

令和元年6月17日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K01723

研究課題名(和文)フレイル予防を目的とした高齢者の末梢神経障害の評価法確立と危険因子の解析

研究課題名(英文) Establishment of evaluation method of peripheral neuropathy and the detection of its risk factors in Japanese elderly people for the purpose of frailty prevention

研究代表者

佐々木 秀行 (Sasaki, Hideyuki)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：80205856

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：末梢神経障害がフレイルの原因となることが考えられるが、高齢者における正確な末梢神経障害の診断・評価法がなかった。我々は地域の健診受診者で振動覚、腓腹神経の伝導速度及び活動電位、表皮内神経痛覚閾値を調べ、それぞれの年齢を考慮した正常限界値を策定した。また、これら検査により診断した末梢神経障害の危険因子が糖尿病と喫煙であり、高血圧、飲酒も神経機能低下に繋がることを見出した。さらに、末梢神経障害が筋力低下と関連することを明らかにし、末梢神経障害の診断がフレイルのハイリスク者のスクリーニングに有用である可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国において健康寿命の延伸は喫緊の課題であり、介護が必要な状態に陥る前のフレイルの時期に診断し、介入することが望まれる。本研究ではフレイルの要因のひとつと考えられる末梢神経障害を高齢者において診断できる基準値を策定し、臨床現場での診断を容易にすることができた。また、末梢神経障害予防に禁煙、糖尿病予防、高血圧予防、節酒といった具体的な対策を提示することができた。今後は定量的振動覚閾値測定やPOCT機による神経伝導検査を日常診療や健康診断に取り入れて、早期に末梢神経障害を診断し、生活・運動・食事指導を行うことにより、フレイルから要介護に至る症例を減少させることが重要である。

研究成果の概要(英文)：Although peripheral neuropathy may be the cause of frailty, there has been no accurate diagnosis / evaluation method for peripheral neuropathy in the elderly. We examined the vibratory perception threshold, conduction velocity and amplitude of action potential of the sural nerve, and the pain thresholds of intraepithelial nerve in the participants of regional health check-up screening program. Then, we determined the normal limit value for each examination considering the age. In addition, we investigated the risk factors of peripheral neuropathy using the results of these tests and found that diabetes and smoking cessation are important for the prevention, and that high blood pressure and alcohol consumption also lead to the decrease in nerve function.

Furthermore, we have demonstrated that peripheral neuropathy is associated with muscle weakness, and its diagnosis has the potential to be useful for screening high-risk individuals with frailty.

研究分野：末梢神経学 糖尿病学

キーワード：高齢者 フレイル 末梢神経障害 神経伝導速度 神経活動電位振幅 振動覚閾値 表皮内神経痛覚閾値 耐糖能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 我が国の医療介護福祉制度は急激な人口高齢化により危機的な状況にあり、健康寿命の延伸が喫緊の課題である。そのためには要介護状態の前段階であるフレイルの段階で介入し、要介護への進展を防止することが重要である。末梢神経障害はフレイルの主要徴候である筋力低下、活動性低下の原因となり、フレイルの危険因子と考えられる。

(2) 末梢神経障害を診断・評価する簡便でかつ定量性・客観性がある検査法の確立が望まれており、定量的振動覚閾値(quantitative vibratory threshold: QVT)、臨床現場検査(point of care testing: POCT)機器による腓腹神経の感覚神経伝導速度および活動電位振幅(sensory nerve conduction velocity: CV, sensory nerve action potential amplitude: AMP)、表皮内神経痛覚閾値(pain threshold of intra-epidermal nerve terminal: PINT)が候補に挙げられる。しかし、末梢神経には加齢変化があり高齢者における正常限界値は明らかにされていない。

### 2. 研究の目的

(1) 定量的振動覚閾値(QVT)、POCT 機器による CV、AMP、表皮内神経痛覚閾値(PINT) の加齢変化、生活習慣や生活習慣病による影響を調べ、高齢者におけるこれら検査の正常限界値を決定し、末梢神経障害の早期診断法を確立する。

(2) 上記の定量的神経機能検査成績とアキレス腱反射など身体診察、自覚症状により末梢神経障害を診断し、その頻度や臨床的関連因子およびフレイルとの関連性を横断的に調べる。また、それぞれの機能低下に関連する臨床因子についても検討し、フレイル予防のためのハイリスク患者抽出法を開発する。

### 3. 研究の方法

本研究は「和歌山ヘルスプロモーション研究」の一環として実施した。

(1) 地域住民を対象とする健康診断の受診者を対象とし、定量的神経機能検査および神経学的診察を実施した。QVT は第 1 趾背側で振動感覚検査装置(AU-02B, リオン社製)、腓腹神経の CV・AMP は POCT 型神経伝導検査装置(DPNCHECK, フクダ電子社製)、PINT は短趾伸筋直上で携帯型末梢神経検査装置(PNS-7000, 日本光電社製)を用いて、2015年にQVT、CV、AMP、2016年にはPINT、QVT を測定した。同時に神経学的診察(両足外観の観察及び感覚異常の聴取、アキレス腱反射: ATR)を行い、末梢神経障害は総合的に診断した。また、健診項目には生活歴、既往歴、治療中の疾患、血液生化学検査、握力なども含まれている。

(2) 臨床的に末梢神経障害が無いと考えられる対象者(両下肢の感覚異常がなく、両 ATR が正常で下肢の神経障害を呈する脳血管障害後遺症や整形外科疾患、腎不全・糖尿病を有さない者)において、QVT、CV、AMP、PINT に影響する人口統計データ(年齢、性、身長、体重、腹囲長)を調べ、有意な関連性がある因子を加味した正常限界値を算出する回帰式を分位点回帰法により決定した。

(3) 下肢の神経障害を呈する脳血管障害後遺症や整形外科疾患、腎不全を有する者を除外した対象者において、臨床的末梢神経障害(Clinical polyneuropathy: ClinPN)や神経伝導機能低下(Nerve conduction impairment: NCI)の有無に関連する因子(人口統計データ、生活習慣および生活習慣病)を解析した。ClinPN は Toronto consensus の probable DPN に準じ、両足感覚異常、ATR 異常、QVT 異常のうち 2 項目以上、NCI は両 AMP and /or CV の異常を有する者とした。

(4) PINT は表皮内 A 線維(小径神経線維)の表皮内電気刺激により生ずる痛覚の閾値であるが、臨床的意義は確立していない。そこで、PINT に関連する因子を解析し臨床的意義を検討した。また、フレイルの主要徴候である筋力低下の危険因子を調べるために、握力、大腿内・外転筋力と末梢神経機能を含む臨床因子の関連性を検討した。

統計学的検討には分散分析、カイ二乗分析、単・重回帰分析、ステップワイズ重回帰分析、多重ロジスティックス回帰分析を用い、 $P < 0.05$  を有意基準とした。

### 4. 研究成果

(1) 臨床的に末梢神経障害が無い非糖尿病患者 463 人で検討した結果、QVT、AMP は年齢、CV は年齢と身長に依存し、これらを調整した QVT の正常上限値を示す回帰式は  $QVT(\text{dB}) = 4.615 + 0.385 \times \text{年齢(年)}$ 、AMP 及び CV の正常下限値の回帰式は  $AMP(\mu\text{V}) = 12.62 - 0.103 \times \text{年齢(年)}$ 、 $CV(\text{m/s}) = 94.9 - 0.148 \times \text{年齢} - 0.231 \times \text{身長(cm)}$  であった。AMP は既報の米国人式より

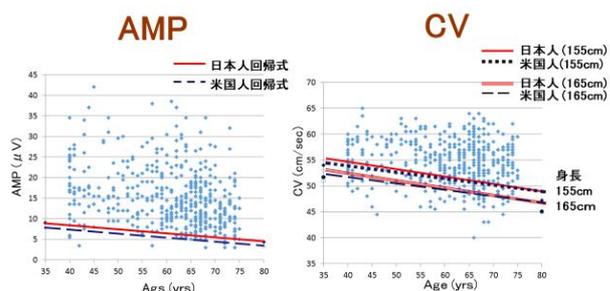


図1. 年齢とAMPまたはCVの分布図  
実線・二重線は日本人、破線は米国人の正常下限値の回帰直線である  
とくにAMPにおいて日本人の方が高く、差異が認められる。

若干高値であり、通院中の糖尿病患者(92人)で糖尿病性神経障害を判定する妥当性を調べると日本人式を用いるほうが良好であった。末梢神経障害を正確に診断・評価するには、年齢(CVでは身長も)を調整した回帰式を用いることが適切であると考えられた。

(2) 臨床的に末梢神経障害が無い非糖尿病患者 463人で検討したところ、PINTと年齢の相関は弱く、分位点回帰法では年齢を調整した有意な回帰式は得られなかった。95パーセンタイル値をPINTの正常上限値(mA)とすると<70歳では0.4、70歳では0.5と考えられた。

(3) 健診受診者 625人でClinPN、NCIの有無を目的変数とする多重ロジスティック回帰分析を行うと、糖尿病と喫煙はClinPN、NCIに共通する関連因子であった。非糖尿病患者 557人に限定してQVT、AMP、CVの実測値を目的変数とし、年齢、性別、身長、体重、腹囲、耐糖能、血圧、脂質異常、喫煙、飲酒を説明変数としてステップワイズ重回帰分析を行うと、加齢と身長は全ての、高血圧はAMP、CV、飲酒はQVTの増悪因子として抽出された。これらの所見より、末梢神経障害の発症を防ぐには禁煙、糖尿病発症予防が重要であり、末梢神経機能低下の防止のためには、高血圧の予防、節酒も必要であることが考えられる。

図2. 臨床的末梢神経障害(ClinPN)の関連因子

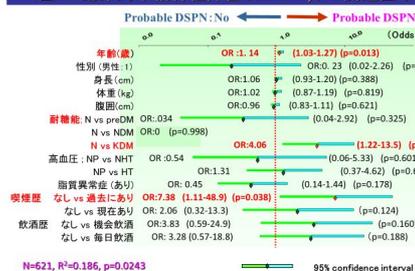
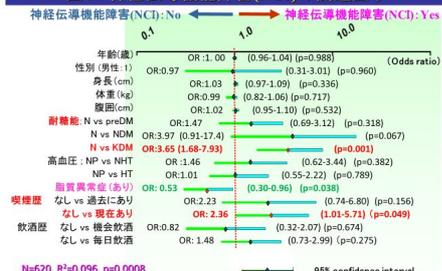


図3. 神経伝導機能障害(NCI)の関連因子



高血圧、NP vs NHT、NP vs HT、脂質異常症(あり)、喫煙歴(なし vs 過去にあり)、なし vs 現在あり、飲酒歴(なし vs 機会飲酒)、なし vs 毎日飲酒

(4) 健診受診者 654人で検討すると、QVTには顕著な加齢変化が見られたが、PINTの加齢変化は緩やかで70歳代から有意に上昇した。末梢神経症候(両足のしびれ、痛み、違和感、ATR低下)のうち、PINTは痛みとのみ、QVTはしびれ、違和感、ATR低下と有意に関連した。QVTの実測値を目的変数、年齢、性別、身長、体重、耐糖能、血圧、脂質異常、喫煙、飲酒を説明変数とする重回帰分析では、PINTは年齢、性別と耐糖能(糖尿病)、QVTはこれらに加えて高血圧、高身長とも有意に関連していた。PINT異常の有病率は新たに診断された糖尿病においても上昇がみられた。これらの所見より、PINTは小径神経線維の機能を反映し、糖尿病では発症早期から上昇すると考えられた。

表1. 多変量解析(重回帰分析)

表皮内神経終末痛覚閾値(PINT)		定量的振動覚閾値(QVT)	
目的変数	PINT値	目的変数	QVT値
例数	654	例数	654
相関係数	0.244 (p<0.0001)	相関係数	0.596 (p<0.0001)
説明係数	標準回帰係数、p値	説明係数	標準回帰係数、p値
年齢(歳)	0.002 0.0117	年齢(歳)	0.524 <0.0001
性別(男:1,女:2)	-0.032 0.0895	性別(男:1,女:2)	3.183 0.0006
身長(cm)	-0.001 0.2021	身長(cm)	0.338 <0.0001
体重(kg)	0.001 0.1328	体重(kg)	-0.041 0.2161
血圧(NP,NHT,HT)	0.003 0.6004	血圧(NP,NHT,HT)	0.962 0.0031
耐糖能(N,preDM,NDM,KDM)	0.022 0.0068	耐糖能(N,preDM,NDM,KDM)	0.969 0.0141
脂質異常症(NL,LDL)	-0.013 0.2483	脂質異常症(NL,LDL)	-0.829 0.1306
喫煙歴	0.001 0.9962	喫煙歴	-0.721 0.4093
飲酒歴	-0.001 0.9503	飲酒歴	-0.825 0.2211

(5) 健診受診者 622人において筋力(握力、大腿外・内転筋力)を調べた結果、女性の筋力は有意に男性より低く、AWGS (Asian Working Group for Sarcopenia)の筋力低下の基準(男性 26 kg未満、女性 18 kg未満)に該当する割合も女性の方が有意に高値であったので、男女別に検討した。

表2. 筋力と関連因子

目的変数	男性			女性		
	握力	内転筋力	外転筋力	握力	内転筋力	外転筋力
例数	250			358		
相関係数	0.672 (P<0.0001)	0.527 (P<0.0001)	0.587 (P<0.0001)	0.543 (P<0.0001)	0.436 (P<0.0001)	0.416 (P<0.0001)
説明係数	標準回帰係数、p値	標準回帰係数、p値	標準回帰係数、p値	標準回帰係数、p値	標準回帰係数、p値	標準回帰係数、p値
年齢(歳)	-0.247 0.0003	-0.221 0.0043	-0.131 0.0751	-0.112 0.0967	0.105 0.1442	0.129 0.0772
中性脂肪	0.007 0.8959	-0.042 0.5202	0.069 0.2633	0.058 0.2961	-0.015 0.8026	0.006 0.9211
HDL-C	0.034 0.5732	-0.065 0.3449	0.068 0.2999	0.078 0.1578	-0.048 0.4203	0.008 0.8899
LDL-C	0.048 0.3488	0.005 0.9256	0.011 0.8476	0.012 0.7964	0.050 0.3188	0.042 0.4074
身長(cm)	0.186 0.0033	-0.053 0.4626	-0.172 0.0126	0.286 <0.0001	0.201 0.0011	0.070 0.2548
体重(kg)	0.296 <0.0001	0.298 <0.0001	0.497 <0.0001	0.240 <0.0001	0.205 0.0009	0.328 <0.0001
血圧(平均sBP)	0.009 0.8655	0.072 0.2216	0.027 0.6280	-0.067 0.1897	-0.103 0.0596	-0.072 0.1932
HbA1c	-0.054 0.2854	-0.040 0.4954	-0.022 0.6948	-0.019 0.7080	-0.033 0.5475	0.035 0.5199
振動覚閾値(QVT)	-0.180 0.0027	-0.160 0.0195	-0.225 0.0006	-0.135 0.0188	-0.268 <0.0001	-0.263 <0.0001
神経活動電位(AMP)	0.151 0.0073	0.158 0.0145	0.112 0.0673	0.059 0.2362	0.062 0.2406	0.072 0.1793
神経伝導速度(CV)	-0.068 0.2009	-0.008 0.8959	0.032 0.5859	-0.046 0.3421	-0.005 0.9200	-0.003 0.9561

糖尿病および高血圧患者の握力は他群より有意に低値であった。それぞれの握力を目的変数、末梢神経機能を含む臨床因子を説明変数とする重回帰分析では、低体重、QVT上昇は男女共に、AMP低下は男性のみで筋力低下と関連し、末梢神経障害と筋力低下の関連性が示唆された。

<引用文献>

Tesfaye S, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care 2010; 33: 2285-2293.  
 Neurometrix. NC-stat,DPNCheck™ Normative Database: Collection, Analysis and Recommended Normal Limits. Available from [http://www.dpncheck.com/resources/Resources/nc-stat\\_dpncheck\\_normative\\_data\\_monograph\\_for\\_software\\_version\\_2\\_0\\_pn2\\_203866\\_rev\\_a.pdf](http://www.dpncheck.com/resources/Resources/nc-stat_dpncheck_normative_data_monograph_for_software_version_2_0_pn2_203866_rev_a.pdf) Accessed July 19, 2017.

## 5 . 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 3 件)

Kazuhiro Hirayasu, Hideyuki Sasaki, Shohei Kishimoto, Seigo Kurisu, Koji Noda, Kenichi Ogawa, Hiroto Tanaka, Yumiko Sakakibara, Shohei Matsuno, Hiroto Furuta, Mikio Arita, Keigo Naka, Kishio Nanjo. Difference in normal limit values of nerve conduction parameters between Westerners and Japanese people might need to be considered when diagnosing diabetic polyneuropathy using a Point-of-Care Sural Nerve Conduction Device (NC-stat/ DPNCheck™). J Diabetes Investig, 査読 有、9 巻、2018、1173-1181、DOI:10.1111/jdi.12818

Seigo Kurisu, Hideyuki Sasaki, Shohei Kishimoto, Kazuhiro Hirayasu, Kenichi Ogawa, Shohei Matsuno, Hiroto Furuta, Mikio Arita, Keigo Naka, Kishio Nanjo, Takashi Akamizu. Clinical polyneuropathy does not increase by pre diabetes or metabolic syndrome in Japanese general population. J Diabetes Investig, 査読 有、10 巻、2019、ePub Ahead of Print, DOI: org/10.1111/jdi.13058

栗栖清悟、岸本祥平、佐々木秀行、糖尿病発症前に多発神経障害は発症するか？ 日本体質医学会雑誌、査読 有、80 巻、2018、91-98、<http://constitutional-med.org/journal/index.html>

### 〔学会発表〕(計 12 件)

Kazuhiro Hirayasu, Hideyuki Sasaki, et al. Difference in normal limit values of nerve conduction parameters between Westerners and Japanese people might need to be considered when diagnosing diabetic polyneuropathy using a Point-of-Care Sural Nerve Conduction Device (NC-stat/ DPNCheck™). 12<sup>th</sup> IDF-WPR CONGRESS & 10<sup>th</sup> AASD Scientific Meeting, 2018

Hideyuki Sasaki, et al. Threshold of Intra-epidermal Nerve Terminal Reflects Small Nerve Fiber Function and Rises in Early Phase of Diabetes, 79<sup>th</sup> Scientific Session of ADA (American Diabetic association), 2019

Shohei Kishimoto, Hideyuki Sasaki, et al. Pain Threshold of Intra-epidermal Nerve Terminal May Reflect Diabetic Small Nerve Fiber Neuropathy. IDF Congress 2019, 2019  
岸本祥平、佐々木秀行、他、DPNCheck により糖尿病神経障害を診断するには日本人の正常下限値を用いた方が妥当性が向上する、第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会、2018

栗栖清悟、佐々木秀行、他、遠位優位な下肢振動覚低下は加齢により増加するが非高齢の健常者においてもみられる、第 60 回日本老年医学会学術集会、2018

平康雄大、佐々木秀行、他、DPNCheck で測定した腓腹神経伝導パラメータの日本人の基準値の設定 —糖尿病神経障害における有用性—、第 29 回日本末梢神経学会、2018

栗栖清悟、佐々木秀行、他、日本人において prediabetes、脂質異常症、肥満は多発神経障害の危険因子ではない、第 53 回日本糖尿病学会近畿地方会、2018

佐々木秀行、糖尿病性神経障害の評価、第 53 回糖尿病学の進歩(招待講演)、2019

岸本祥平、佐々木秀行、他、DPNcheck で糖尿病神経障害を診断する際に、日本人の正常下限値を用いた方が妥当性が向上する、第 116 回日本内科学会総会・講演会、2019

岸本祥平、佐々木秀行、他、振動覚や DPN-check 検査の異常は筋力低下の指標として有用である、第 61 回日本老年医学会学術集会、2019

岸本祥平、佐々木秀行、他、糖尿病、高血圧、下肢末梢神経機能低下は筋力低下の危険因子となりうる、第 69 回日本体質医学会、2019

岸本祥平、佐々木秀行、他、糖尿病、高血圧、下肢末梢神経機能低下は筋力低下の危険因子かもしれない、第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会、2019

### 〔図書〕(計 0 件)

### 〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

## 6 . 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。