な血糖コントロールの維持により末梢神経障害の発症・進展を抑制

1型糖尿病: DCCT: New Eng J Med, 1993;239:977
2型糖尿病: UKPDS: Lancet 1998; 352:837

脂質代謝異常、高血圧、肥満、喫煙などについても、末梢神経障害発症・進展の危険因子とされる。

1型糖尿病: Tesfaye S, et al: N Eng J Med, 2005;352:341
2型糖尿病: Ziegler D, et al: Diabetes Care 2008;31:464

糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準

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

必須項目

以下の 2 項目を満たす。

1．糖尿病が存在する。
2．糖尿病性多発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 項目以上を満たす場合を“神経障害あり”とする。

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．両側内踝の振動覚低下

注意事項

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、
　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。
2．アキレス腱反射の検査は膝立位で確認する。
3．振動覚低下とは C128 音叉にて 10 秒以下を目安とする。
4．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とも“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）の明らかな異常を認める。
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。

糖尿病性多発神経障害の病期分類

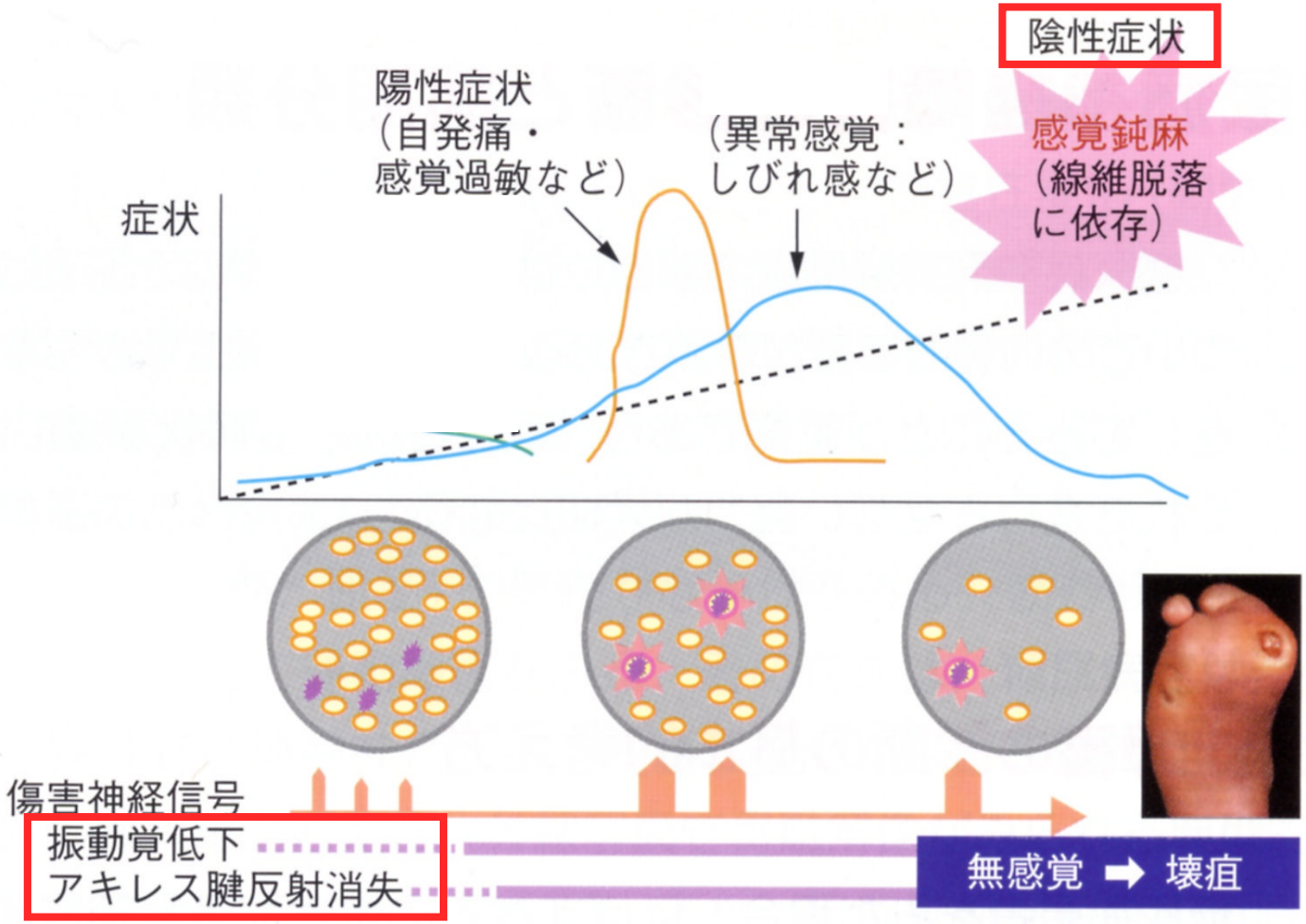
糖尿病性神経障害を考える会
2004年5月 7日 作成
2005年8月27日 改訂

病期[注1]				簡易診断基準条件項目		感覚障害[注2]	自律神経障害[注2]	運動障害[注2]	備考1	備考2
				自覚症状[注3]	アキレス腱反射低下・消失と振動覚低下	表在感覚低下[注4]	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[注5]	簡易診断基準
Ⅰ	前症候期（神経障害なし）			なし～1つあり		なし	なし	なし	なし	満たさない
Ⅱ	症候期	無症状期		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[注6]	あり	なし	なし	なし～軽度	満たす
Ⅳ	症候期	症状期	中期	あり	あり	あり	あり	なし	軽度～中等度	満たす
Ⅴ	症候期	症状期	後期	あり[注7]	あり	あり	あり	あり	高度	満たす

（この病期分類は、糖尿病性多発神経障害が進行性の神経線維脱落を臨床病理学的な基盤とし、症候学的に感覚、自律、さらに運動神経障害へと進展するその自然史の概念のもとに作成されている。）

注1：一過性感覚異常、有痛性神経障害など、急激な代謝異常から発症または増悪する急性症候は、どの病期でも出現し得る。判定がふたつの病期に対応するとみなされた場合、より早期の病期に対応すると判定する。
注2：「あり」の場合、病期の進行とともに症候が通常高度になる。
注3：自覚症状とは両側性の足の「しびれ」、「疼痛」、「異常感覚」などをさす。
注4：モノフィラメント、針など（皮膚を傷つけないもの）で表在感覚の低下の有無を判定する。
注5：軽度とは日常生活、仕事、睡眠が障害されるが気にならない程度のものをさす。中等度とは日常生活がある程度妨げられるもの、高度とは日常生活が大きく妨げられるものをさす。
注6：いずれか1つの場合もある。
注7：なしの場合もある。

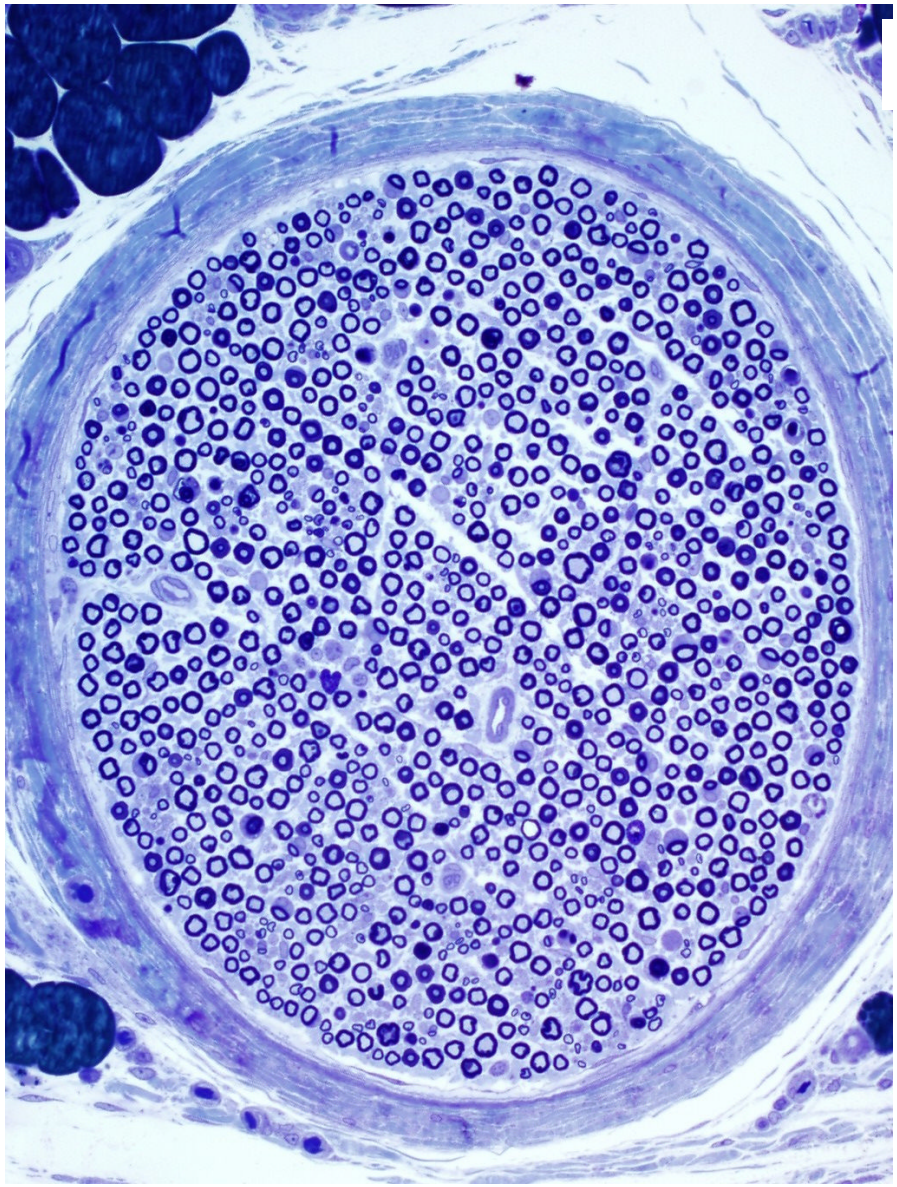
糖尿病性末梢神経障害の進展(1)

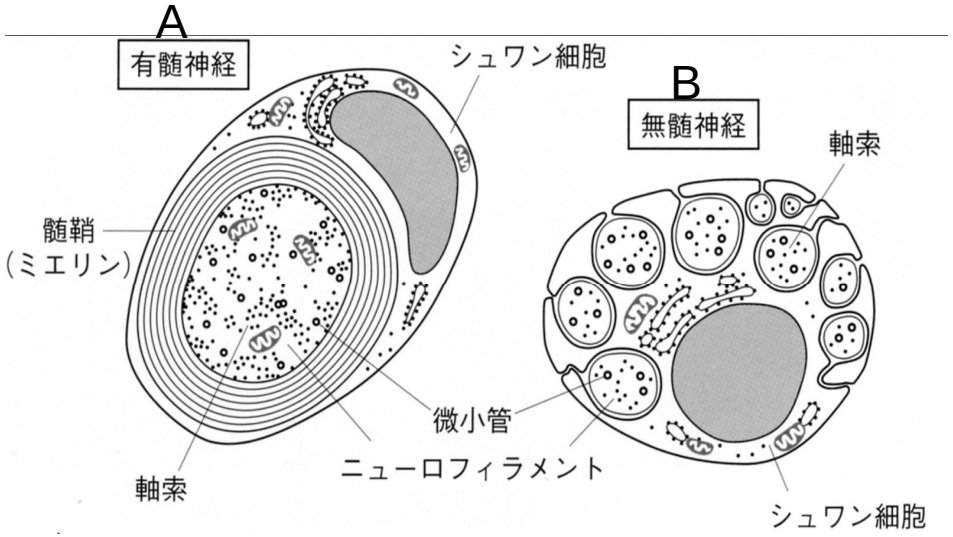


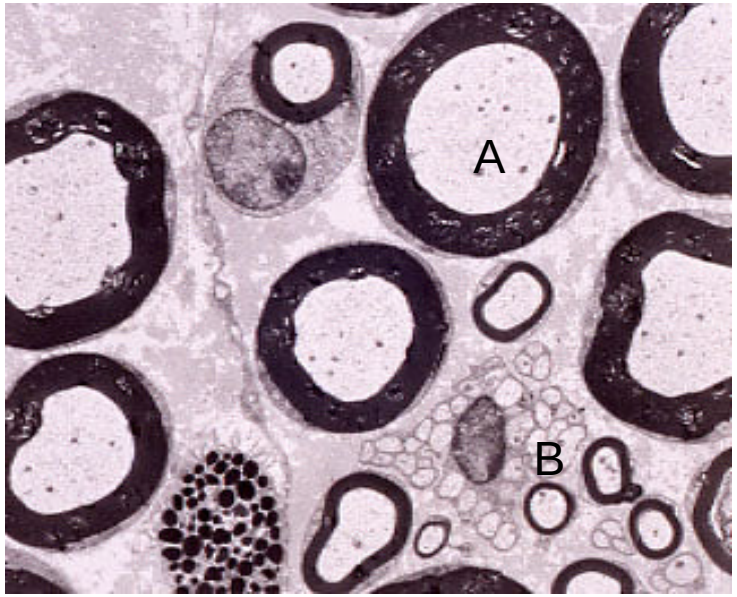
5-10年の単位で非常に緩徐に進行。
診断では病期・障害度の把握が鍵となる： 臨床徴候、神経伝導速度

八木橋操六、2008

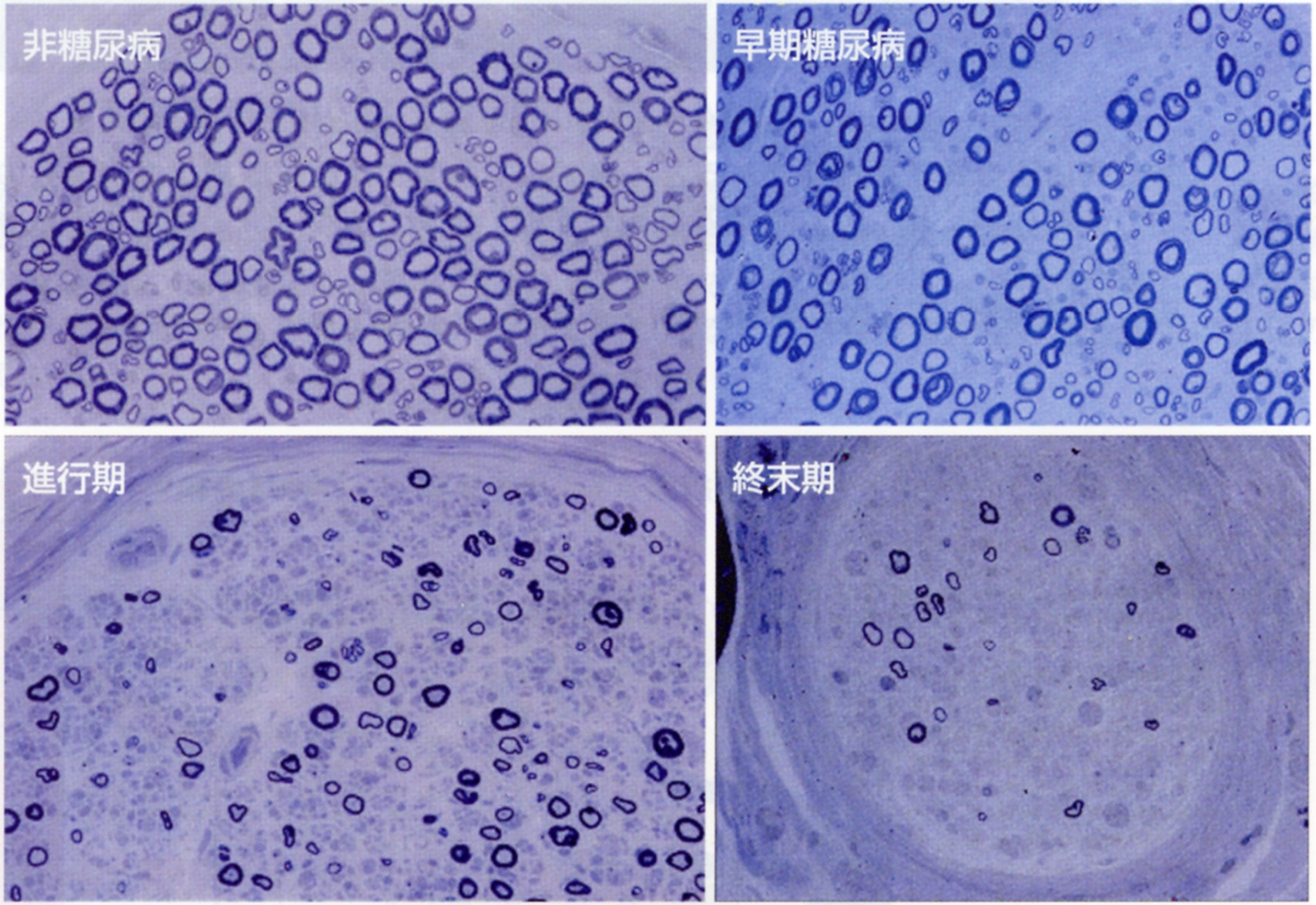
末梢神経の構造





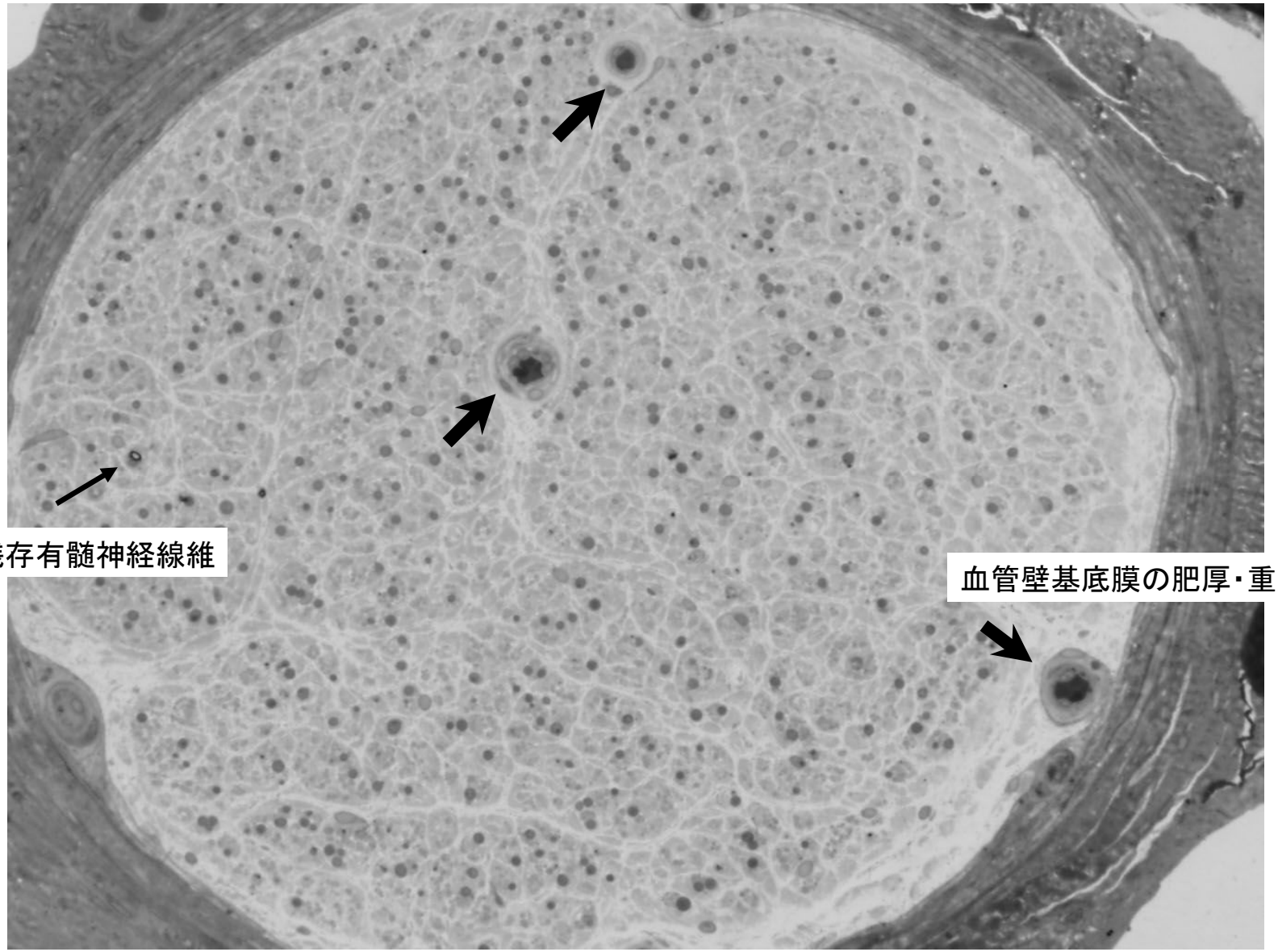


糖尿病性末梢神経障害の進展(2)

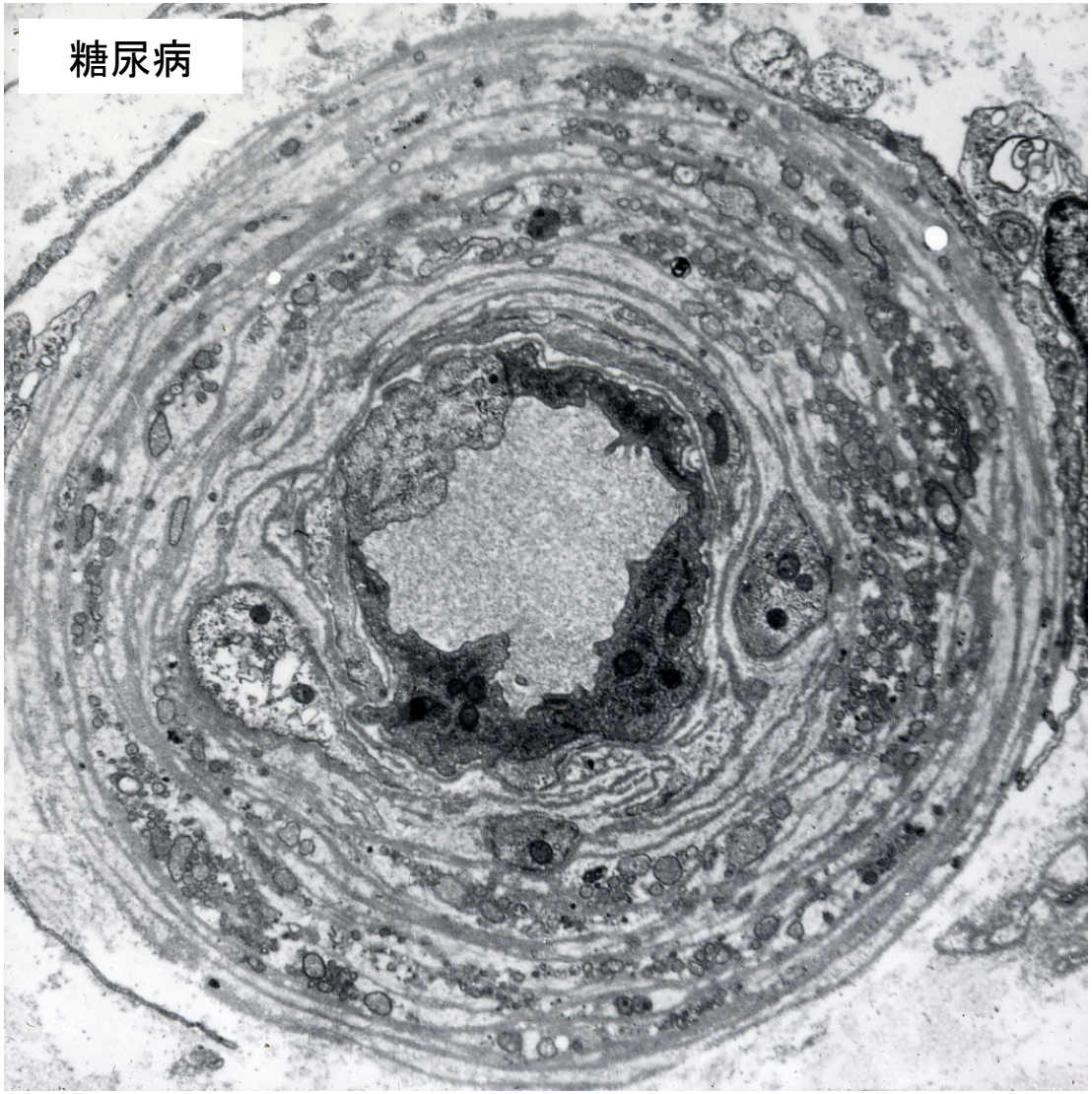


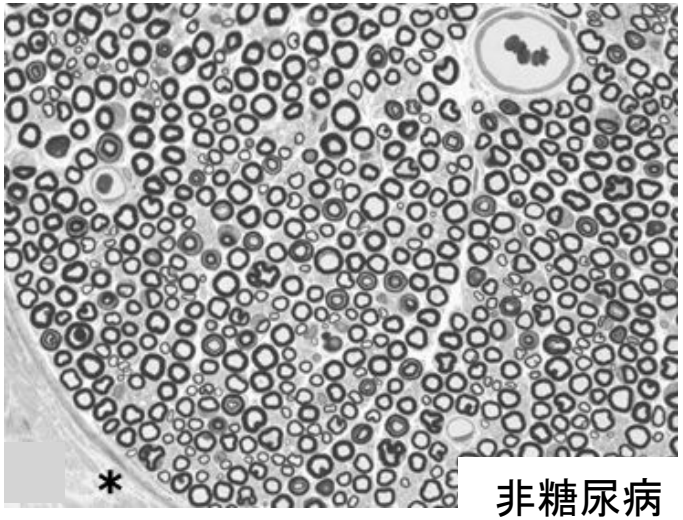
八木橋操六、2008

糖尿病性末梢神経障害の終末像

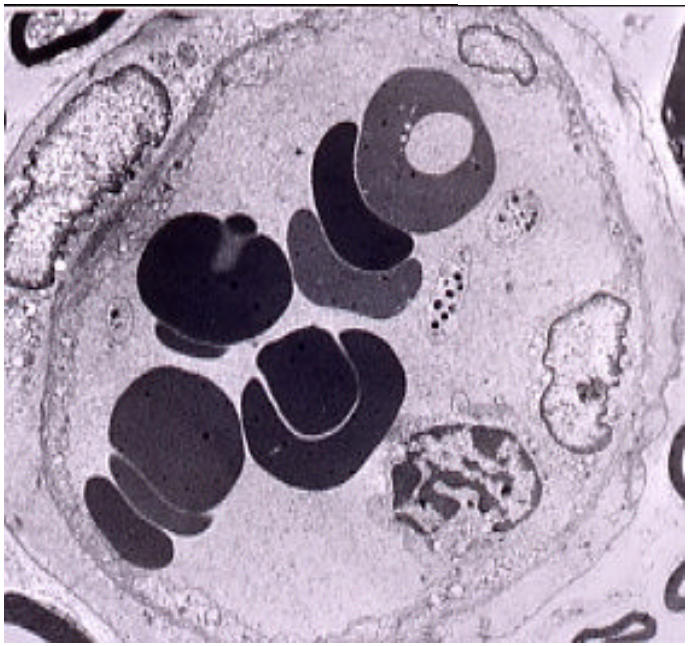


糖尿病末梢神経内の細小血管障害病変





非糖尿病

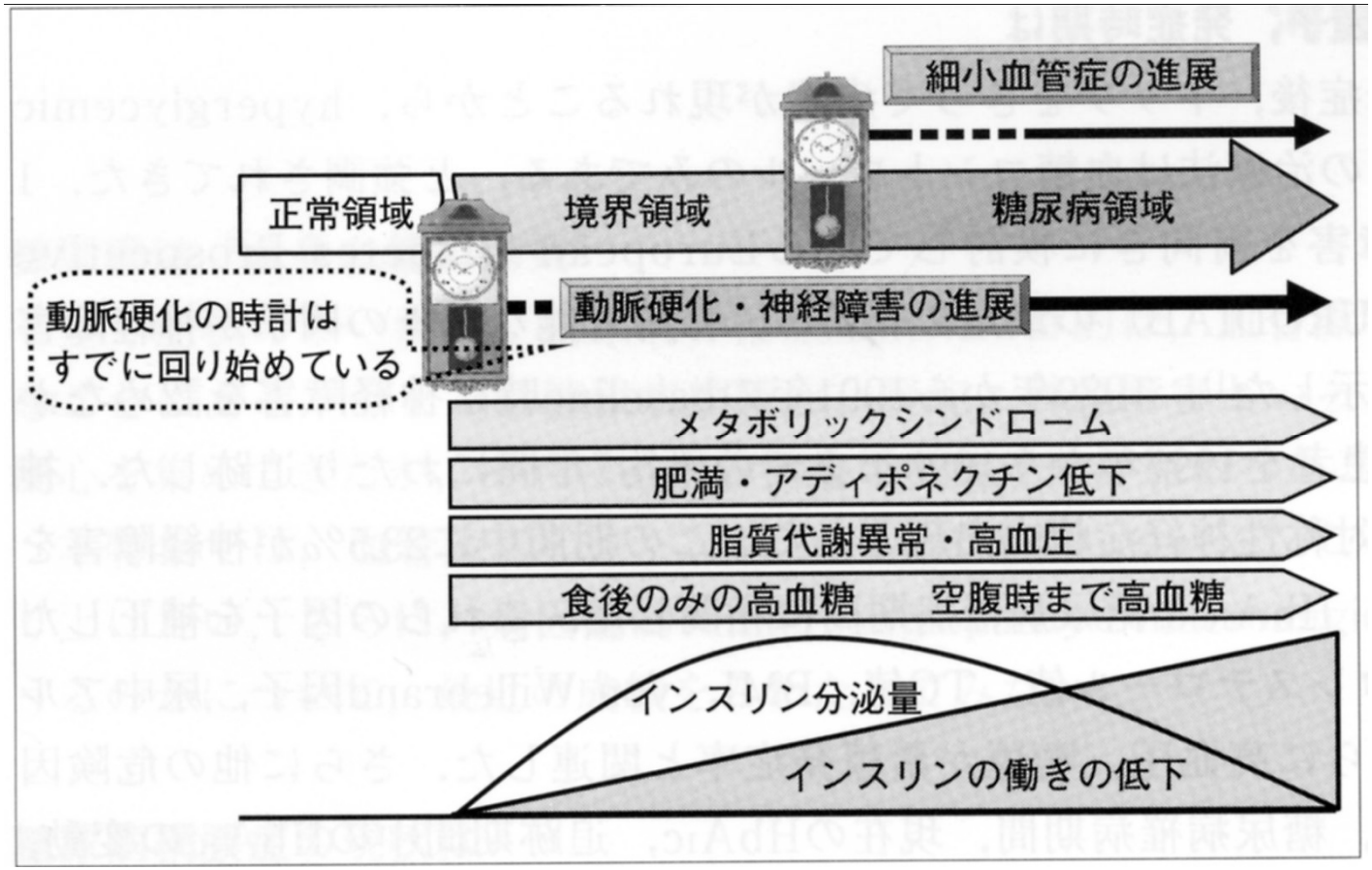


糖尿病性単神経障害：発症機序

- 動眼神経・外転神経麻痺：
  - 急性虚血

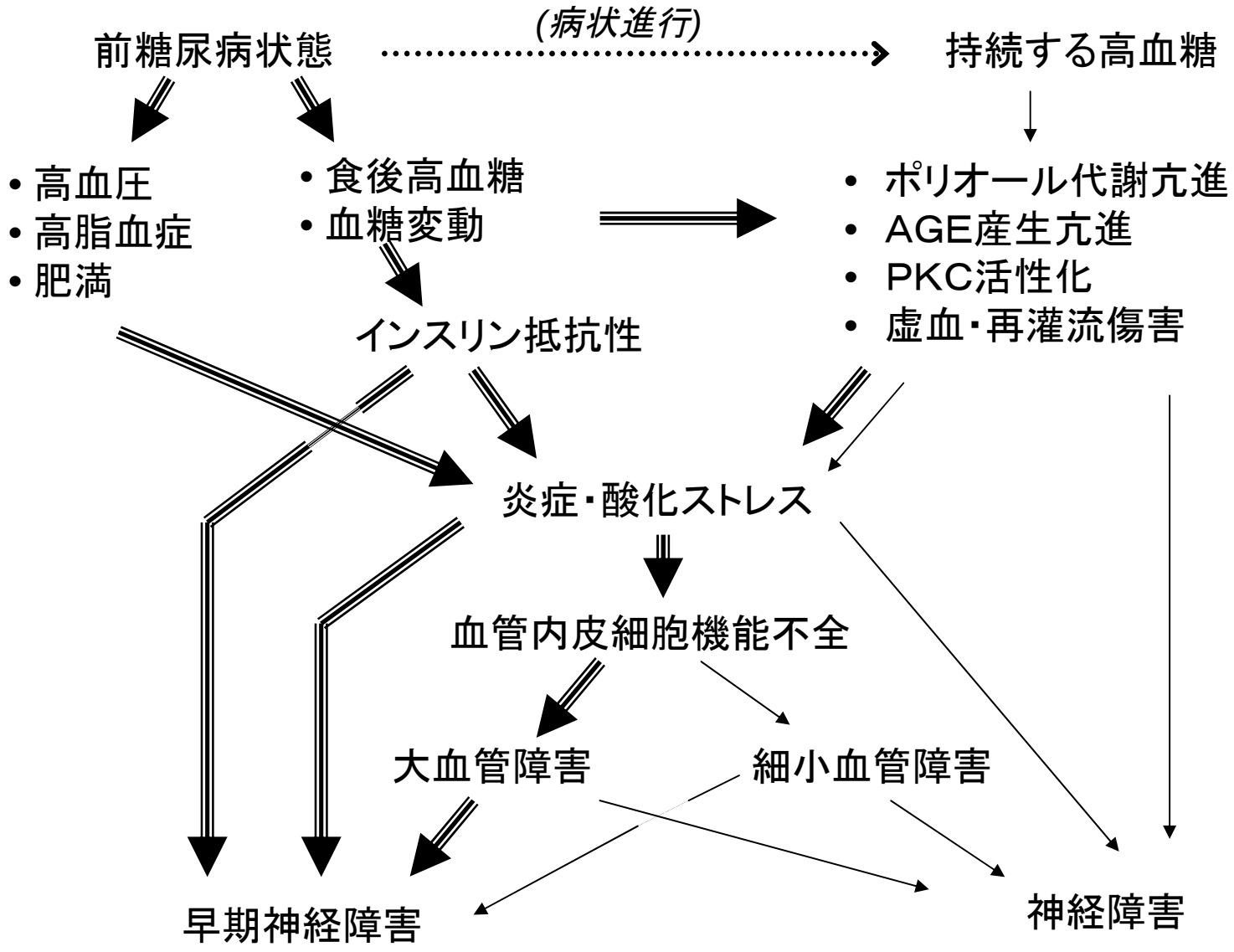
- 手根管症候群（正中神経麻痺）
  - 虚血：虚血に対する脆弱性
  - 圧迫

2型糖尿病と多発性末梢神経障害



２型糖尿病の病期と合併症の進展 *(河盛、カレントテラピー、2006)*

2型糖尿病性多発末梢神経障害の進展と病態



額田　均; Diabetes Frontier 2009

糖尿病性多発末梢神経障害：臨床

- 神経障害は**糖尿病発症以前**から発症している。
- 厳格な**血糖コントロール**維持により、発症、進展が抑制される。
- 多彩な臨床徴候(感覚・運動障害、自律神経障害）を呈し、**自覚症状が出現するのはかなり病状が進展した段階**である。
- 診察：アキレス**腱反射**、**振動覚**(内踝)、痛覚(両足・下腿）
- 神経障害の程度を反映するのは陽性症状(しびれや痛みなど）ではなく、陰性症状(感覚低下・消失など）である。

糖尿病性末梢神経障害：まとめ

- 糖尿病性三大合併症の中で、発症頻度が最も高く、最も早期から発症する。
- 発症予防とともに、早期の診断・治療が重要である。
- 糖尿病合併症の中でも、最も軽視されがちである。
- 進行するとQOLを低下させ、生命予後をも左右する。

謝辞

共同研究:
Mayo Clinic, UCLA San Diego, Münstar University、弘前大学、青森県立中央病院、防衛医大、名古屋大学、愛知学院大学

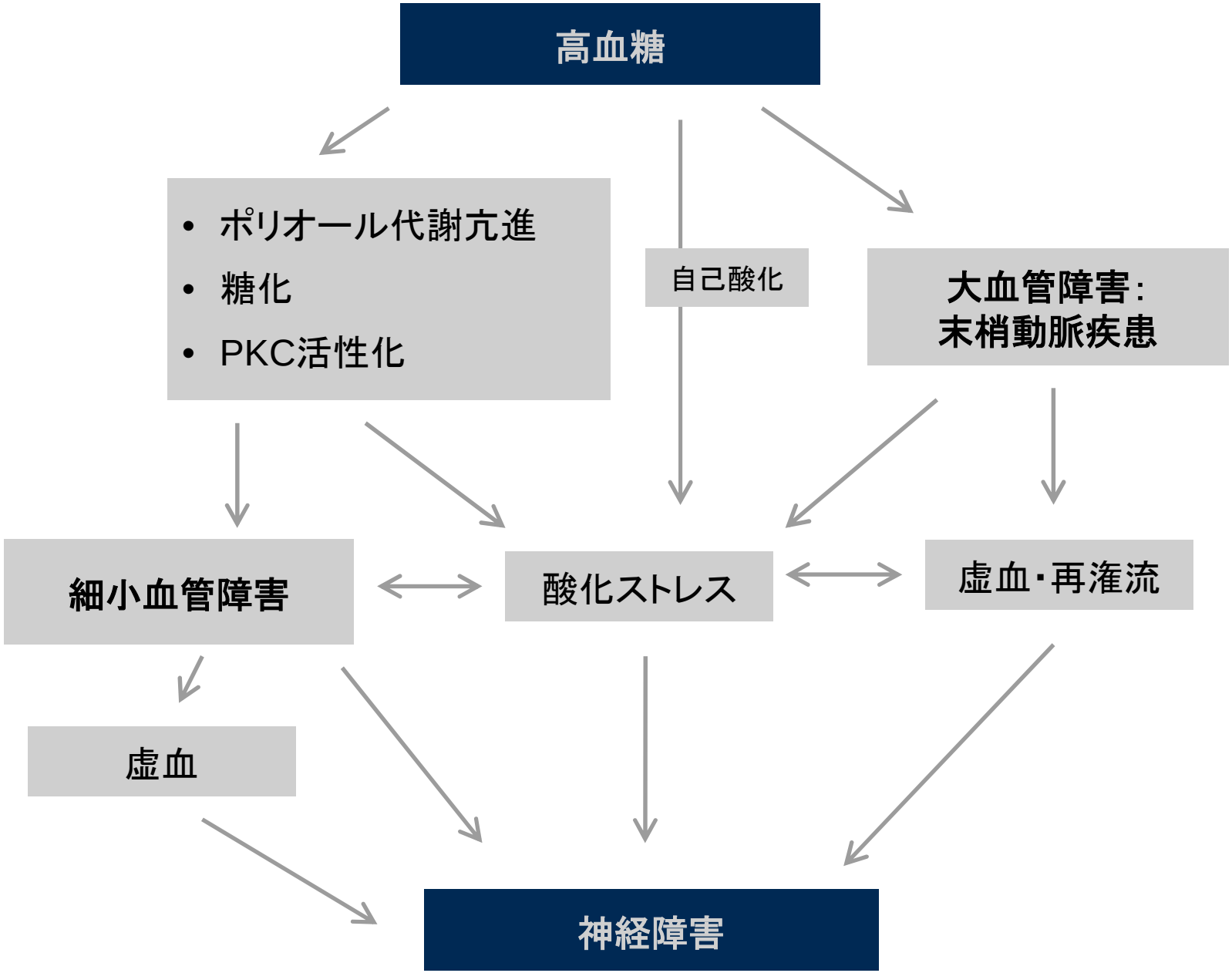
主要研究費:
Medical Research Council of New Zealand, New Zealand Neurological Foundation, Otago Medical School Research Funds, 日本学術振興会科研費

まだ訪れたことのない、数えきれない程の道があります。

****

And still, there are so many roads I haven’t travelled yet.

Bernhard Schmid, 2005


高血糖
• ポリオール代謝亢進
• 糖化
• PKC活性化
自己酸化
大血管障害:
末梢動脈疾患
細小血管障害
酸化ストレス
虚血・再灌流
虚血
神経障害