

糖尿病性ノイロパチー

米 澤 猛

明治鍼灸大学 学長

I. 緒 言

糖尿病(以下D.M.と略す)は現代医学において患者の数が多く、かつその数が急速に増加しつつあること、さらに合併症の多いこと等に鑑み、極めて重要な疾患の一つと見なされている。そのため、多くの医療機関ではD.M.クリニックを設置し、D.M.およびその合併症の治療に当たっている。このことは鍼灸医学または鍼灸治療にとっても同様である。D.M.に対する多くの医療にとり、D.M.またはその合併症が示す病変の多様性と、それぞれが持つ特徴を知ることにはこの疾患に対する理解と洞察を深め、治療手段への根拠を与える言う点で極めて重要なことと考えられる。それにはこの疾患が示す多彩な臨床症状に対し、どのような病理像が関連するかを知る必要があり、同時にこれは治療にとっても重要な意味を持っている。

現在 D.M.に際して臨床所見からとりあげられる合併症には① D.M. 網膜症、② D.M. 性白内障、③ 糸球体腎症、④ D.M. 性関節症、⑤ D.M. 性消化管障害、⑥ 動脈硬化症、⑦ 脳梗塞、⑧ 心筋梗塞等々の血管障害があり、これらはD.M.ノイロパチーが基礎疾患と考えられている。中でもここでとりあげるD.M.性ノイロパチーは多彩な合併症の原因ともなるもので、特に問題の多いD.M.に伴う合併症の一つでもある。

II. D.M.ノイロパチーの歴史的背景とその疫学

D.M.に対する理解のためにD.M.ノイロパチーの歴史的背景につき略述する。

D.M.は古くは神経系の障害に基因する疾患と

考えられた。しかし、後にMarchal de Calvi¹⁸³⁾により、むしろD.M.によって二次的に神経系の疾患を生ずることが提唱された。このようにD.M.と神経疾患との関係は古くから指摘されて来た。原因と結果とが混乱していたのであろう。さらにBouchard³⁶⁾によりD.M.ノイロパチーの臨床像が述べられ、特に下肢の腱反射の消失が主要所見として記載され、Eichhorst⁸⁶⁾、Althaus⁵⁾は下肢の知覚消失・腱反射消失等の脊髄癱に類似の症状を示すことを、またPavy²²⁹⁾は夜間に出現する自発性疼痛および知覚過敏を、またOgle²¹²⁾、Buzzard⁴⁸⁾、Bruns⁴⁵⁾、Charcot⁵⁷⁾らにより運動障害や神経の障害などにつき報告された。さらに、Rundles²⁵¹⁾より自律神経が侵されることも報告された。このようにD.M.では同時に多くの組織や臓器に障害が現れることが明らかにされた¹⁵³⁾。

このD.M.ノイロパチーの頻度は報告者によりかなりの違いがある。Jordan¹⁴⁶⁾、Rundles²⁵¹⁾、Michon¹⁹³⁾は、ノイロパチーの発症率は全D.M.患者の5%以下としており、これに反し、Faserberg⁹⁵⁾はD.M.患者のうち約60%に見られるとしている。このような発症率に関する意見の違いはD.M.の定義の違い、対象とする患者の年齢、重症度、検索方法の相違等が関係するとされている。

これらの報告を含め多くの統計的観察の内、Pirart²³²⁾による4,400名の患者についての観察ではD.M.発見時にノイロパチーは7.5%の患者にみられ、25年後にはこれら患者の50%に本症を観察している。その間、罹患率は年毎に上昇を続け一定の値に止まることはない。すなわち、年齢の若い患者ではD.M.発見時ノイロパチーを合併す

ることは稀である。しかし40才以降の患者では両者の合併は極めて多いとしている。このようにD.M.ノイロパチーは年齢の進んだ患者に出現し易いことが明らかにされている。さらに小児では頻度は2%,あるいはそれ以下とされている。

男女の罹患率は両性共にほぼ同率とされているが、上述の Pirart²³²⁾ は男子の方がわずかに高率としており、これには男子に多いアルコールによるノイロパチーが含まれているとの考えを述べている。また、D.M.では遺伝的素因の関与の可能性が述べられ、McLaren¹⁹⁰⁾ らによりAcetylcholinesterase phenotype の存在が提唱されている。しかし、Boulton³⁵⁾ らはこれを否定し、また、Pirart²⁷⁷⁾ は多くの資料でも家族性発症の傾向は認めていない。しかし、最近の遺伝学や分子生物学の進歩に伴い、遺伝的背景の存在が明らかにされた。殊に若年者に見られ、インスリン欠乏症を来すインスリン依存性D.M.Ⅰ型(Insulin dependent D.M. type 1)ではその遺伝性が証明されている。1985年に発表されたWHOの分類では、D.M.の一部に遺伝的背景のあることが述べられている。このTypeⅠD.M.患者では第6染色体の短肢に異常が見出され、HLA複合体と関連するとされている(後述)。これとは異なったインスリン非依存性D.M.Ⅱ型、(Insulin-nondependent D.M. type 2)の存在も明らかになっている。この遺伝的関係については後述するが、これに関与する環境因子の影響も次第に明らかにされつつある。

D.M.の合併症として、頻度も高く、問題になる疾患としてノイロパチー(Neuropathy)の他に腎症(Nephropathy)および網膜症(Retinopathy)の合併はしばしば見出されており、Diabetic Triopathy²⁴⁷⁾ 名が用いられる。その他、多臓器への侵襲即ち合併症があり、D.M.そのものより合併症の方が問題視されている。

Ⅲ D.M.ノイロパチーの分類

D.M.ノイロパチーは既に前世紀の後半より、その存在はよく知られているが、今日での理解に達するまでには種々の変遷があり、D.M.によって侵襲を受ける神経の部位や侵襲の様式についても種々の異なった見解がとられ今日に至っている。

古くは Pryce²³⁷⁾ はノイロパチーを二つの亜型

に分け、その一つは斑状運動障害型、他方は知覚または失調型とし、後者はさらに有痛性と仮性脊髄痲痺型に分けた。

Leyden¹⁶⁸⁾ は有痛性と失調性のノイロパチーとは互いに区別されるべき型であると考えたが、Pryce²³⁷⁾ は疼痛が主症状の有痛性ノイロパチーは、より重症の失調型または仮性脊髄痲痺型に移行することが多いとの理由で有痛性ノイロパチーと失調型ノイロパチーを同一のカテゴリーに含めた。

Sullivan²⁸⁸⁾ は左右非対称性で、有痛性運動優位型(Asymmetrical Painful Predominantly Motor Neuropathy)と、対称性遠位知覚優位型(Symmetrical Distal Sensory Neuropathy)に分けた。

また、Fry¹⁰⁵⁾ らは3型に分け、①対称性知覚性ニューロパチー(Symmetrical Sensory Neuropathy)、②糖尿病性筋萎縮症(Diabetic Amyotrophy)、③孤立性末梢性神経障害(Isolated Peripheral Nerve Lesion)に分類した。

Gilliat¹¹⁵⁾ は、Fry らの分類に対し自律神経ニューロパチー(Autonomic Neuropathy)を加えた。

Brown⁴²⁾ らもこの分類に極めて近いものを報じている。

さらに、Bruyn & Garland⁴⁶⁾、Thomas²⁹⁰⁾ も独自の分類を行った。

この分類は現在でも多くの人に受け入れられている。この分類の内、自律神経ノイロパチーは、知覚性多発性ノイロパチーと合併していることが多いことや自律神経の機能障害の一つとして発汗障害が左右対称性に出現すること、血管に分布する自律性栄養神経の変性像を考慮に入れてこの位置におかれたものである。

さらにAsbury & Johnson¹³⁾ による分類があり、このAsburyの分類のうち、①遠位対称性一次知覚性ニューロパチー(Distal Symmetric Primarily Sensory Neuropathy)、②自律神経性ニューロパチー(Autonomic Neuropathy)はD.M.の際の代謝異常に関して生ずるノイロパチーで、神経線維の径の大きさに関連し、主として小径線維を侵す型である。また神経線維の脆弱性により規定されているものと思われる。即ち、無髄線維および小径の有髄線維が最も侵されやすく、臨床的には自律神経障害や、温感、灼熱感、疼痛感覚等の体知覚が侵されるのが特徴である。大径線維が関与する運動およ

び大径線維が関与する知覚の障害は免れている（後述）。これらさまざまな臨床症状は侵襲される部位に一致して現れる。

上述のAsburyらのノイロパチーについてより詳細に述べる。

1). 遠位対称性知覚優位型ノイロパチー

(Distal Symmetrical Sensory Dominant Neuropathy)

この潜行性に発症進行する知覚性ノイロパチーはD.M.患者に生ずるノイロパチーのうち、もっとも頻度の高い型である。その症状は比較的軽く、種々の検査により知覚性ノイロパチーの診断がなされても、自覚症状を示さないことも多い。その初期の症状として足反射の低下または消失、および振動覚の障害または消失である。症状が現れ自覚される時期にはすでに下肢の知覚鈍麻または異常をきたしていることが多い。この下肢の障害に反し、上肢での症状は極めて軽い。疼痛はしばしば合併する症状であるが、深部より発生する感がするといわれている。そして下肢に特に夜間に著しい。これらの症状よりみてノイロパチーの責任病巣は、特に下肢遠位小径線維にあることが示唆される。これら症例では下肢に対称性に知覚障害が現れ、表在知覚のみならず、次第に深部覚、振動覚の消失をきたす。そして膝反射の消失とともに知覚性失調が現れ、知覚消失、失調性歩行やさらに足部の穿孔性潰瘍や関節症を現してくる。いわゆる仮性脊髄癆と呼ばれる状態である。このような対称性知覚性ノイロパチーは潜行性に経過するのが特徴であるが、時には急性の発症をすることがある。

この型で時に合併症として現れる穿孔性潰瘍は潜行性知覚障害ノイロパチーに合併しやすいものであるが、D.M.に際して感染を受けやすいことも、また小動脈での動脈硬化症による虚血もその発症を助長するものと考えられている。

ノイロパチーによる関節症は跗蹠骨関節や跗骨等の小関節部にくることが多い^{185) 246) 277)}。Martin¹⁸⁵⁾は150例のD.M.患者のうち9例に関節症を記載している。そして、Robillard²⁴⁶⁾らは自験例を含め109症例の関節症のうち91例は足関節、12例は頰関節に、5例に膝関節で観察し、脊椎の関節で1例を報告し、知覚障害と同様に遠位小関節が侵されやすいとしている。その理由としてともに遠位知覚神経がD.M.

に侵されやすいためとしている。しかし未だ理由は明らかにはされていない。

この型に属するノイロパチーとして Said²⁵²⁾らは興味ある症例を報告している。すなわち彼らの報告では臨床的に仮性脊髄空洞症を示唆する症状を呈し遠位知覚ノイロパチーの所見として疼痛知覚の消失、足部潰瘍と足関節のノイロパチー性関節症をきたし自律神経障害と激しい自発性疼痛を5例中3例に観察している。

この症例に見られるごとくD.M.性 Neuropathic Arthropathy (D.M.性神経症性関節症)はまれではあるが、発生するのは知覚性多発性ノイロパチーの合併症として発症するのである。Martin¹⁸⁶⁾は150例のD.M.のうち9例で関節症が観察されたとしている。Robillard²⁴⁵⁾により集められた109例のこの種の症例のうち91例に足関節が侵されている(上述)。このことは脊髄癆に際しては遠位の関節が侵されることが少ないことと相反している。このノイロパチーに伴う関節症で遠位の関節が侵される比率が高いことは、このノイロパチーが遠位で優位の病変を示すことと関連すると考えられる。

最近、Dyck & Giannini⁷⁹⁾は多少異なった分類を発表している。それに依れば

① Diabetic Neuropathy (DP) (糖尿病性多発ノイロパチー)

慢性対称性知覚運動自律神経型多発ノイロパチーとして、下肢の長い神経を長期にわたり侵す。

② Proximal Diabetic Neuropathy (PDN) (近位糖尿病性ノイロパチー)

(同義語)

Diabetic Myelopathy

Diabetic Amyopathy

Femoral-Sciatic Neuropathy

Femoral Neuropathy

Subcutaneous Peripheral Neuropathy

Bruns-Garland Syndrome

Monophasic Lumbosacral Radiculoplexus Neuropathy

Proximal Diabetic Neuropathy

③ Truncal Radiculopathy (TR) (軀幹根ノイロパチー) 神経根、神経節、の走向 segment course に広がるNeuropathy. そしてMonophasicの臨床経過とる。

④ Diabetic Autonomia (糖尿病性自律神経症)

眼, 心臓, 消化管, 汗線, 膀胱および腸管の括約筋を侵す.

⑤ Upper limb mononeuropathy (上肢型単ノイロパチー)

手根Tunnel 現象等の重症D.M.に見られる.

⑥ CranialⅢ Neuropathy

第Ⅲ脳神経のノイロパチー. 瞳孔運動神経は免れる.

⑦ Hypoglycemic Polyneuropathy (低血糖性多発ノイロパチー)

繰り返す低血糖による. 下肢を侵す.

上述の分類には 5 および 7 のごとく聞き慣れないものも含まれるが, とともに病理学的に裏付けられたものではなく, 可能性をも含めて分類したものである. この上肢型ノイロパチーはD.M.患者で頸部神経根ノイロパチー(Cervical Radiculopathy), 腕神経叢ノイロパチー (Brachial Plexus Neuropathy), びまん性多発ノイロパチーを伴うものをいう. その頻度は明らかにされていないが, 神経内鞘での浮腫や結合組織増加等による圧迫によると考えられている. また, 低血糖性多発ノイロパチーはインスリン治療中に, 時に出現する低血糖によるとされる.

2). 自律神経障害を優位とするノイロパチー

D.M.患者での自律神経障害は古く, Buzzard⁴⁸⁾によってすでに報告されているが, 後にJordan¹⁴³⁾ら, Rundles²⁵¹⁾によりその頻度等が報告され¹⁷⁰⁾, 1979年にはClarke⁶⁴⁾ら, Ewing⁹²⁾ら, 宇尾野³¹⁹⁾, 後藤¹¹⁹⁾らにより総説が報告されている.

この型のD.M.性ノイロパチーは広範囲の自律神経系を侵すが, 長い線維が短い線維より侵されやすいことは前者と同様である.

これには臨床的に,

- ① 瞳孔および涙腺機能障害
- ② 心脈管系障害
- ③ 体温調節機能障害
- ④ 消化管障害
- ⑤ 生殖器・排尿障害
- ⑥ 呼吸器障害

等の一つあるいは複数の臓器の障害として現れてくる.

D.M.に際し自律神経の関与することは前述のごとく前世紀より記載されている. それらの記載によ

れば, 瞳孔は縮小し対光反射は減ずる¹³⁵⁾. その他, 網膜に関しては浮腫および小出血があり¹¹⁹⁾, また, D.M.性白内障の原因として果糖代謝の異常が指摘され, 糖の中間代謝物質の Polyol がレンズ内に Sugar spot として蓄積する¹³⁰⁾とされている.

心脈管系の異常として, 心拍数の異常が現れ安静時でも増加する. しかしこの増加はD.M.では安静時には再び消失する. 起立時には時に心悸亢進が生じる. これは迷走神経刺激により制御される.

体位による低血圧³⁸⁾と心臓の脱神経および徐脈がある. 少し古い報告ではあるが Bradbury & Eggleston³⁷⁾によると, 異常な血管運動反射を示し, 心悸亢進を伴わない起立性低血圧や²⁹⁾, 時に無汗症および陰萎等の自律神経障害を合併することがあるとしている. Rundles¹²⁵⁾は125症例中18例に立ち暗みや失神を報告し, またBerner²⁹⁾は重症の知覚性ノイロパチーを伴う起立性低血圧の例を記載している. Martin¹⁸⁵⁾は軽症のノイロパチーにも脈管運動機能の障害のある患者について報告を行っている. その理由としてSharpey-Schafer²⁶⁵⁾らは起立性低血圧は血管入力線維への侵襲によるとなし, D.M.性ノイロパチー患者の20%にみられることを報じている. Cryer⁶⁸⁾らは起立時にNorepinephrineの減少をみている. Nathanielsz & Ross²⁰⁴⁾はD.M.患者での異常なValsalva反応と, 他の合併症(とくに知覚性ノイロパチーの場合に著しい)がみられることを報じている. これらは年齢だけでなく, D.M.罹患の期間とともに増加する血管神経入力線維に対する侵襲によるとされた²⁶⁵⁾. これに対し, Aagaenæs¹⁾は輸血管の神経支配に関係するとしている.

骨格筋および内蔵神経の障害は交感神経支配の血管収縮神経への侵襲がその主な理由とされている. しかし他の因子, 血清中レニンの低下⁵¹⁾ ⁶³⁾や, 起立位に際してのノルアドレナリン反応低下も否定出来ないとしている⁶²⁾ ²⁵⁶⁾.

体温調節機能に対する障害の内, 発汗の障害として無汗症が挙げられる¹¹⁷⁾. これは初期に足部に現れ, 広範囲に広がり左右対称性にみられる¹⁾ ¹⁸⁵⁾ ²¹⁰⁾. この発汗障害による温度調節の障害は後神経節線維の変性によるとされ, 立毛筋への神経消失を伴う. Barany¹⁹⁾, 入来¹³⁸⁾. Rundles²⁵¹⁾は頭部および上半身に発汗の生ずるD.M.患者で熱耐性 (heat tolerance) の概念を報じ, Goodman¹¹⁷⁾は下肢と下軀幹に異常のみられる症例を報告し, 無汗症の結

果としている。D.M.性ノイロパチー患者での熱調整に関しAagenaes¹⁾により記載されている。

消化管での障害のうち、食道無力症は他のD.M.性胃腸症状と共に現れる¹³³⁾。これには内腔の拡張・蠕動運動の消失・内容物の排出遅延が記載されている^{181) 182) 192)}。無力性胃拡張症は上腹部の不快感・食欲不振・膨満感を伴い、まれに嘔吐・吃逆¹³⁴⁾を示す。食道¹³³⁾および大腸無力症は長期D.M.患者にみられる。これには自律神経の脱神経による結果とみなされる^{27) 225)}。D.M.性下痢は夜間に多いとされる。胆嚢では収縮不全・拡張がある^{34) 108) 110) 116)}。

泌尿生殖器障害に関しては、Jordan & Crabtree¹⁴⁴⁾、Rudy²⁵⁰⁾らにより報告されているが、その後Ballfour¹⁶⁾ら、Ellenberg⁸⁸⁾、今林¹³⁴⁾らによって報告されている。D.M.ノイロパチーの14%にみられる²⁵¹⁾。発症は緩慢で、排尿間隔の延長、次いで排尿困難・残尿・排尿後の滴下や夜間の失禁をきたす。無力性膀胱(神経因性膀胱)と呼ばれる状態である。

陰萎はよく知られた合併症でD.M.患者の30%~60%にみられ、年齢とともに増す⁹⁶⁾。

これら自律神経系での障害に関し、その病理像はDuchen⁷⁶⁾らや、Ellenberg⁸⁸⁾により報告されている。その後の報告でも侵襲を受ける臓器や、その種類、重症度は必ずしも一致した見解を得ていない。しかし、自律神経への侵襲は次第に強調されてきた。これまで主として知覚枝を侵すとされてきた末梢知覚枝への侵襲は、知覚神経の栄養血管に分布する栄養神経(自律神経に属するが)への侵襲とみなす所見が見出され、強調されるようになり、むしろこの栄養神経への侵襲が問題であるとされるようになった。これは長期の交感神経切断時の動脈壁での変化も報告されているが、その両者の所見は同一である。すなわち、D.M.ノイロパチーではFronek¹⁰³⁾ら、Appenzeller⁸⁾らの報告によれば傍脊椎交感神経節で神経細胞は腫大し、胞体内にPAS陽性の物質が蓄積しているとし、このことはまたHensley¹²⁹⁾らおよびAppenzeller⁷⁾らによっても確かめられている。

またLow¹⁷⁴⁾らはSplanchnic Nerveの計測により大径の有髄線維の数は約1/2に減じ、さらに残存するものにおいても髄鞘の破壊が顕著であることを報告している。この変化は一つには対称性知覚性ノイロパチーにおけると同様に、小径線維または自律神経系に多く含まれる無髄線維の脆弱性によるものと考えられるが(上述)、そのほか同時に神経細胞内およびシユワン

細胞内での変化が指摘されていることより、代謝性の変化をも考慮する必要があるとされている。そしてこのほうが著しいことが指摘されているPowell²³⁵⁾ら、Beggs²³⁾、Malik^{173) 175)}らも内鞘での変化は外鞘のそれに比しはるかに著しいことを述べている。ことに1992年彼らのうちBeggsにより病変の主座は神経内鞘の毛細血管に分布する神経にあると主張している。すなわち、Beggs²³⁾らによれば組織化学的に内鞘の毛細血管壁に分布する微少神経において軸索が変性消失し、シユワン細胞よりなる空虚な線維が残存していることを述べ、このことは自律神経系に属する血管栄養神経の破綻を示すものとみなしている。

3). 運動性ノイロパチーについて

非対称性近位有痛性運動性ノイロパチーは、古くBruns⁴⁵⁾によって報告されている。Garland¹¹¹⁾らによりDiabetic Myelopathy(D.M.性脊髄症)の名で報告された左右非対称性の有痛性のノイロパチーで、他覚的知覚障害よりも筋の脱力萎縮が前景となる型である。当初、病変は脊髄にあると考えられ、このような病名がつけられたが、後にGarland¹⁰⁹⁾はこの型のノイロパチーは筋に責任病巣があるとしてDiabetic Amyotrophy(D.M.性筋無栄養症)と呼んだ。この型についてAsburyは脊髄神経の近位前根部に病変があると考え、Proximal Diabetic Neuropathy(1977)の名称が好ましいと考えた。そしてその臨床的特徴より(Proximal Asymmetric Painful Primarily Motor Neuropathy(近位非対称性有痛性運動優位性ノイロパチー)の名称を用いた。Watkins³³²⁾によるAcute Painful Neuropathy(急性有痛性ノイロパチー)に相当する型である。この型は中年およびそれ以降の年齢の軽症のD.M.患者に現れ、発症は疼痛を伴い、急性あるいは亜急性に筋脱力および萎縮を示し、反射の低下をきたす。知覚障害は少ない。その上一側を侵し坐骨神経が支配する大腿部の筋にみられることが多い。また、下肢の前側方筋群は同時に侵され、Anterior Compartment Syndromeと呼ばれるゆえんである。Asburyはこの型をProximal Diabetic Amyotrophyと命名しているが、これら侵襲部位への動脈の閉塞または狭窄による虚血性病変と考えられている。ただし、これらが一つの疾患単位であるか否かは未だ明らかではない。これは動物モデルWBN/Kobでの自然発症D.M.ラットのノイロパチーでの所見と同様である^{201) 210)}。

4). 単神経ノイロパチーについて.

D.M.患者には非D.M.者に比し高率に外眼筋の麻痺が発生する. 病変は第3脳神経に現れることが多く¹²⁾, 次いで第6脳神経に多い. また, まれに第4脳神経に現れるが, この場合他の脳神経にも病巣を生ずる. 発症は急激で時に眼痛を伴う^{15) 67) 75) 147)}. 原因として上述の神経へ分布する動脈枝の血栓や動脈硬化症による血管内腔の狭窄や虚血によるとされている. したがってこれら脳神経の壊死を伴っている.

IV. D.M.ノイロパチーの病理所見

D.M.ノイロパチーの基本的病変について

後述するごとくD.M.ノイロパチーの原因については多岐にわたる説が述べられている. 代謝の面から, 中毒の面から, 体液循環の面から等々. これらに加えて神経線維の解剖学的な特異な構造等が関係するものと思われる. これらを理解するためにD.M.ノイロパチーの基本的病理像を検討する必要がある.

1). D.M.ノイロパチーの病理像の基本的病変は

Auchi¹⁴⁾, Buzzard⁴⁸⁾, Eichhorst⁸⁶⁾, Pryce²³⁷⁾, Marinesco¹⁸⁴⁾らによって末梢神経の末梢部に著しい変性を生じることが報告されている. しかし侵襲部位に関してそれ以後の報告では種々の意見が述べられ一定していない¹²⁴⁾. すなわち後根神経および脊髄に病変の主座があるとする説¹⁶⁵⁾, 脊髄後索にあるとする説³⁴³⁾等があり, これに加えてWoltman³⁴⁷⁾は障害は末梢神経にあり, これは神経栄養血管の閉塞虚血によるとしている. これに対しHarriman¹²⁷⁾やDolman⁷²⁾は広く存在する血管病変よりも代謝異常を重視した. このように神経線維での変化の原因に関しても意見が分れていた.

D.M.の際, 神経の組織像はノイロパチーの型によって異なるところは少なく, いずれの型でもほぼ同様の所見を示している. 異なるのは侵襲を受ける神経の種類と部位とである. その組織像には①神経束内血管病変があり, これに加えて神経線維そのものによる諸臓器の二次的変性がある. 神経線維の変化には②軸索の変性 (Axonal Degeneration) ③髄鞘の消失, 特に節性脱髄 (Segmental Demyelination) とが主病変である. これに加えて④神経構成成分での諸変化が付加される^{47) 104) 116)}.

2). Angiopathyについて

D.M.性ノイロパチーの発現に血管障害が関与することはすでに多くの人により述べられておりChopra⁶¹⁾ら, Fagerberg⁹⁵⁾, Bischoff^{32, 33)}, Vital^{323, 324)}らは血管内腔の閉鎖と虚血による末梢部組織の壊死, 血管外皮細胞基底膜の肥厚を指摘している. 基底膜の肥厚は常に認められる変化の一つで非D.M.性のノイロパチー患者での変化に較べ, より著明で有意な差がある. シュワン細胞や血管内皮細胞の基底膜にも有意な肥厚がある. しかし周膜細胞の基底膜ではより一層明らかである. これら血管変化に加えてMcMillan¹⁹¹⁾はMicroangiopathyにより血液粘度の変化すること, 赤血球膜の変化, ヘモグロビンの非酵素的 Glycosylation 異常による細胞内への酸素供給の障害等が報告されている¹⁹⁴⁾. また, Dyck⁸¹⁾らは基底膜の厚さの計測によりノイロパチー発現に対する血管要因を強調している. これらは形態学的に発生病理の上からも多くの人に認められているが, ことにこれら変化により生じる血液神経関門の障害が, D.M.ノイロパチー病変の背景にあると指摘されている^{21) 236)}. また, 神経線維の周鞘および内鞘の毛細血管の障害に基づくと思われる血液神経関門の障害は神経束内で, 内鞘毛細血管より内鞘内へ漏出した体液に対し周膜細胞は選択的ろ過膜として作用するのみならず, 扁平な同心円状に配列する同細胞を互いに繋ぐいわゆる Tight junctionのZonulae occludensの破綻が報告され²¹⁾, これに毛細血管の肥厚が加わる. Powell²³⁶⁾らによれば毛細管壁の肥厚は $18.9 \pm 9.9 \mu m^2$ (対象 $6.9 \pm 4.1 \mu m^2$) と計測している. さらに血管障害とともに血管透過性に異常な変化が現れ, 周鞘の tight junctionに形態的变化が現れる以前に末梢神経周鞘での透過性の亢進が浮腫としてみられる. Rechthand²⁴³⁾によるとC14 Mannitolによる透過性の検討をストレプトゾトシンD.M.ラットにつき行ったところ, 約100%の透過性の増加がみられた. さらに中枢神経の脳での変化より末梢神経での変化がより一層著しいことを示している. すなわち中枢神経系での血液脳関門よりも末梢神経系の血液神経関門の方が障害を受けやすいことが理解される. このことは内鞘内に浮腫液として貯溜し, α 2-macroglobulinに属す蛋白融解酵素の抑制物質を内鞘内に留める原因と考えられている⁴³⁾. そのためにこの抑制物質による基底膜の分解消化を低下せしめ, さらなる基底

膜の肥厚となって残存するものと考えた^{141) 219) 236)}、周鞘細胞の基底膜の肥厚³⁴⁴⁾や、シュワン細胞や³²⁾、内鞘毛細管の基底膜の肥厚³²²⁾はいずれも機を一にするものと考えられる。実験的ラットにおいても Seneviratne²⁶¹⁾ は内鞘毛細管透過性の異常を報じている。

3). Axonopathyについて

D.M.性多発性ノイロパチーの病変は、前述のごとく末端部に著しい軸索変性または消失^{218) 300)}、および節性脱髓^{218) 301)}である。そして彼らによれば軸索変性は臨床上の重症度とほぼ平行するが、その像は他の原因によるノイロパチーと異ったD.M.に特異という病変ではない。

4). Myelinopathyについて

一方D.M.性ノイロパチーにおける髓鞘での特徴的变化として既述のごとく節性脱髓がある。また、シュワン細胞が同心円状に増殖配列を示す玉ねぎ状変化(Onion bulb)が出現する。節性脱髓は伝導速度の低下からも予想されており¹¹⁵⁾、またときほぐし法により示唆されているが³⁰⁰⁾、慢性潜行性のD.M.において著明で、大径線維に生じやすい³⁰¹⁾。病機の髓鞘またはシュワン細胞への直接作用で、また、軸索の障害により特に節間部に二次的に生じた限局性の脱髓である。

節性脱髓に関しSugimura²⁸⁶⁾らは先行する軸索の萎縮や腫脹がないことより、一次的侵襲は髓鞘またはシュワン細胞にあることを示唆し、軸索への病変とは別個の作用による変化であると述べている。同様の意見はBehse^{24, 25)}ら、Yagihashi³⁴⁹⁾らによっても述べられ、ことにBallin¹⁷⁾らは脱髓と軸索変性とは原因的には関係がないとしている。肥大性変化、例えばOnion bulbのごときは長期のD.M.ノイロパチーに出現し、繰り返す髓鞘の変性と再生の結果生じるとされている¹⁷⁾。小径線維の場合、この節性脱髓はあまり問題にならない^{33) 42)}。この脱髓病変と軸索変性のいずれが先行するかの因果関係は明らかにされてはいない。言い換えれば両変化のうち、いずれが一次的のものであるか未だ解決されていない。このD.M.にみられる脱髓は一つまたは数個の節間部髓鞘に生ずるいわゆる節性脱髓である。この変化は従来局所のシュワン細胞への侵襲により、髓鞘の維持が不十分になった結果、節間部に限局して現われる脱髓とされ、軸索の変化はほとんど無いか

あるいは軽度とされたものである(例えばジフテリア毒素による節性脱髓)。言い換えれば髓鞘への一次的侵襲を意味している。Dyckは尿毒症ノイロパチーの研究に際し、軸索への一次的侵襲に続き、その局所の髓鞘に変性、さらに脱髓を来すことを観察し、その節性脱髓が軸索の変性に続いて生じる二次的变化と考えた。このDyckのいう髓鞘の変化は、軸索変性に基き末梢側全域に広がるWaller型変性を意味するものではなく、局所で軸索変性、節性の髓鞘破壊を来すもので二次的脱髓と呼ばれ、一般の脱髓とは区別された。このような現象が有るか否かは未だ解決されていない。

これら変化に加へ玉ねぎ様変化が生じるが、この変化は潜行性に、かつ、髓鞘と軸索とに繰り返へす変性と再生とにより軸索周囲にシュワン細胞の同心円状の増殖したことを示すものである。このOnion bulbはD.M.ノイロパチーに際して始めて報告され、D.M.特異のものと考えられていた。しかし、その他の原因によるノイロパチーにも、例えば先天性ノイロパチーにも見出されたこと、例えば先天性ノイロパチー等から、現在では単にシュワン細胞の繰り返す変性と再生による変化とされD.M.特異のものではない。

5). 自律神経での病変

末梢神経のうち、自律神経での病理像に関する記載は、その臨床像の記載に比べその数は極めて少ない。Appenzeller⁸⁾らは神経索で神経細胞の腫脹とPAS陽性顆粒の沈着を報じ、これはHensley¹²⁹⁾らによっても確認されている。Appenzeller⁷⁾らおよびOlsson²¹⁸⁾らにより交通枝で節性脱髓および軸索消失が報告されている。その他自律神経系での病変像には特異的なものは認められていない。体神経における同様の病変が神経節細胞や神経線維に軽度ながら認められるに過ぎない。

D.M.に際しての動脈硬化症は種々のレベルでの変化が問題となる。古くは中等大動脈のレベルでの硬化が重視されていた¹⁾。しかし上述のごとくさらに末梢部の動脈での変化が注目されて来たが^{66) 151)}、近年、上述の如くに末梢部の血管に伴送する神経、すなわち神経束内鞘の毛細管の硬化とそれに分布する細小神経の変性とに注意が向けられるようになった^{23) 175)}。この部の神経は自律神経に属するものであるが、それら神経の変性、血管運動機能の障害、さ

らに血行障害を始めとする諸変化の原因となるものと思われる(後述)。

6). Diabetic amyotrophyについて

D.M.の際しばしば筋肉,特に下肢筋に侵襲がみられる。Diabetic Amyotrophyと呼ばれているが,その名称には多少の混乱があり,最初の報告者Gerland¹¹¹⁾らは脊髄に病変があるとしてDiabetic Myelopathyとしたが,後に脊髄神経に責任病巣があるとし,Diabetic Amyotrophy¹⁰⁹⁾と名付けられた。Gregersen¹²³⁾によっても同名の診断で報告されている。また,Hamilton¹²⁵⁾,Tomonaga³¹⁵⁾らにより電顕検索の結果が報告されている。これらの報告では同一疾患につき記載されているとは思われないが,それらによれば病変はⅡ型筋線維に現れ,Z帯に種々の異常を現す。すなわちZ帯のstreamingやrod形成を来し,グリコーゲン顆粒の貯留,ミトコンドリアの空胞化と凝集等がみられる。これらは除神経の所見として従来から知られている。それと同時に支配神経の神経内鞘の毛細管の基底膜の肥厚と同内皮細胞の変性像がみられ,同時に血液神経関門(BNB)の破綻を示す。これらの変化は一元的に毛細管の狭窄により生じた虚血の結果除神経による所見として理解し得るものである。

V. D.M.ノイロパチー発現におよぼす

Microangiopathyの意義

一般のD.M.に際し種々の臓器にみられる共通した変化としては,まず,動脈硬化症および血管病変が挙げられている。動脈硬化症に伴う血管の狭窄・栓塞形成,それに基づき支配神経束を変性・壊死に陥れる症例としてAsbury¹²⁾らの報じた第Ⅲ脳神経障害は稀な症例ではあるがD.M.ノイロパチーに含まれるものであろう。しかし,多くのD.M.ノイロパチーでは血管病変は神経束末梢部の神経内鞘および周鞘の毛細血管レベルでの病変として取上げられている。

D.M.に際しての神経変性に関しBeggs²³⁾ら, Malick^{117,179)}らは神経内鞘の栄養血管を支配する細小神経の病変と支配を受ける血管そのものの変化に注目して検索を行った。これら部位での神経は自律神経系に属するものであるが,D.M.患者ではノイロパチーの有無にかかわらず非D.M.者に比較してより一層著明な病変を示す。すなわち毛細管壁の基底膜

の肥厚,内皮細胞の増加および内腔の狭窄等を示している。さらに血管壁に分布する栄養神経では軸索の消失を来し,残存する場合でも周囲のシユワン細胞内にグリコーゲン顆粒や,電子密度の高い物質の蓄積,ミトコンドリアの変化や繊維様物質よりなる封入体が認められている。これら変化は軸索変性の初期の変化と考えられるが,やがて軸索はシユワン細胞を残して消失する。そして,軸索の無い空虚な神経線維を残す。このような軸索変性を来した神経の栄養血管では次いで末梢部の支配領域に様々の変性像を示してくる。この栄養血管に於ける支配神経の脱落の所見は,D.M.患者の40%にみられる。臨床的には種々の臓器での障害は毛細血管に分布する自律神経支配の機能障害と考えられた⁹³⁾。末梢性ノイロパチーを有するD.M.患者ではその頻度はさらに高い。これは自律神経障害はノイロパチーに先行することを示すものである。

この神経脱落は,さらに栄養血管の変化をもたらしと考えられた。その結果末梢循環障害をきたす。そして虚血による臓器特異の病変となって現れる。

VI. D.M.ノイロパチーの原因

1). 遺伝的背景

D.M.発現に関する病因論のうち,第一の問題に遺伝的背景の関与がある。McLaren¹⁹⁰⁾らにより遺伝的背景に関し報告がなされたが,これが明らかにされたのはBarnett²⁰⁾らの報告によるとされている。その後D.M.には少なくとも2種類の型が区別された³⁵⁾。その一つとしてインスリン依存性D.M.Ⅰ型は自己免疫機序により^{55) 69)},またウイルス感染,例えばCytomegalovirus²²⁴⁾, Epstein-Barrウイルス²⁵⁵⁾, Mumpusウイルス²²⁸⁾, Coxackiウイルス¹⁰¹⁾やNO(一酸化窒素)等の中毒物質によりラ氏島のβ細胞が破壊され,そのためインスリン分泌が障害される型でBarnett²⁰⁾らによる一卵性双生児での研究により明らかにされた。発症に関係するのは遺伝子だけではなく環境因子が関係する。また遺伝的背景には複数の遺伝子が関与し,その一つはMHC領域にあり,クラスⅡ抗原遺伝子と関連するとされた。これは第6染色体の短肢にあり,HLA-DQA1,HLA-DQB遺伝子との複合体と考えられている。Todd^{312,313)}によりD.M.Ⅰ型との関連が報告され,Ⅰ型D.M.の発症に対し関係が深いことも解ってき

た^{48) 156) 305)}。さらに一酸化窒素によるこの型の糖尿病発症も報告されている^{97) 153) 161)}。この型のD.M.の疾患モデルとして、最近横井³⁵³⁾らはKDP系ラットのD.M.Type 1の意義を報じている。

他方インスリン非依存性D.M. II型は比較的年齢の進んだ人にみられ、慢性の経過をとり、ケトシスを伴わない。その発症は緩慢である。遺伝的背景に関しては未知の点が多いが、Glucokinaseの異常が報告されており、それに環境因子の関与が強く示唆されている。その関与する環境因子につき種々意見が述べられてきたが肥満⁶²⁾や異常な糖代謝が特に重要視されている。これにはインスリンそのものに異常がある場合²⁴⁹⁾、受容体に異常がある場合²⁰⁹⁾、ブドー糖輸送担体に異常のある場合^{198) 213)}、Glucokinase異常症^{58) 175) 205)}が報告されている。そのほかミトコンドリア遺伝子異常^{18) 65) 112) 154)}等による母系遺伝が報ぜられている。この母系遺伝には遺伝性筋症に合併することも報告され、この遺伝性疾患の一つとされる筋症 Mitochondrial encephalomyopathy with Lactic Acidosis (MELAS)にも同様にmtDNAの変異が3243bpに認められる^{2, 3) 18)}。これは5-15才の小児に現れ、脳出血様の発作、筋肉の脱力、精薄、短軀、血中および髄液中の乳酸値の上昇等の症状を示す。このようにmtDNAによる母型遺伝が問題になってきている。

現在D.M.研究のうちもっとも活発に研究が進められているのはこれ等の遺伝に関するものであろう。

2). 生化学的代謝障害

D.M.の原因として生化学的または一般代謝異常によると考えられるものに、かつてビタミン欠乏症が指摘されたことがある。これには糖代謝に関与するものが多いが、Gilliat¹¹⁵⁾は実験的サイアミン、B¹²、パントテン酸等の欠乏症によりD.M.性変化を見出し得えなかった。著者による実験的研究によっても原因的関連は認められていない^{354) 355)}。また、血中乳酸値に関する研究も臨床的ノイロパチーの出現と関連しない³⁰⁴⁾。

D.M.に際して代謝上の異常として脂質が問題となる。脂質代謝に関しては、1935年 Jordan らはPhospholipid, cholesteroid, Cerebrosideが神経組織より減じていることを報じ、これは髄鞘の変性に基因すると考えた。そしてこれは血管閉塞による血液供給の減少によるものとした¹⁴⁶⁾。Randall²⁴²⁾は動

脈硬化症による髄鞘からの脂質の消失によるものと異なるところはないとしている。動物実験により脂質の合成やその組成に関して異常が認められたが、その研究手技上種々の問題があるとされている。Brown⁴²⁾らは非特異的なコレステロール・セレブロサイド・リン脂質・Phosphatidyl inositolの減少を報告している。しかし現在原因としてノイロパチーと関連し得るものはない。これらは現在ではむしろD.M.発症後の二次的な異常とみなされる。

3). ソルビトール蓄積説

ブドー糖が果糖に転換される際、Aldose Reductaseの作用によりソルビトールが形成される^{106, 107)}。さらにPolyol-脱水素酵素の作用により果糖になる^{65) 128)}。この代謝系は神経、水晶体、腎髄質、精囊、胎盤で認められている。van Heynungen¹³⁰⁾およびKinoshita¹⁵⁸⁾らによれば、D.M.では、ブドー糖酸化に際し眼球レンズ内でソルビトール貯溜が起り水分浸透圧上昇、組織障害、さらに白内障を生じるとされ、D.M.に際しての白内障の発生原因と考えられた。この代謝に関与するAldose Reductase阻止剤はソルビトールのレンズ内貯溜を防ぎ白内障の出現を防止する。Gabbay^{106, 107)}らはアロキサンD.M.で神経内にソルビトールおよび果糖の貯溜をみている。そしてこれは血中ブドー糖の濃度と比例する。さらに、Gabbay はD.M.では神経内でのソルビトールの増加を報告している。これは実験的Streptozotocin D.M.ラットで観察されたものであるが、同時にWard^{327, 328)}らもD.M.患者で尿中でのソルビトールの排泄が増加することおよび同剤投与により侵されていた神経の刺激伝導速度が回復することを述べている¹⁴⁸⁾。また、ソルビトールはAldose reductase Inhibitorの投与により神経内での減少を認め(前述)たが、同時に、後述のInositolの濃度の低下、また、軸索輸送(Axonal transport)の回復をもみた¹⁸⁸⁾。これはStreptozotocin D.M.ラットについての報告で、ひとのD.M.では結論がでていない¹⁶²⁾。

4). ミオイノシトール欠乏説

このミオイノシトール欠乏症はGreene¹²¹⁾らにより提唱された。Streptozotocin D.M.ラットにおいてMyoinositol, Inositol lipidが欠乏すること、およびInositol添加食により神経伝導速度の低下を防ぐことが出来るという報告による¹⁸⁸⁾。元来

Inositolは神経細胞や軸索表面に存在し、イオンチャネルを通じての細胞膜透過性に関与するとされている。神経細胞への取込みは高血糖により抑制される。実験的 Streptozotocin D.M. では同時に Myoinositol および Inositol 脂質の神経内での減少も認められている¹²²⁾。食餌中への Inositol 添加により刺激伝導速度の低下が防がれることも明らかにされており、そして生理学的に膜の Phosphatidyl inositol による Na-K-ATPase の活性低下が防がれることも報ぜられている²⁷⁴⁾。最近 Pfeifer²³⁰⁾ らにより興味ある報告がなされた。すなわち彼等は血糖のコントロールに加え、大量の myo-inositol を加えた食餌中に aldose 還元阻止剤および γ -linoleic acid を加えて臨床実験を行い良い結果をえている。これは人での実験であるが神経の刺激伝導の改善とノイロパチーの改善がみられた。このことは高血糖持続中にもかかわらずソルビトールの蓄積と Myoinositol 欠乏とは、共に Aldose reductase inhibitor 投与により防がれ、かつ用いられた薬物は異なった作用を持つものと思われるが注目すべき実験であろう。

Ⅶ. ま と め

以上 D.M. 性ノイロパチーにつき、その沿革、報告されている病理像および発生に関与する原因等につき述べてきたが、このノイロパチーの背景にある D.M. は周知の如く膵臓インスリンの欠乏または変質による糖代謝の異常に基づくものである。しかし一般に D.M. においては D.M. そのものの変化よりも、むしろその合併症の方が問題であり、その内でも D.M. 性ノイロパチーはもっとも注目すべき合併症の一つである。その数は年々増加し、また患者の年齢の増加とともに増えている。しかもこの合併症は多くの臓器を侵し、互いに病変は関与し合って多臓器に合併症として発現する。

ノイロパチーについていえば、毛細管レベルで、特に強い血管病変とその血管壁に分布する栄養神経の変性が注目され、しかもこの変化は自律神経に属する下肢末梢神経において、中枢神経よりも著しいことが指摘されてきた。そして問題視されるようになり、その他種々の変化、例えば網膜症、網膜に於ける浮腫・出血等が血液神経関門の破綻として理解し得られると思われる。このような視点に立ち、交感神経

賦活化を目標に取り組むことも考えねばならぬ。特に鍼灸治療または鍼灸医学の取り組む領域として理解すべきであろう。

特に D.M. ノイロパチーはその多くが問題となる慢性経過を取る知覚性ノイロパチーは、潜行性に経過するだけにその予防は長期にわたることを覚悟せねばならないと考えられる。

参 考 文 献

1. Aagaenae, O. Neurovascular examinations on the lower extremities of young diabetics, with special reference to the autonomic neuropathy. Copenhagen, C. Hamburgers Bogtrykke, 1962.
2. Alcolado, J.C. Mitochondrial DNA defects in diabetes mellitus. *Diabetologia* 36: 578, 1993.
3. Alcolado, J.C. Majid, A., Ishihara, H. et al Mitochondrial gene defects in patients with NIDDM. *Diabetologia* 37: 372, 1994.
4. Alderman, J.E. Diabetic anterior neuropathy -clinical and pathological observations. *J. Mt. Sinai Hosp.* 5: 396, 1938.
5. Althaus, J. Neuritis of the circumflex nerve in diabetes. *Lancet*, 1: 445. 1890
6. Amenta, F., Mione, M.C. & Napoleone, P. The autonomic innervation of the vasa nervorum. *J. Neurol. Transm.* 58: 291, 1981.
7. Appenzeller, O. & Ogin, G. Myelinated fibers in human paravertebral sympathetic chain white rami communicating in alcoholic and diabetic patients *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 37: 1155, 1974.
8. Appenzeller, O. & Richardson, E.G. Jr. The sympathetic chain in patients with diabetic and alcoholic polyneuropathy. *Neurology* 16: 1205. 1966.
9. Appenzeller, O., Dhital, K.K., Cowen, T. et al. The nerves to blood vessels supplying blood to nerve: The innervation of the vasa nervorum. *Brain* 304: 383, 1984.
10. Archer, A., Watkins, P.J. Thomas, P.K. et al. The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 46: 491, 1982.
11. Asbury, A.K. Proximal diabetic Neuropathy. *Ann. Neurol.* 2: 179, 1977.
12. Asbury, A.K., Aldredge, H., Herschberg, R. et al Oculomotor palsy in diabetes mellitus: a clinicopathological study. *Brain* 93: 555, 1970.
13. Asbury, A.K. & Johnson, P.C. Diabetic Neuropathy, in *Pathology of peripheral nerve.*

- Asbury, A.K. & Johnson, P.C. (eds.), Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1978, p.96.
14. Auché, B. Des alterations des nerfs périphériques chez les diabétiques. *Arch. Med. Exp. Anat. Pathol.* 2: 635, 1890.
15. 馬場正之 他 : 糖尿病性眼筋麻痺. *神経内科* 7: 319, 1977.
16. Ballfour, J. & Ankenman, G.J. Atonic neurogenic bladder as a manifestation of diabetic neuropathy. *J. Urol.* 76: 746, 1956.
17. Ballin, R.H.M. & Thomas, P.K. Hypertrophic changes in diabetic neuropathy. *Acta Neuropath.* 11: 93, 1968.
18. Ballinger, S.W. Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4kb mitochondrial DNA deletion. *Nature genet.* 1: 11, 1992.
19. Barany, F.R. & Cooper, E.H. Pilomotor and sirdomotor innervation in diabetes. *Clin. Sci.* 15: 533, 1956.
20. Barnett, A.H., Effe, C., Leslie, R.D.G. et al. Diabetes in identical twins: a study of 200 pairs. *Diabetologia* 20: 87, 1981.
21. Beamish, N.G., Stolinki, C., Thomas, P.K. et al Freeze-fracture observations on normal and human perineurial tight junctions: alterations in diabetic polyneuropathy. *Acta neuropath.* 81: 269, 1991.
22. Beggs, J.L., Johnson, P.C., Olafsen, A. et al. Transperineurial arterioles in human sural nerve. *J. Neuropath. Exper. Neur.* 50: 704, 1991.
23. Beggs, J., Johnson, P.C., Olafsen, et al Innervation of the vasa nervosum: changes in human diabetics. *J. Neuropath. exper. Neur.* 51: 612, 1992.
24. Behse, F., Buchthal F., Carlsen, F. et al(B) Unmyelinated fibres and Schwann cells of sural nerve in neuropathy. *Brain*, 98: 493, 1975.
25. Behse, F., Buchthal, F. & Carlsson, F. Nerve biopsy and conduction studies in diabetic neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 40: 1072, 1977.
26. Bell, M.A. & Weddell, A.G.M. A morphologic study of intrafascicular vessels in mammalian sciatic nerve. *Muscle Nerve* 7: 524, 1984.
27. Berenyi, M.R. & Schwarz, G.S. Megasigmoid syndrome in diabetes and neurologic disease. *Am. J. Gastroenterol.* 47: 311, 1967.
28. Berge, K.G., Sprague, R.C. & Bennett, W.A. The interstitial tract in diabetic diarrhea. A pathologic study. *Diabetes* 5: 289, 1956.
29. Berner, J.H. Orthostatic hypotension in diabetes mellitus. *Acta Med. Scand.* 143: 1336, 1952.
30. Bevan, R.D. & Tsuru, H. Long-term denervation of vascular smooth muscle causes not only functional but structural change. *Blood vessels.* 16: 109, 1979.
31. Bischoff, A. Ultrastrukture peripherer Nerven bei der diabetischen Neuropathie. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 72: 1138, 1966-1967.
32. Bischoff, A. Diabetische Neuropathie: Pathologische Anatomie, Pathologie und Pathogenese auf Grund elektronenmikroskopischer Untersuchungen. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 93: 237, 1968.
33. Bischoff, A. Ultrastructural Pathology of Peripheral Nervous System in early Diabetes. in Camerini Davolos R.A. & Coll H.S. (eds.): *Vascular and Neurologic Changes in Early Diabetes.* Academic Press, New York, 1973, p. 441.
34. Bloom, A.A. & Stachenfeld, R. Diabetic cystomegaly. *J.A.M.A.* 208: 357, 1969.
35. Boulton, A.J.W., Hardisty, C.A., Worth, R.C. et al Metabolic and genetic factors in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 23: 157, 1982.
36. Bouchard, M. Loss of the knee-phenomenon in diabetes. *Br. Med. J.* 237, 1884.
37. Bradbury, S.C. & Eggiston, C. Postural hypotension a report of three cases. *Am. Heart J.* 1: 73, 1967.
38. Bradley, J., Thomas, P.K., King, R.H.M. et al. Morphometry of endoneurial capillaries in diabetic sensory and autonomic neuropathy. *Diabetologia* 33: 611, 1990.
39. Branco, D., Teixeira, A.A., Azevedo, I. et al. (B) Structural alterations caused at the extraneuronal level by sympathetic denervation of blood vessels. *Arch. pharmacol.* 326: 302, 1984.
40. Britland, S.T., Young, R.J., Sharma, A.K. et al Relationship of endoneurial capillary abnormalities to type and severity of diabetic polyneuropathy. *Diabetes* 39: 909-913, 1990.
41. Brown, F.M., Brink, S.J., Freeman, R. et al. Anti-sympathetic nervous system antibodies diminished catecholamines with orthostasis. *Diabetes* 38: 938, 1989.
42. Brown, M.J., Martin, J.R., & Asbury, A.K. Painful diabetic neuropathy: a morphometric study. *Arch. Neurol.* 33: 164, 1976.
43. Brownlee, M. α 2-macroglobulin and reduced basement-membrane degradation in diabetes.

- Lancet 1: 779, 1976.
44. Bruce, D.G., Choisholm, D.J., Storlien, L.H. et al. The effects of sympathetic nervous system activation and psychological stress on glucose metabolism and blood pressure in subjects with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 35: 835, 1992.
 45. Bruns, L. Ueber neuritische Laehmung beim Diabetes Mellitus. *Berl. Klin. Wschr.* 27: 509, 1890.
 46. Bruyn, G.W. & Garland, H. Neuropathies of endocrine origin. in Vinken, P.J. & Bruyn, G.W. (eds.) *Handbook of clinical neurology*. Vol. 5. Amsterdam, North-Holland Publishing Co. 1970, p.20.
 47. Budzilovich, G.N. Diabetic neuropathy complex. *Virch. Arch.* 350: 105, 1970.
 48. Buzzard, F. Illustrations of some less known forms of peripheral neuritis, especially alcoholic monoplegia and diabetic neuritis. *Br. Med. J.* 1: 1419, 1890.
 49. Buzzetti, R. HLA-DQA1 and DQB1 gene polymorphism in type I diabetic patients from central Italy and their use for risk prediction. *Diabetes* 42: 1173, 1993.
 50. Campbell, I.W., Ewing, D.J., Anderton, J.L. et al. Plasma renin activity in diabetic autonomic neuropathy. *Eur. J. Clin. Invest.* 6: 381, 1976.
 51. Campbell, I.W., Ewing, D.J. & Clarke, B.F. Tests of Cardiovascular reflex function in diabetic autonomic neuropathy. In *International Symposium of the German Diabetes Association*, ed. Duesseldorf. 1978, p.61.
 52. Campbell, P.J. & Carlson, M.G. Impact of obesity on insulin action in NIDDM. *Diabetes*, 42: 405, 1993.
 53. Cameron, N.E. Cotter, M.A., Dines, K. et al. Effects of aminoguanidine on peripheral nerve function and polyol pathway metabolites in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 35: 946, 1992.
 54. Casey, E.B. & Harrison, M.J.G. Diabetic amyotrophy. A follow-up study. *Br. Med. J.* 1: 656, 1972.
 55. Castano, L., Ziegler, A.G., Ziegler, R. et al. Characterization of insulin autoantibodies in relatives of patients with type I diabetes. *Diabetes*, 42: 1202, 1993.
 56. Cavan, D.A., et al. Both DQA1 and DQB1 genes are implicated in HLA-associated protection from Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in a British Caucasian population. *Diabetologia* 36: 252, 1993.
 57. Charcot, M. Sur un cas paraplegie diabetique. *Arch. Neurol. (Paris)*, 19: 318, 1890.
 58. Chiu, K.C., Tanizawa, Y. & Permutt, M.A. Glucokinase gene variants in the common form of NIDDM. *Diabetes* 42: 579, 1993.
 59. Chopra, J.S. & Fannin, L.J. Pathology of diabetic neuropathy. *J. Pathol. Bact.* 104: 175, 1971.
 60. Chopra, J.S. & Hurwitz, L.J. A comparative study of peripheral nerve conduction in diabetes and non-diabetic chronic occlusive peripheral vascular disease. *Brain* 92: 83, 1969.
 61. Chopra, J.S., Hurwitz, L.J. & Montgomery, D.A.D. The pathogenesis of sural nerve changes in diabetes mellitus. *Brain* 92: 391, 1969.
 62. Christensen, N.J. Plasma catecholamines in long-term diabetes with and without neuropathy and in hypophysectomized subjects. *J. Clin. Invest.* 51: 779, 1972.
 63. Christlieb, A.R., Munichdoopa, C. & Braaten, J.J. Decreased responses of plasma renin activity to orthostasis in diabetic patients with orthostatic hypotension. *Diabetes*, 23: 835, 1974.
 64. Clarke, B.F., Ewing, B.J. & Campbell, I.W. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 17: 195, 1979.
 65. Cohen, M.P. The polyol paradigm and complications of diabetes. Springer-Verlag, New York, 1987.
 66. Colwell, J.A. Vascular thrombosis in Type II diabetes mellitus. *Diabetes* 42: 1, 1993.
 67. Collier, J. Paralysis of the oculomotor nerve-trunks in diabetes. *Proc. R. Soc. Med.*, 23: 21, 1930.
 68. Cryer, P.E., & Weiss, S. Reduced plasma norepinephrine response to standing in autonomic dysfunction. *Proc. R. Soc. Med.* 23: 21, 1930.
 69. Dahlaquist, G., Frisk, G., Ivarsson, S.A. et al. Indications that maternal coxsackie B virus infection during pregnancy is a risk factor for childhood-onset IDDM. *Diabetologia*, 38: 1371, 1995.
 70. Dhital, K.K., Lincoln, J., Appenzeller, O. et al. Adrenergic innervation of vasa and nervi nervorum of optic, sciatic, vagus and sympathetic nerve trunks in normal and streptozotocin-diabetic rats. *Brain Res.* 367: 39-44, 1986.
 71. Dimitriadou, V., Aubineau, P., Taxi, J. et al. Ultrastructural changes in the cerebral artery wall induced by long-term sympathetic denervation. *Blood Vessels* 25: 122, 1988.

72. Dolman, C.L. The morbid anatomy of diabetic neuropathy. *Neurology* 13: 135, 1963.
73. Dolman, C.L. The pathology and pathogenesis of diabetic neuropathy. *Bull. N.Y. Acad. Med.* 43: 753, 1988.
74. Doran, J.F., Jackson, P., Kynoch, P.M.F. et al. (B) Isolation of PGP 9.5, a new human neurone-specific protein detected by high resolution two-dimensional electrophoresis. *J. Neurochem.* 40: 1542, 1983.
75. Dryfus, P.M., Hakim, S. & Adams, R.D. Diabetic ophthalmoplegia *Arch. Neurol. Psychiat.* 77: 337, 1957
76. Duchen, G.C., Anjorin, A., Watkins, P.J. et al Pathology of autonomic neuropathy in diabetes. *Ann. Intern. Med.* 92: 301, 1980.
77. Dyck, P.J. Pathology In Dyck, P.J., Thomas, P.K., Asbury, A.K. et al. (eds.), *Diabetic neuropathy*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1987, p.223.
78. Dyck, P.J., Benstead, T.J., Conn, D.L. et al. Non-systemic vasculitic neuropathy. *Brain* 110: 843, 1987.
79. Dyck P.J. & Giannini, C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: A review. *J. Neuropath. Exper. Neurol.* 55: 118 1, 1996.
80. Dyck, P.J., Hansen, S., Karnes, J. et al. Capillary number and percentage closed in human diabetic sural nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 82: 2513, 1985.
81. Dyck, P.J., Karnes, J. & Lais, A. Morphometric studies in human diabetic polyneuropathy, in *Recent advances in Neuropathology*, Cavanagh, J.B. (ed.), Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1986, p. 95,
82. Dyck, P.J., Karnes, J.L., O'Brien, P. et al. The spatial distribution of fiber loss in diabetic polyneuropathy suggests ischemia. *Ann. Neurol.* 19: 440, 1986.
83. Dyck, P.J., Lais, A.C., Giannini, C. et al Structural alterations of nerve during cuff compression. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87: 9828, 1990.
84. Dyck, P.J., Lais, A., Karnes, J.L. et al. Fiber loss is primary and multifocal in sural nerves in diabetic polyneuropathy. *Ann. Neurol.* 19: 425, 1986.
85. Dyck, P., Sherman, W.R., Hallcher, L.M. et al Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. *Ann. Neurol.* 8: 590, 1980.
86. Eichhorst, H. Beitrage zur Pathologie der Nerven und Muskeln. 3. Neuritis diabetica und ihre Beziehungen zum fehlenden Patellarsehnenreflex. *Virch. Arch.* 127: 1, 1892.
87. Eliasson, S.G. Nerve conduction changes in experimental diabetes. *J. Clin. Invest.* 43, 235 3, 1964.
88. Ellenberg, M. Diabetic neurogenic visceral dysfunction. *Arch. Intern. Med.* 117: 348, 1966.
89. Ellenberg, M. Diabetic neuropathic cachexia. *Diabetes* 23: 418, 1974.
90. Emmett, J.L., Dant, R.V. & Sprague, R.F. Transurethral resection for neurogenic vesical dysfunction in cases of diabetic neuropathy. *J. Urol.* 61: 224, 1949.
91. Eto, K., Sakura, H., Shimokawa, K. et al. Sequence variations of the glucokinase gene in Japanese subjects with NIDDM. *Diabetes*, 42: 1133, 1993
92. Ewing, D.J., Campbell, I.W. & Clarke, B.F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q. J. Med.* 193: 95, 1980.
93. Ewing, D.J., Campbell, I.W., Murray, A. et al. Immediate heart rate response to standing; simple test for autonomic neuropathology in diabetes. *Br. Med. J.* 1: 145, 1978.
94. Ewing, D.J. & Clarke, B.F. Diabetic autonomic neuropathy. in: *Dick, P.J., Thomas, P.K., Asbury, A.K. et al. (eds.). Diabetic Neuropathy*. Philadelphia. W.B. Saunders. 1987, p.66.
95. Fagerberg, S.-E. Diabetic neuropathy: a clinical and histological study on the significance of vascular affections. *Acta Med. Scand.* 164, (Suppl.345): 1, 1959.
96. Fasermann, I., Glocer, L., Fox, D. et al. Importance and histological studies of the autonomic nervous fibers of the corpora cavernosa in impotent diabetic males. *Diabetes* 23: 971, 1974.
97. Fehsel, K. Islet cell DNA is a target of inflammatory attack by nitric oxide. *Diabetes* 42: 496, 1993.
98. Ford, I., Malik, R.A., Newrick, P.G. et al Relationship between haemostatic factors and capillary morphology in human diabetic neuropathy. *Thromb. Haemost.* 68: 628, 1992.
99. Fraher, J.P., O'Leary, D., Moran, M.A. et al Relative growth and maturation of axon size and myelin thickness in the tibial nerve of the rat. 2. Effect of streptozotocin-induced diabetes. *Acta neuropath.* 79: 375, 1990.
100. Friederici, H.H.R., Tucker W.R. & Schwartz, T.B. Observations on small blood vessels of

- skin in the normal and in diabetes patients. *Diabetes* 15: 233, 1966.
101. Frisk, G., Frimaa, G., Tryemo, T. et al. Cox sackie B virus IgM in children at onset of T type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: evidence for IgM induction by a recent or current infection. *Diabetologia*, 35: 249, 1992.
 102. Froguel, P., Vaxillaire, M. & San, F. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7 p to early-onset non- insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 356: 162, 1992.
 103. Fronek, K., Bloor, C.M., Amiel, D. et al. Effect of long-term sympathectomy on arterial wall. *Exp. Mol. Pathol.* 28: 279, 1978.
 104. DeFronzo, R.A. Pathogenesis of Type 2(non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia*, 35: 389, 1992.
 105. Fry, I.K., Hardwick, C. & Scott, G.W. Diabetic neuropathy: a survey and follow-up of 66 cases. *Guy's Hosp. Rep.* 111: 113, 1962.
 106. Gabbay, K.H., Merola, L.O. & Field, R.A. Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes. *Science*, 151: 209, 1966.
 107. Gabbay, K.H. The sorbitol pathway and the complications of diabetes. *N. Eng. J. Med.* 288: 831, 1973.
 108. Garcin, R. & Lapresle, J. Complications nerveuses peripheriques et centrales du diabetes sucre. *Ass. Med.* 14: 346, 1956.
 109. Garland, H. Diabetic amyotrophy. *Br. Med. J.* 2: 1287, 1955.
 110. Garland, H., Neurological complications of diabetes mellitus. clinical aspects. *Proc. R. Soc. Med.* 53: 137, 1960.
 111. Garland, H. & Taverner, D. Diabetic myelopathy. *Br. Med. J.* 1: 1045, 1953.
 112. Gerbitz, K.-D. Does the mitochondrial DNA play a role in the pathogenesis of diabetes? *Diabetologia* 35: 1181, 1992.
 113. Gerbitz, K.-D., Gempel, K. & Brdiczka, D. Mitochondria and diabetes: genetic, biochemical, and clinical implications of the cellular energy circuit. *Diabetes*, 44: 113, 1996.
 114. Ghosh, S. & Schork, N.J. Genetic analysis of NIDDM: the study of quantitative traits. *Diabetes*, 44, 1, 1996.
 115. Gilliatt, R.W. Clinical aspects of diabetes. in: Cumming, J.N. & Kremer, M. (eds.), *Biochemical aspects of neurological disorders*, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1965, p. 117.
 116. Gitelson, S., Oppenheim, D. & Schwartz, A. Size of the gall bladder in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 18: 493, 1963.
 117. Goodman, J.J., Diabetic Anhydrosis. *Am. J. Med.* 41: 831, 1966.
 118. 後藤由夫・福田雅俊: 糖尿病性網膜症. 科学評論社, 東京, 1997.
 119. 後藤由夫・及川登: 糖尿病患者の自律神経障害. *神経内科* 19: 321, 1983.
 120. Greenbaum, D., Richardson, P.C. Salmon, M. V. & Urich, H. Pathological observations on six cases of diabetic neuropathy. *Brain* 87: 201, 1964.
 121. Greene, D.A., Dejesus, P.V.jr. & Winegrad, A. I. Effects of acute experimental diabetes on composite energy metabolism in peripheral nerve axons and Schwann cells. *Diabetes* 30: 967, 1981.
 122. Greene, D.A., Dejesus, P.V.jr. & Winegrad, A. I. Effects of insulin and dietary myoinositol on impaired peripheral motor nerve conduction velocity in acute streptozotocin diabetes. *J. Clin. Invest.* 55: 1326, 1975.
 123. Gregersen, G. Diabetic amyotrophy - a well-defined syndrome? *Acta med. scand.* 185: 303, 1969.
 124. Griffey, R.H., Eaton, R.P., Sibbitt, R.R. et al. (B) Diabetic Neuropathy. Structural analysis of nerve hydration by magnetic resonance spectroscopy. *J. A. M. A.* 260: 2872, 1988.
 125. Hamilton, C.R.jr., Dobson, H.L. & Marshall, J. Diabetic amyotrophy: Clinical and electromicroscopic studies in six patients. *Am. J. Med. Sci.* 256: 81, 1968.
 126. Haenninen, A., Salmi, M., Simell, O. et al. Endothelial cell-binding properties of lymphocytes infiltrated into human diabetic pancreas: implications for pathogenesis of IDDM. *Diabetes* 42: 1656, 1993.
 127. Harriman, D. Ischemic factors in diabetic neuropathy, in *Proc. of the Fourth International Congr. Neuropath.*, Vol.3, Stuttgart, G. Thieme, 1962, p.164.
 128. Hayes, B.P., Poulosom, R. & Fitzke, F.W. Computer measurement of normal and diabetic basement membrane thickness. in Sakamoto, N., Kinoshita, J.H., Kador, P.F. et al.(eds). *Polyol pathway and its role in diabetic complication*. Elsevier, Amsterdam, 1988. pp 00.
 129. Hensley, G.T. & Soergel, K.H. Neuropathologic findings in diabetic diarrhea. *Arch. Path.* 85: 341, 1968.
 130. van Heynungen, R. Formation of polyols by the lens of rat with "sugar" cataract. *Nature* 184: 194, 1959.

131. Hiltunen, M., Hyöty, H., Karjalainen et al. Serological evaluation of the role of cytomegalovirus in the pathogenesis of IDDM: a prospective study. *Diabetologia* 38: 705, 1995.
132. Hoffman, R.P., Sinkey, C.A., Kienzle, M.G. et al. Muscle sympathetic nerve activity is reduced in IDDM before overt autonomic neuropathy. *Diabetes* 42: 375, 1993.
133. Hollis, J.B., Castell, D.O. & Braddom, R.L. Esophageal function in diabetic mellitus and its relation to peripheral neuropathy. *Gastroenterology* 73: 1098, 1977.
134. Howland, W.J. & Drinkhard, R.W. Acute diabetic atony (gasroparesis diabeticorum). *J. A. M. A.* 185: 214, 1963.
135. Hreidarsson, A.B. Pupil size in insulin-dependent diabetes. Relationship to duration, metabolic control, and long-term manifestations. *Diabetes*, 31: 442, 1982.
136. Ilriska, R.E., Chertack M.M. & Kravis, D. Elevation of nerve growth factor receptor-truncated in the urine of patients with diabetic neuropathy. *Ann NY Acad Sci.* 670: 349, 1993.
137. 今林健一, 折笠精一 : 排尿障害と自律神経系. *神経内科* 14: 10, 1981.
138. 入来正躬 : 体温調節と自律神経. *神経内科* 14: 1, 1981.
139. Itoh, N., Hanafusa, N., Yamagata, K. et al. No detectable cytomegalovirus and Epstein-Barr virus genomes in the pancreas of recent-onset IDDM patients. *Diabetologia* 38: 667, 1995.
140. Jackson, W.P.U. Ocular nerve palsy with severe headache in diabetics. *Br. Med. J.* 12: 408, 1955.
141. Johnson, P.C. & Meezan, E. Human diabetic perineurial cell basement membrane thickening. *Lab. Invest.* 44: 265, 1981.
142. Johnson, P.C., Doll, S.C. & Cromey, D.W. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Ann. Neurol.* 19: 450, 1986.
143. Jordan, S.W. & Perley, M.J. Microangiopathy in diabetes and aging. *Arch. Pathol.* 93: 261, 1978.
144. Jordan, W.R. & Crabtree, H.H. Paralysis of the bladder in diabetic subjects. *Arch. Intern. Med.* 55: 17, 1935.
145. Jordan, W.R. Neuritis manifestations in diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 54: 397, 1936.
146. Jordan, W.R. & Randall, L.U. Neuropathy in diabetes. *Arch. Intern. Med.* 57: 417, 1936.
147. Jordan, W.P.U. Ocular nerve palsy with severe headache in diabetes. *Br. Med. J.* 12: 408, 1955.
148. Jorreskog, G., Brismar, K. & Fagrell, B. Skin capillary circulation severely impaired in toes of patients with IDDM, with and without late diabetic complication. *Diabetologia* 38: 474, 1995.
149. Judzewitsch, R., Jaspan, J.B., Polonsky, K.S. et al. Aldose reductase inhibition improves nerve conduction velocity in diabetic patients. *N. Eng. J. Med.* 308: 119, 1983.
150. 景山茂 : 心電図R-R間隔の変動と自律神経系 - 生理学的意義と糖尿病性自律神経障害への応用. *神経内科* 19: 119, 1983.
151. 亀山正邦 : 脳血管発作と自律神経症候. *神経内科* 19: 211, 1983.
152. Kamijo, M., Cherian, P.V. & Sima, A.A.F. The preventive effect of aldose reductase inhibition on diabetic optic neuropathy in the B B/W-rat. *Diabetologia*, 36: 893, 1993.
153. Kaneto, H., Fujii, J., Seo, H.G. et al. Apoptotic cell death triggered by nitric oxide in pancreatic β -cells. *Diabetes*, 44: 733, 1995.
154. Katagiri, H., Asano, T., Ishihara, R. Mitochondrial diabetes mellitus: prevalence and clinical characterization of diabetes due to mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene mutation in Japanese patients. *Diabetologia* 36: 564, 1994.
155. Khalil, I. et al. Combination of HLA-DQ β Asp57-negative and HLA DQ α Asp52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 85: 1315, 1990.
156. Kida, K. et al. Immunogenetic heterogeneity in Type 1 (insulin-dependent) diabetes among Japanese: HLA antigen and organ-specific autoantibodies. *Diabetologia* 32: 34, 1989.
157. King, F.P. Paralysis of the extraocular muscles in diabetes. *Arch. Intern. Med.* 104: 318, 1959.
158. Kinoshita, J.D., Merola, L.O., Sato, K. & Dimmak, E. Osmotic changes caused by the accumulation of inositol in the lenses of rats fed with galactose. *Nature* 194: 1085, 1962.
159. Kinoshita, J.D., Futterman, S., & Satoh, K. Factors affecting the formation of sugar alcohols in ocular lens. *Biochim. Biophys. Acta* 74: 340, 1963.
160. Kirstein, M., Aston, C., Hintz, R. et al. Receptor-specific induction of insulin-like growth factor 1 in human monocytes by advanced glycosylation end product-modified proteins. *J. Clin. Invest.* 90: 439, 1992.

161. Kolb, H., Kolb-Bachofen, V. Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and nitric oxide. *Diabetologia*, 35: 796, 1992.
162. Koerner, A., Celsi, G., Ekloef, A.-C. et al. Sorbinil does not prevent hyperfiltration, elevated ultrafiltration pressure and albuminuria in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 35: 414, 1992.
163. 小松本悟, 後藤文男: 脳血管障害と自律神経性調節. *神経内科* 14: 109, 1981.
164. Korthals, J.K., Gieron, N.A. & Dyck, P.J. In time of epineural arterioles is increased in diabetic polyneuropathy. *Neurology* 38: 1582, 1988.
165. Kraus, W.M. Involvement of the peripheral neurons in diabetes mellitus *Arch. Neurol. Psychiat.* 7: 202, 1922.
166. Kristenssen, K., Nordborg, C., Olsson, Y., Sourander, P. Changes in the vagus nerve in diabetes mellitus. *Arch. Path. Microbiol. Scand.* 79: 684, 1971.
167. Larkins, R.G. & Dunlop, M.E. The link between hyperglycemia and diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 35: 499, 1992.
168. Leyden, E. Beitrage zur klinik des Diabetes mellitus. *Wien. Med. Wochenshr.* 43: 926, 1893.
169. Lindberg, M., Daa Schroder, H., Schulzberg, M. et al. Nerve fibre studies in skin biopsies in peripheral neuropathies. Immunohistochemical analysis of neuropeptides in diabetes mellitus. *J. Neurol. Sci.* 93, 289, 1989.
170. Levy, D.M., Karanth, S.S., Springall, D.R. et al. Depletion of cutaneous nerve and neuropathies in diabetes mellitus. *Diabetologia* 32: 427, 1984.
171. Locke, S., Lawrence, D.G. & Legg, M.A. Diabetic amyotrophy. *Am. J. Med.* 34: 755, 1963.
172. Loehr, J.-M. Diabetes mellitus due to virus-some recent development. *Diabetologia*, 37: 222, 1994.
173. Low, P.A., Lagerlund, T.D. & McManis, P.O. Nerve blood flow and oxygen delivery in normal, diabetic, and ischemic neuropathy. *Int. Rev. Neurobiol.* 31: 355, 1989.
174. Low, P.A., Walsh, J.C., Huang, C.Y. et al. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy-a clinical and pathological study. *Brain* 98: 357, 1975.
175. Lynedjian, P.B., Ucla, C., & Mach, B. Molecular cloning of glucokinase cDNA, Developmental and dietary regulation of glucokinase mRNA in rat liver. *J. Biol. Chem.* 262: 6032, 1987.
176. Maioli, M., Tonolo, G., Pacifico, A. et al. Raised serum apolipoprotein (a) in active diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 36: 88, 1993.
177. Malik, R.A., Newrick, P.G., Sharma, A.K. et al. Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy. *Diabetologia* 32: 92, 1989.
178. Malik, R.A., Masson, E.A., Sharma, A.K. et al. Hypoxic neuropathy: relevance to human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 33: 311, 1990.
179. Malik, R.A., Tesfaye, S., Thompson, S.D. et al. Endoneurial localization of microvascular damage in human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 36: 434, 1993.
180. Malins, J.M., & French, J.M. Diabetic diarrhea. *Q. J. Med.* 26: 467, 1957.
181. Mandelstam, P. & Lieber, A. Esophageal dysfunction in diabetic neuropathy-gastroenteropathy. *J. A. M. A.* 201: 582, 1962.
182. Mandelstam, P., Siegel, C.I., Lieber, A. et al. The swallowing disorder in patients with diabetic neuropathy gastroenteropathy. *Gastroenterology* 56: 1, 1969.
183. Marchal de Calvi, J. Recherches sur les accidents diabetiques. cited by Thomas,
184. Marinesco, G. Ein Fall von diabetische Paraplegie. *Neurol. Zbl.* 22: 94, 1903.
185. Martin, M.M. Involvement of autonomic nerve fibres in diabetic neuropathy *Lancet* 1: 560, 1953.
186. Masuzaki, H., Ogawa, Y., Isse, N. et al. Human obese gene expression: adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 44: 855, 1995.
187. 松岡幸彦, 祖父江元: Autonomic Neuropathy. *神経内科* 14: 128, 1981.
188. Mayer, J.H. & Tomlinson, D.R. Prevention of defects of axonal transport and nerve conduction velocity by oral administration of myo-inositol or an aldose reductase inhibitor in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 25: 433, 1984.
189. Mayne, N. Neuropathy in the diabetic and non-diabetic populations. *Lancet* 3: 1313, 1965.
190. McLaren, E.H., Burden A.C. & Moorhead, P.J. Acetylator phenotype in diabetic phenotype in diabetic neuropathy. *Br. Med. J.* 2: 291, 1977.
191. McMillan, D.E. Further observations on serum

- viscosity changes in diabetes mellitus. *Metabolism* 31: 274, 1982.
192. McNally, E.F., Reinhard, A.E. & Schwartz, P.E. Small bowel motility in diabetics. *Am. J. dig. dis.* 14: 163, 1969.
 193. Michon, P., Larcan, A., Hirnet, C. et al Neuropathies diabetiques. Statistique portant sur 498 cas de diabete. *Bull. Mem. Soc. Med. Hos, Paris* 77: 433, 1961.
 194. Miller, J.A., Pizzighella, A.S., Gravalles, A. E. et al. Nonenzymatic glycosylation of erythrocyte membrane proteins. Relevance to diabetes. *J. Clin. Invest.* 65: 896, 1980.
 195. Mitgaard, K. Diabetic visceral neuropathy. *Diabetes* 15: 93, 1966.
 196. Moorhouse, J.A., Carter, S.A. & Doupe, J. Vascular response in diabetic peripheral neuropathy. *Br. Med. J.*, 1: 883, 1966.
 197. Moriff, R.J. Microvascular reactivity to norepinephrine at different arteriolar levels and durations of streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes*, 19: 354 1990.
 198. Mueckler, M., Caruso, C., Baldwin, S.A. et al. Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science* 229: 941, 1985.
 199. Munoz, A., Galler, T., Usac, E.F. Anti-islet cell and anti-insulin antibody production by CD5+ and CD5- B lymphocytes in IDDM. *Diabetologia* 38: 62, 1995.
 200. Nakanishi, K., Kobayashi, T., Murase, T. et al Association of HLA-A24 with complete β -cell destruction in IDDM. *Diabetes*, 42, 1086, 1993.
 201. Narama, I., & Kino, I. Peripheral motor neuropathy in spontaneously diabetic WBN/Kob rats: amorphometric and electron microscopic study. *Acta neuropath.* 79: 52, 1989.
 202. Natarajan, V., Dyck, P.J. & Schmid, H.H.O. Alterations in inositol lipid metabolism of rat sciatic nerve in strepto-zotocin-induced diabetes. *J. Neurochem.* 36: 413, 1981.
 203. Noel, P. Sensory nerve conduction in the upper limbs at various stages of diabetic neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 36: 786, 1973.
 204. Nathanielsz, P.W. & Ross, E.J. Abnormal response to Valsalva maneuver in diabetics: relation of autonomic neuropathy. *Diabetes*, 16: 462, 1957.
 205. Noda, K., Matsutani, A., Tanizawa, Y. et al. Polymorphic microsatellite repeat markers at the glucokinase gene locus are positively associated with NIDDM in with NIDDM in Japanese. *Diabetes*, 42: 1147, 19936
 206. Ochoa, J., Danta, G., Fowler, T.J. et al Nature of the nerve lesion caused by a pneumatic tourniquet. *Nature* 233: 265, 1971.
 207. Ochs, S. Basic properties of axoplasmic transport. In Dyck P.J., Thomas, P.K., Lambert, E.H. & Bunge, R. (eds.) *Peripheral neuropathy*. 2nd edition. Philadelphia, W.B. Saunders, 1984, pp.453.
 208. Odawara, M. Human diabetes associated with a mutation in the tyrosine kinase domain of the insulin receptor. *Science* 245: 66, 1989.
 209. Odawara, M. Yamashita, K. Are MELAS and diabetes mellitus caused solely by the same mutation at np 3243 of the mitochondrial gene? *Diabetologia* 38: 1488, 1995.
 210. Odel, H.M., Roth, G.M. & Keating, F.R. Autonomic neuropathy simulating the effects of sympathectomy as a complication of diabetes mellitus. *Diabetes* 4: 92, 1955.
 211. 小川秋実 : 神経因性とその対策. *神経内科* 7: 407, 1977.
 212. Ogle, J.W. On disease of the brain as a result of diabetes mellitus. cited by Thomas. *St. George's Hosp. Rep.*, 1: 157, 1866.
 213. Oka, Y., Asano, T., Shibasaki, Y. et al. C-terminal truncated glucose transporter is locked into an inward-facing form without transport activity. *Nature* 345: 550, 1985.
 214. 岡田正直 : 家族性自律神経失調症. *神経内科* 14: 16, 1981.
 215. Oldfore, A. Nerve fiber degeneration of the central and peripheral nervous systems of severe protein deprivation in the rats. *Acta Neuropath.* 54: 121, 1981.
 216. Oldfore, A. & Ullman, M. Motor nerve conduction velocity and nerve fibre diameter in experimental deprivation. Studies on rat peripheral nerve during development. *Acta Neuropath.* 51: 215, 1980.
 217. Olsson, Y., Saev-Soederbergh, k., Sourander, P. & Angervall, L. A pathoanatomical study of the central and peripheral nervous system in diabetes of early onset and long duration. *Pathol. Eur.* 3: 62, 1968.
 218. Olsson, Y. & Sourander, P. Changes in the sympathetic nervous system in diabetes mellitus. *J. Neurovisc. Relat.* 31: 86, 1968.
 219. Olsson, Y. .R. Permeability of vasa nervorum and perineurium in mouse sciatic nerve studied by fluorescence and electron microscopy. *J. Neuropath. exper. Neur.* 30. 105, 1971.
 220. Ortmeyer, H.K., Bodkin, N.L. & Hansen, B.C.

- Adipose tissue glycogen synthase activation by in vivo insulin in spontaneously insulin resistant and Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic rhesus monkeys. *Diabetologia*, 36: 200, 1993.
221. Osterby, R. Glomerular structural changes type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: causes, consequences, and prevention. *Diabetologia* 35: 803, 1992.
 222. Page, M. McB. & Watkins, P.J. Provocation of postural hypotension by insulin in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*, 25: 90, 1976.
 223. Page, M. McB. & Watkins, P.J. Cardio-respiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*, 1: 14, 1978.
 224. Pak, C.Y. et al Human pancreatic islet cell specific 38 kilodalton autoantigen identified by cytomegalovirus induced monoclonal islet cell autoantibody. *Diabetologia* 37: 569, 1990.
 225. Paley, R.G., Mitchell, W. & Watkinson, G. Terminal colonic dilatation following intractable diarrhea in a diabetic. *Gastroenterology* 4: 401, 1961.
 226. Palo, J., Reske-Nielsen, E. & Riekkinen, P. Enzyme and protein studies of demyelination in diabetes. *J. Neurol. Sci.*, 33: 171, 1977.
 227. Papadopoulos, G.K. MHC class molecules and the immune response to the ABBOS peptide of bovine serum albumin: prelude to type 1 (insulin-dependent) diabetes? *Diabetologia*, 36: 1215, 1992.
 228. Parkkonen, P., Hyöty, H., Arnqvist, H.J. et al Mumps virus infects Beta cells in human fetal islet cultures unregulating the expression of HLA class I molecules. *Diabetologia* 35: 63, 1992.
 229. Pavy, F.W. On diabetic neuritis *Lancet* 2: 17, 1904.
 230. Pfeifer, M.A. & Schumer, M.P. Perspectives in diabetes Clinical trials of diabetic neuropathy: Past, Present, and Future. *Diabetes*, 44: 1355, 1995.
 231. Pirart, J. Diabetic neuropathy: a metabolic and a vascular disease. *Diabetes* 14: 1, 1965.
 232. Pirart, J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes care* 1: 168, 252, 1978.
 233. Poduslo, J.F., Curran, G.L. & Dyck, P.J. Increase in albumin, IgG, and IgM blood-nerve barrier indices in human diabetic neuropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85: 4879, 1988.
 234. Poulton, J., O'Rahilly, S., Morten, K.J. et al. Mitochondrial DNA: diabetes and pancreatic pathology in Keans-Sayer syndrome. *Diabetologia* 38: 868, 1995.
 235. Powell, H.C. Pathology of diabetes mellitus: new observations new hypothesis. *Lab. Invest.* 49: 515, 1983.
 236. Powell, H.C., Rosoff, J. & Myers, R.R. Microangiopathy in human diabetic neuropathy. *Acta Neuropath.* 68: 295, 1985.
 237. Pryce, T.D. On diabetic neuritis with a clinical and pathological description of three cases of diabetic pseudotubercles. *Brain* 16: 416, 1893.
 238. Pueyo, M.E., Gonzalez, W., Pussard, E. et al. Insulin secretion in rats with chronic nitric oxide synthase blockade. *Diabetologia*, 37, 879, 1994.
 239. Raff, M.C. & Asbury, A.K. Ischemic mononeuropathy and mononeuropathy multiplex in diabetic mellitus. *New Eng. J. Med.* 279: 17, 1968.
 240. Raff, M.C., Sangalang, V. & Asbury, A.K. Ischemic mononeuropathy multiplex associated with diabetes mellitus. *Arch. Neurol.* 18: 487, 1968.
 241. Ramsay, R.C., Goetz, F.C., Sutherland, D.E.R. et al Progression of retinopathy after transplantation for insulin dependent diabetes mellitus. *New Eng. J. Med.* 318: 208, 1988.
 242. Randall, I.O. Changes in lipid composition of nerves from arteriosclerotic and diabetic subjects. *J. Biol. Chem.* 125: 723, 1938.
 243. Rechthand, E., Smith, Q.R., Latker, C.H. et al. Altered blood-nerve barrier permeability to small molecules in experimental diabetes mellitus. *J. Neuropath. Exper. Neurol.* 46: 302, 1987.
 244. Rendell, M.S., Kelly, S.T., Finney, D. et al. Decreased skin blood flow early in the course of streptozotocin-induced diabetes mellitus in the rat. *Diabetologia*, 36: 907, 1996.
 245. Reske-Nielsen, E. & Lundback, K. Pathological changes in the central and peripheral nervous system. *Diabetologia* 4: 34, 1963.
 246. Robillard, G., Gagnon, P.A. & Alarie, R. Les neuroarthropathies diabetiques. Presentation de quatre cas. *Union Med. Can.*, 93: 1051, 1964.
 247. Robinson, B.H., Dosch, H.-M., Mortiz, J.M. et al A model for the involvement of MHC class II proteins in the development of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in response to bovine serum albumin. *Diabetologia* 36: 364, 1993.

248. Root, H.F., Pote, W.H. & Frehner, H. Triopathy of diabetes. Sequence of diabetes, retinopathy and nephropathy in one hundred and fifty-five patients. *Arch. Intern. Med.* 94: 931, 1954.
249. Rudy, A. & Epstein, S.H. Review of 100 cases of "diabetic neuropathy" followed from 1 to years. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 5: 92, 1945.
250. Rudy, A. & Muellner, A.S. The neurogenic bladder in diabetes mellitus: early recognition and treatment with a report of cases. *J. Urol.* 45: 844, 1941.
251. Rundles, R.W. Diabetic neuropathy: general view with report of 125 cases. *Medicine* 24, 11, 1945.
252. Ryke, D.A. Diabetes; the genetic connections. *Diabetologia* 17: 333, 1979.
253. Said, G., Slama, G. & Selva, J. Progressive centripetal degeneration of axons in small fiber type diabetic polyneuropathy. A clinical and pathological study. *Brain* 106: 791, 1983.
254. Sainsbury, A., Cusin, I., Doyle, P. et al. Intracerebroventricular administration of neuropeptide Y to normal rats increases obese gene expression in white adipose tissue. *Diabetologia*, 39, 353, 1996
255. Sairengi, T. et al Relating homology between the Epstein-Barr virus BOCF induced and HL A-DQW 8 β chain to recent onset Type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 34: 35, 1991.
256. Saito, T., Sato, T., Miura, Y. et al. Postural hypotension and plasma catecholamines in diabetes. in Goto, Y., Horiuchi, A. & Kogure, K.(eds): *Diabetic Neuropathy*, Amsterdam, Excerpta Medica. 1982, p.247.
257. Salway, J.G., Finnegan, J.A., Barnett, D. et al. Effect of myo-inositol on peripheral-nerve function in diabetes. *Lancet*, 2: 1282. 1978.
258. Schulz, A. Brennende Schmerzen an Rumpf und Oberschenkel und Bauchdeckenparese. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 97: 1568, 1972.
259. Scott, F.B., Fishman, I.J., and Light, J.K. An inflatable penile prosthesis for treatment of diabetic impotence *Ann. Intern. Med.* 92: 340, 1980.
260. Seneviratne, K.N. & Peiris, O.A. The effects of ischaemia on the excitability of sensory nerves in diabetes mellitus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 31: 348, 1968.
261. Seneviratne, K.N. & Peiris, O.A. Permeability of blood-nerve barriers in the diabetic rat. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 35: 156, 1972.
262. Seneviratne, K.N. and Weerasuriya, A. Nodal gap substance in diabetic nerve *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 37: 502, 1974.
263. Sharma, A.K. & Thomas, P.K. Peripheral nerve structure and function in experimental diabetes. *J. Neurol. Sci.* 23: 1, 1974.
264. Sharma, A.K., Bajada, S. & Thomas, P.K. Influence of streptozocin-induced diabetes on myelinated nerve fiber maturation and on body growth in the rat. *Acta Neuropath.* 53: 257, 1981.
265. Sharpey-Shafer, E.P. & Taylor, P.J. Absent circulatory reflexes in diabetic neuritis. *Lancet* i: 559, 1960.
266. Sheridan, E.P. & Bailey, C.C. Diabetic nocturnal diarrhea. *J. A. M. A.* 130: 632, 1946.
267. Shimada, F., Makino, H., Hashimoto, N. et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus associated with a mutation of the glucokinase gene in a Japanese family. *Diabetologia* 36: 433, 1993.
268. 塩 宏 : Diabetic amyotrophy の臨床症状の頻度 *神経内科* 10: 504, 1979.
269. Sidenius, P. & Jakobsen, J. Retrograde axonal transport: a possible role in the development of neuropathy. *Diabetologia*, 20: 110, 1981.
270. Sidenius, P. & Jakobsen, J. Anterograde fast component of axonal transport during insulin-induced hypoglycemia in nondiabetic and diabetic rats. *Diabetes* 36: 853, 1987.
271. Sima, A.A.F. Peripheral neuropathy in the spontaneously diabetic BB-Wistar-Rat. An ultrastructural study. *Acta neuropath.* 31: 223, 1980.
272. Sima, A.A., Nathaniel, V., Prashar, A. et al. Endoneurial microvessels in human diabetic neuropathy: endothelial cell function and lack of treatment effect by aldose reductase inhibitor. *Diabetes*, 40: 1090, 1991.
273. Sima, A.A.F., Zhang, W.-X., Cherian, P.V. et al. Impaired visual evoked potential and primary axonopathy of the optic nerve in the diabetic BB/W-rat. *Diabetologia*, 35: 602, 1992.
274. Simmons, D.A., Winegrad, A.I. & Martin, D. B. Significance of tissue myo-inositol concentrations in metabolic regulation of nerve. *Science*, 217: 848, 1982.
275. Simpson, L.O. Altered blood rheology in the pathogenesis of diabetic and other neuropathies. *Muscle Nerve* 11: 725, 1988.
276. Simpson, L.O. Vascular factors in diabetic neuropathy. comment. *Diabetologia*, 38: 872, 1995.

277. Sinha, S., Munichoodappa, C.S. & Kozak, G.P. Neuro-arthropathy(Charcot joints)in diabetes mellitus(Clinical study of 101 cases.)*Medicine*, 51: 191, 1972.
278. Skillman, T.G., Johnson, E.W., Hamwi, G.J. et al. Motor nerve conduction velocity in diabetes mellitus. *Diabetes*, 10: 46, 1961.
279. Soler, N.G. & Eagleton, L.E. Autonomic neuropathy and the ventilatory response of diabetes to progressive hypoxemia and hypercarbia. *Diabetes*, 31: 609, 1982.
280. Sosenko, J.M., Miettinen, O.S., Williamson, J.R. et al. Muscle capillary basement membrane thickness and long term glycaemia in type I diabetes mellitus. *N. Eng. J. Med.* 311, 694, 1984.
281. Spring, M. & Hymes, L. Neurogenic bladder dysfunction as a complication of a diabetes; report of 7 cases. *Diabetes* 2: 199, 1953.
282. Spritz, N., Marinan, B. & Singh, H. Effects of insulin on incorporation of 14-C leucine in to the protein components of sciatic nerve myelin. *Diabetes* 23: 258, 1974.
283. Stegmayr, B. & Asplund, K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 38: 1061, 1995.
284. Stevens, V.J., Vlassara, H., Abati, A. et al. Nonenzymatic glycosylation of hemoglobin. *J. Biol. Chem.* 252, 2998, 1977.
285. Stewart, I.M., Hosking, D.J., Preston, B.J. et al. Oesophageal motor changes in diabetes mellitus. *Thorax*, 31: 278, 1976.
286. Sugimura, K. & Dyck, P.J. Sural nerve Myelin thickness and axis cylinder caliber in human diabetes. *Neurol.* 31: 1087, 1981.
287. Sugimura, K. & Dyck, P.J. Multifocal fiber loss in proximal sciatic nerve in symmetric distal diabetic neuropathy. *J. Neurol. Sci.* 53: 501, 1982.
288. Sullivan, J.F. The neuropathies of diabetes. *Neurol.* 8: 243, 1958.
289. Sundkvist, G., Lind, P., Bergstrom, B. et al. Autonomic nerve antibodies and autonomic nerve function in type I and type II diabetic patients. *J. intern. Med.* 229: 505, 1991.
290. Szopa, T.W. et al. Diabetes mellitus due to viruses - some recent developments. *Diabetologia* 36: 687, 1993.
291. Tack, C.J.J., Smits, P., Willemsen, J.J. et al. Effects of insulin on vascular tone and sympathetic nervous system in NIDDM. *Diabetes* 45: 15, 1996.
292. Tackmann, W., Kaeset, H.E. Berger, W. et al. Autonomic disturbances in relation to sensorimotor peripheral neuropathy in diabetes mellitus. *J. Neurol.* 224: 273, 1981.
293. Takahashi, A. and Sobue, I. Concurrence of facial paralysis and diabetes mellitus: prevalence, clinical features and prednisolone treatment. In Goto, Y., Horiuchi, A. & Kogure, K. (eds.): *Diabetic Neuropathy*, Amsterdam, Excerpta Medica, 1982. pp.173.
294. Tager, H., Given, B., Baldwin, D. et al. A structurally abnormal insulin causing human diabetes. *Nature* 281: 122, 1979.
295. Tanizawa, Y., Koranyi, L.I. & Welling, C.M. Human liver glucokinase Gene: cloning and sequence determination of two alternatively spliced cDNAs. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 88: 7294, 1991.
296. 寺尾寿夫: 糖尿病性脳神経麻痺. *神経内科* 3: 407, 1975.
297. Tesfaye, S., Mzlik, R. & Ward, J.D. Vascular factors in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 37: 847, 1994.
298. Thage, O., Trojaborg, W. & Buchthal, E. Electromyographic findings in polyneuropathy. *Neurol.* 13: 273, 1973.
299. Thomas, P.K. Metabolic neuropathy. *J. Roy. Coll. Phys.* 7: 154, 1973.
300. Thomas, P.K. & Eliasson, S.G. Diabetic Neuropathy. In Dyck, P.L., Thomas, P.K., Lambert, E.H. & Bunge, R. (eds.) W.B.Saunders Co. Philadelphia, p.1773, 1984.
301. Thomas, P.K. & Lascelles, R.G. Schwann cell abnormalities in diabetic neuropathy. *Lancet* 1: 1365, 1965.
302. Thomas, P.K. & Lascelles, R.G. The pathology of diabetic neuropathy. *Q. J. Med.* 35: 489, 1966.
303. Thomas, P.K., Ward, J.D., Watkins, P.J. et al. Diabetic Neuropathy. In Keen, H. & Jarrett, J. (eds.): *Complications of Diabetes*, 2nd Edition. London, Edward Arnold, 1982, pp.109.
304. Thompson, R.H.S., Butterfield, W.J.H. & Fry, I.K. Pyruvate metabolism in diabetic neuropathy. *Proc R. Soc. Med.* 53: 143, 1960.
305. Thoraby, R. & Ronningen, K.S. Particular HLA-DQ molecules play a dominant role in determining susceptibility resistance to Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 36: 371, 1993.
306. Thorsteinsson, G. Management of painful diabetic neuropathy. *J. A. M. A.* 238: 2602, 1977.
307. Tienari, P.J., Tuomilehto-Wolf, E., Tuomilehto,

- J. et al. HLA haplotypes in type (insulin-dependent) diabetes mellitus: molecular analysis of the HLA-DQ locus. *Diabetologia*, 35: 254, 1992.
308. Tilton, R.G. Hoffman, P.L., Kilo, C. et al. Pericyte degeneration and basement membrane thickening in skeletal muscle capillaries of human diabetic patient. *Diabetes* 39: 326, 1981.
309. Tilton, R., Chang, K., Hasan, K. et al. Prevention of diabetic vascular dysfunction by guanidines: inhibition of nitric oxide synthase versus advanced glycation end-product formation. *Diabetes*, 42: 221, 1993.
310. Timperley, W.R., Ward, J.D. & Preston, F.E. et al. Clinical and histological studies in diabetic neuropathy. A reassessment of vascular factor in relation to intravascular coagulation. *Diabetologia*, 12: 237, 1976.
311. Timperley, W.R., Boulton, A.J.M., Davies-Jones, G.A.B. et al. Small vessel disease in progressive diabetic neuropathy associated with good metabolic control. *J. Clin. Path.* 38: 10, 1985.
312. Todd, J.A., Bell, J.I. & McDevitt, H.O. HLA-DQ β gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 329: 599, 1987.
313. Todd, J.A. et al The A3 allele of the HLA-DQA1 locus is associated with susceptibility to type 1 diabetes in Japanese. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87: 1094, 1990.
314. Troni, W., Bergamini, L. & Lacquaniti, F. F and H responses in the evaluation of conduction velocity in the proximal tracts of peripheral nerves in diabetic and alcoholic patients. In Canal, N. & Pozza, G. (eds.): *Peripheral Neuropathy*. Amsterdam. Elsevier, 1978, pp.295.
315. Tomonaga, M., Tanabe, H., Nozawa, T. et al. Electron microscopic study of the muscle changes in diabetic amyotrophy. *Acta neuropathol.* 24: 331, 1973.
316. Tuck, R.R., Schmelzer, J.D. & Low, P.A. Endoneurial blood flow and oxygen tension in the sciatic nerves of rats with experimental diabetic neuropathy. *Brain* 107: 913, 1984.
317. Turner, J.L., Bierman, E.L. Effects of glucose and sorbitol on proliferation of cultured human skin fibroblasts and arterial smooth muscle cells. *Diabetes* 27: 583, 1978.
318. Uccioli, L., Monticone, G., Russo, F. et al. Autonomic neuropathy and transcutaneous oxymetry in diabetic lower extremities. *Diabetologia*, 37: 1051, 1994.
319. 宇尾野公義: 自律神経障害と自律神経失調症. *神経内科* 19: 107, 1983.
320. Veves, A. Malik, R.A., Lye, R.H. et al. The relationship between sural nerve morphometric findings and measures of peripheral nerve function in mild diabetic neuropathy. *Diabetic Med.* 8: 917, 1991.
321. Vionnet, N., Stoffel, M. & Takeda, J. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 356: 7211, 1992.
322. Viracko, R. A comparison of the microvascular lesions in diabetes mellitus with those of normal aging. *J. Am. Geriatr. Soc.* 30: 201, 1982.
323. Vital, C., Brechebmacher, C., Servise, J.M. et al. Ultrastructural study of peripheral nerve in arteritic diabetic patients. *Acta Neuropath.* 61: 225, 1983.
324. Vital, C., Vallat, J.M., Leblanc, M.F. & Coquet, M. Les Neuropathies peripheriques du diabete sucre: etude ultrastructurale des 12 cas biopsies. *J. Neurol. Sci.* 18: 381, 1973.
325. Vital, C., Leblance, M., Vallat, J.M. et al. Etude ultrastructurale du nerf peripherique chez 16 diabetiques sans neuropathie clinique. Comparisons avec 16 neuropathies diabetiques et 16 neuropathies non diabetiques. *Acta neuropath.* 30: 63, 1974.
326. Viracko, R. Pecarare, R.F. & Carter, W. Overview article: basal lamina of epidermis, muscle fibers, muscle capillaries and renal tubules: changes with ageing and diabetes mellitus. *Ultrastructure Path.* 1: 559, 1980.
327. Ward, J.D., Baker, R.W.R. & David, B. Effect of blood sugar control on the accumulation of sorbitol and fructose in nervous system. *Diabetes*, 21: 1173, 1972.
328. Ward, J.D., Barnes, C.G. Fisher, D.J. et al. Improvement in nerve conduction following treatment in newly diagnosed diabetics. *Lancet*, 1: 428, 1971.
329. Ward, J.D. & Boulton, A.J.M. Peripheral vascular abnormalities and diabetic neuropathy. In dyck, P.J., Thomas, P.K., Asbury, A.K. et al. (eds.), *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia, W.B.Saunders, 1987: pp.89.
330. Wascher, T.C. & Toplak, H. Endothelial dysfunction and diabetic angiopathy. *Diabetologia*, 37: 1167, 1994.
331. Watkins, P.J. Facial sweating after food: a new sign of diabetic autonomic neuropathy. *Br. Med. J.* 1: 583, 1973.

332. Watkins, P.J. Clinical observations and experiments in diabetes mellitus. *Diabetologia* 35: 2, 1992.
333. Watkins, P.J. & Mackay, J.D. Assessment diabetic autonomic neuropathy using heart rate monitoring. In *Aspects of Autonomic Neuropathy in Diabetes*, International Symposium of the German Diabetes Association, ed. Duesseldorf, 1978, p.69.
334. Watkins, P.J. & Edmonds, Autonomic neuropathy: blood flow in the diabetic foot. in *Scand. International Symposia "Recent Trends in diabetes Research."* Stockholm. 1982, p.211
335. Waxman, S.G. & Sabin, T.D. Diabetic truncal polyneuropathy. *Arch. Neurol.* 38: 46, 1981.
336. Weber, R.B., Daroff, R.B. & Mackey, E.A. Pathology of oculomotor palsy in diabetes. *Neurol.* 20: 835, 1970.
337. Westermarck, P., Johnson, K.H., O'Brien, T.D. et al. Islet amyloid polypeptide - a novel controversy in diabetes research. *Diabetologia*, 35: 297, 1992.
338. Whalen, G.E., Soergal, K.H. & Greenan, J.E. Diabetic diarrhea. A clinical and pathological study. *Gastroenterology*, 56: 1921, 1969.
339. Wheeler, T. & Watkins, P.J. Cardiac denervation in diabetes. *Br. Med. J.* 4: 584, 1973.
340. Williams, E., Timperley, W.R., Ward, J.R. et al. Electronmicroscopical studies of vessels in diabetic peripheral neuropathies. *J. Clin. Path.* 33: 462, 1980.
341. Williams, I. & Mayer, R.F. Subacute proximal diabetic neuropathy. *Neurology*, 26: 108, 1976.
342. Williamson, R.T. Changes in the spinal cord in diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1: 122, 1904.
343. Williamson, R.T. Changes in the posterior columns of the spinal cord in diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1: 398, 1984.
344. Williamson, J.R. & Kilo, C. Basement membrane thickening and diabetic microangiopathy. *Diabetes* 25 (suppl.2): 925, 1976.
345. Williamson, J.R. & Kilo, C. Vascular complications of diabetes mellitus. *N. Eng. J. Med.* 302: 399, 1980.
346. Winegrad, A.I. & Greene, D.A. Diabetic neuropathy: the importance of insulin deficiency, hyperglycemia and alterations in myoinositol metabolism in its pathogenesis. *N. Eng. J. Med.* 295: 1416, 1978.
347. Woltman, H.W. & Wilder, R.M. Diabetes mellitus: Pathological changes in the spinal cord and peripheral nerves. *Arch. Intern. Med.* 44: 576, 1929.
348. Woolf, A.L. & Malins, J.M. Changes in intramuscular nerve endings in diabetic neuropathy. *J. Path. Bact.* 73: 316, 1957.
349. Yagihashi, S. & Matsunaga, M. Ultrastructural pathology of peripheral nerves in patients with diabetic neuropathy. *Tohoku J. Exper. Med.* 129: 358, 1979.
350. Yagi, N., Yokono, K., Amano, K. et al. Expression of intercellular adhesion molecule on pancreatic β -cells accelerates β -cell destruction by cytotoxic T-cells in murine autoimmune diabetes. *Diabetes*, 44: 744, 1995.
351. Yasuda, H. & Dyck, P.J. Abnormalities of endoneurial microvessels and sural nerve pathology in diabetic neuropathy. *Neurology* 37: 20, 1987.
352. Yasaki, S. & Dyck, P.J. Spatial distribution of fiber degeneration in acute hypoglycemic neuropathy in rat. *J. Neuropath. Exper. Neurol.* 50: 681, 1991.
353. 横井伯英, 金沢貞雄, 北田一博その他6名: 新しく開発された1型糖尿病モデルラット (KDP) における病因遺伝子の遺伝学的解析. 第13回日本疾患モデル学会総会 (抄) H8.11.23., p.35
354. Yonezawa, T. Experimental studies on the thiamine deficiency of nervous tissue, using tissue culture techniques. *J. neuropath. exper. Neurol.* 24: 139, 1965.
355. Yonezawa, T. Mori, T. & Nakatani, Y. Effects of pyridoxine deficiency in nervous tissue maintained in vitro. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 166: 146, 1969.
356. Young, M.J., Veves, A., Walker, M.G. et al. Correlations between nerve function and tissue oxygenation in diabetic patients: further clues to the aetiology of diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 35: 1146, 1992.
357. Zacks, S.I., Peques, J.J. & Elliott, F.A. Interstitial muscle capillaries in patients with diabetes mellitus: a light and electron microscope study. *Metabolism*, 11: 381, 1962.
358. Zanone, M.M. et al. Autoantibodies to nervous tissue structures are associated with autonomic neuropathy in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 36: 564, 1993.
359. Zhang, H.-J., Petersen, B., Robertson, R.P. Variable regulation by insulin of insulin gene expression in HIT-T15 cells. *Diabetologia*, 37: 559, 1994.
360. Ziegler, D., Mayer, P., Rathmann, W. et al. One-year treatment with aldose reductase inhibitor: ponalrestat, in diabetic neuropathy. *Di*

- abetes 14: 63, 1991.
361. Zochdne. D.W. & Low, P.A. Adrenergic control of nerve blood flow. *Exp. Neurol.* 109: 300, 1990
 362. Zorilla, E. & Kazak, G.P. Ophthalmoplegia in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 67: 968, 1967.
 363. Zouali, H., Vaxillaire, M., Lesage, S. et al. Linkage analysis and molecular scanning of glucokinase gene in NIDDM families. *Diabetes*, 42: 1238, 1993.

Diabetic Neuropathy

YONEZAWA Takesi

President of Meiji University of Oriental Medicine.

† To Whom correspondence should be addressed.