

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

糖尿病神経障害・糖尿病足病変の診断ガイドラインならびに管理法の確立

令和2年度～令和4年度 総合研究報告書

研究代表者 中村 二郎

令和5（2023）年 5月

目 次

目次	-----	1
I. 総合研究報告		
糖尿病神経障害・糖尿病足病変の診断ガイドラインならびに管理法の確立	-----	2-15
中村二郎、他		
(資料1) 糖尿病性神経障害診断基準案		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	16-20

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
総合研究報告書

糖尿病神経障害・糖尿病足病変の診断ガイドラインならびに管理法の確立

研究代表者 中村二郎 愛知医科大学医学部・教授

研究要旨

全国多施設において糖尿病症例を集積し、横断的研究と縦断的研究を実施した。第一段階として 2020 年度に横断的研究すなわち糖尿病神経障害(DPN)・糖尿病足病変(DF)の実態調査を実施した。実態調査の際には、DPN・DF に関する検査・評価法を網羅的に実施し、各検査・評価法の診断精度を含めた妥当性を検証した。また、第二段階として 2 年日以降に前記の検証作業により妥当性が確立された検査・評価法からなる診断ガイドライン・管理法を策定し、同じ症例集団を用いて縦断的研究を行い、データベースの構築を進めた。最終年度 2022 年度は、集積したデータを元に解析を進め、日本の臨床の現状に即した診断基準を策定した。

研究体制（氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名）

神谷英紀・愛知医科大学医学部教授
姫野龍仁・愛知医科大学医学部講師
下田博美・愛知医科大学医学部助教
石橋宏之・愛知医科大学医学部教授
折本有貴・愛知医科大学医学部准教授
佐々木秀行・和歌山県立医科大学みらい医療推進センター教授（令和 3 年 4 月～関西医療大学保健医療学部教授）
麻生好正・獨協医科大学医学部教授
加瀬正人・獨協医科大学医学部助教
出口尚寿・鹿児島大学医歯学総合研究科特例准教授
有村愛子・鹿児島大学医歯学総合研究科助教
水上浩哉・弘前大学医学研究科教授
村上千恵子・弘前大学医学研究科准教授

A. 研究目的

糖尿病は、細小血管障害（網膜症・腎症・神経障害）や大血管障害（脳卒中・冠動脈疾患）等のさまざまな合併症を引き起こす。これらのうち細小血管障害は厳格な血糖管理によって、一定程度の発症予防・重症化予防が可能であることが報告されているものの十分とはいえず、新たな予防法の開発が求められている。中でも糖尿病神経障害(DPN)は早期発症と高い有病率が特徴であり、また下肢切断等に至る糖尿病足病変(DF)の重要なリスクである。

DPN の診断におけるゴールドスタンダードは標準的神経伝導検査(NCS)であるが、NCS において 90%以上の糖尿病患者が何らかの神経機能異常を呈することが知られており（馬場ら, 医学のあゆみ 244, 2013）、高頻度な疾患であることが推察される。しかしながら、現在、発症・進展を阻止するた

めの成因に基づいた治療法は未確立であり、弥縫策として糖尿病患者の数%～約 10%に認められる明らかなしびれ・痛み等に対する疼痛管理療法が主たる治療法として施行されている。その結果、DPN および DPN を背景とする DF は依然として解決すべき臨床課題として残されている。

DPN の成因にアプローチする治療法の開発が遅れている要因として、DPN の評価方法（診断基準ならびに重症度判定法）が未確立であることが挙げられる。これまでに DPN の診断基準として、自覚所見を網羅する複雑なスコアリングシステムから、自覚症状と 2、3 の身体所見の組み合わせによる簡易的な基準まで、さまざまな評価法が国内外で提唱されてきたが、国際的に検証された評価法は確立されていない。その結果、近年の糖尿病領域での大規模臨床研究の多くにおいて、主要および副次的評価項目から DPN の発症・進展は除外される事態となっている。そのため、DPN の合併が糖尿病患者の心血管イベントの発症および生命予後に如何なるインパクトをもたらすかが十分に認識されず、これがより一層、治療法開発の氣勢をそぐという負の循環に陥っている。

そこで本研究では、2020 年度に DPN・DF の諸評価法を用いて、各評価法の信頼性・有用性を検討した。2021 年度以降には得られた知見を基に必要な評価項目を集積したデータベースを構築した。2022 年度には診断ガイドライン・管理法案を作成した。また診断ガイドライン・管理法を策定後、2 年間の縦断的研究により心血管イベントの予後調査を行い、DPN・DF の心

血管イベントのリスク因子としての重要性を検証する。

B. 研究方法

本統括研究は、第一段階の症例集積においては実態調査であることから、可能な限り偏りのない糖尿病患者集団を形成することを視野に入れ、各種国家行政データを基に年齢・性別・就労業種等を考慮しつつ症例を収集した。目標症例数は 2000 例とし、評価項目には、年齢、性別、糖尿病罹病期間、糖尿病の病型、心血管イベント既往歴、ヘモグロビン A1c、空腹時血糖値、随時血糖値、糖尿病腎症および網膜症の病期、一般検体（血液・尿）検査、血圧、DPN・DF 関連自覚所見（しびれ、感覚異常、疼痛、潰瘍等）、DPN・DF 関連他覚所見（アキレス腱反射、振動覚、足部外観等）、神経伝導検査、心電図 R-R 間隔変動係数（ CV_{R-R} ）、頸動脈超音波検査、血管脈波検査、角膜内神経線維長・密度、表皮内神経線維密度、網膜電図、網膜光干渉断層像（optical coherence tomography; OCT）を含めた。2021 年度以降、解析は、DPN については「糖尿病性神経障害を考える会」の簡易診断基準（以下、簡易診断基準）および馬場ら提唱の“神経伝導検査に基づく糖尿病性神経障害重症度分類”（以下、馬場分類）等による層別化を行った後に、群間差の因子解析を行った。解析の結果を用いて診断ガイドライン・管理法を策定した。

2021 年度以降、第二段階として 2 年間の縦断研究を開始した。第一段階で集積した症例において 2 年間の心血管イベントの発生率を評価する。主要評価項目として、DPN・DF の層別の心血管イベント 3-

point major adverse cardiovascular events (3P-MACE) (心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中) 発生率を解析する。副次評価項目として、DPN・DFの発症率・進展率を層別解析する。また、プロペンシティマッチング法により、DPN・DFの層別のエパルレスタット、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬等の薬物療法の3P-MACE発生率への影響を解析する。

(倫理面への配慮)

厚生労働省・文部科学省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(現、厚生労働省・文部科学省・経済産業省による「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」) および個人情報の保護に関する法律に準拠している。

C. 研究結果

対象患者データの収集は2023年5月時点で、約2000症例が蓄積されている。研究代表者の所属機関においてエクセルデータベースを構築している。得られたデータの一部をSPSS等の解析ソフトを用いて解析し、一連の研究成果から抽出された課題“簡易NCS機器等によりDPNの診断ができるか?”の解決に結びつくことのできる以下の結果が得られた。

結果1. 角膜内神経線維長(CFNL)・密度(CFND)による簡易診断基準に基づくDPNの診断率

簡易診断基準によるDPNの診断に対し、角膜共焦点顕微鏡検査(CCM)における各種パラメーターの有用性を解析した。対象は糖尿病患者72名(女性24名、

男性48名)、平均年齢 58.6 ± 15.7 歳、平均BMI 25.4 ± 4.6 kg/m²、平均糖尿病罹病期間 8.9 ± 10.8 年、平均HbA1c $10.5 \pm 2.2\%$ であった。簡易診断基準によるDPNの診断に対するCNFLの診断率をROC曲線にて解析したところ、曲線下面積(AUC)は0.755で、カットオフ値を14.46と設定すると感度0.692、特異度0.692であった。同様にCFNDの診断率はAUC 0.732で、カットオフ値20.62にて感度0.577、特異度0.846であった。

結果2. CFNL・CFNDによる馬場分類に基づくDPNの診断率

馬場分類1-4度をDPNと診断し、CCMの有用性を解析した。対象は結果1で示した症例群と同じである。馬場分類によるDPNの診断に対するCNFLの診断率をROC曲線を用いて解析したところ、AUC 0.723で、カットオフ値15.79にて感度0.74、特異度0.611であった。同様にCFNDの診断率はAUC 0.722で、カットオフ値24.48にて感度0.74、特異度0.556であった。

結果3. CFNL・CFNDによる馬場分類に基づく顕性DPNの診断率

馬場分類1度は軽微なNCS異常を評価基準としており、その臨床的意義の重要性は未だに十分に認識されていない。そこで、明らかな(顕性)DPNと考えられる馬場分類2-4度を診断することの重要性を鑑み、顕性DPNの診断に対するCCMの有用性を評価した。対象は結果1で示した症例群と同じである。馬場分類による顕性DPNの診断に対するCNFLの診断率は、

ROC 曲線を用いて解析したところ、AUC 0.750 で、カットオフ値 12.18 にて感度 0.65、特異度 0.69 であった。同様に CNFD の診断率は AUC 0.719 で、カットオフ値 20.83 にて感度 0.58、特異度 0.81 であった。

結果 4. DPN の診断における心電図 QT 時間 (QTc) の有用性

DPN の評価法の一部として、自律神経障害の各種定量的検査が用いられている。海外においては心電図における QTc を用いた大規模臨床研究が存在するが、本邦においてはその有用性を詳細に検討した報告は少ない。QTc の延長は心室頻拍や心室細動・突然死を引き起こすことより、糖尿病患者における突然死のとの関連性が注目されている。そこで、2 型糖尿病患者における QTc の変化が DPN および他の合併症と如何なる関係性を有しているかを解明することに意義があると考え、本検討では、QTc を算出する各種補正式を比較し、さらに QTc と NCS および他の DPN 検査との相関を検証した。補正式は以下の 5 種を用いた：Bazett 法(Bz)： QT/\sqrt{RR} 、Fridericia 法(Fri)： $QT/\sqrt[3]{RR}$ 、Framingham 法(Fra)： $QT+0.154(1-RR)$ 、Hodges 法(Hdg)： $QT+0.00175(60/RR)-60$ 、Rautaharju 法(Rtj)：男性： $QT-0.185(RR-1)+0.006$ 、女性： $QT-0.185(RR-1)$ 。

対象は糖尿病患者 374 名 (女性 157 名、男性 217 名)、平均年齢 60.1 ± 14.0 歳、平均 BMI $26.4 \pm 5.6 \text{ kg/m}^2$ 、平均糖尿病罹病期間 11.0 ± 10.5 年、平均 HbA1c $10.4 \pm 1.7\%$ であった。各補正式による

QTc 平均値は、Bz: 0.425 ± 0.024 、Fri: 0.408 ± 0.021 、Fra: 0.408 ± 0.020 、Hdg: 0.408 ± 0.020 、Rtj: 0.418 ± 0.020 であり、Fri・Fra・Hdg の 3 法がほぼ同等の値を示した。NCS の各種パラメーターとの相関解析においては、男性において尺骨神経及び腓腹神経感覚神経活動電位振幅との間に有意な相関を認めた (尺骨神経：Bz -0.182, Fri -0.146, Fra -0.155, Hdg -0.181, Rtj -0.161、腓腹神経：Bz -0.171, Fri -0.219, Fra -0.219, Hdg -0.215, Rtj -0.203)。女性においては、尺骨神経運動神経複合筋活動電位との間に有意な相関を認めた (Bz -0.250, Fri -0.235, Fra -0.234, Hdg -0.247, Rtj -0.246)。

結果 5. フリッカー網膜電位計レチバル™ による糖尿病性神経障害の診断率

DPN においては、末梢神経系のニューロンおよびグリア細胞の障害が、その病態において重要な役割を占めているものと考えられている。一方で、従来、細小血管障害とされてきた糖尿病網膜症 (DR) においても、網膜を構成する神経系細胞の障害が病早期より認められるとの報告が蓄積されつつある。このことより、網膜における神経系の変化を早期に捉えることで、神経障害と網膜症の両者に共通する病態の有無を評価できるのではと仮説を立てた。網膜機能を他覚的に評価する方法の一つに網膜電図(ERG)があり、簡易 ERG 検査装置であるフリッカー網膜電位計レチバル™ を用いて、糖尿病患者において DPN の診断が可能であるか検討した。対象は糖尿病患者 193 名 (男性 124 名、女性 69 名)、平均 59.9 ± 14.4 歳、平均糖尿病罹病期間

10.8±11.1 年、平均 HbA1c 10.1±2.3%。合併症有病率は DR が 29.8%、腎症が 34.0%、DPN は簡易診断基準による診断では 43.8%であった。レチバル™によって得られる潜時・振幅、また両者を用いた重回帰式を用いて、神経障害の診断に対する ROC 曲線下面積(AUC)・感度・特異度を算出したところ、潜時は AUC0.68、感度 0.587、特異度 0.716、閾値は 36.0、振幅は AUC0.67、感度 0.413、特異度 0.901、閾値は 3.45 であった。両者を用いた重回帰式は AUC0.699、感度 0.453、特異度 0.927 であった。馬場分類による顕性 DPN (2~4 度) の診断に対しては、潜時は AUC0.616、感度 0.552、特異度 0.625、閾値は 35.7、振幅は AUC0.662、感度 0.678、特異度 0.604、閾値は 4.81 であった。両者を用いた重回帰式は AUC0.675、感度 0.625、特異度 0.742 であった。

結果 6. OCT による網膜構造分析による各網膜層の厚さと DPN の相関

網膜の大部分は neuroretina と呼ばれる photoreceptor・neuron・glia が層状構造を呈する末梢神経組織であり、近年、OCT の技術進歩とともに、その構造解析の応用性が拡大している。OCT は非侵襲的であり、DR の早期診断に有用であるが、一方で DPN の診断に対する有用性は十分に検討されていない。今回、我々は網膜構造と DPN との関連性を解析した。対象は糖尿病患者 43 名(男性 23 名、女性 20 名)、平均年齢 61.4±15.1 歳、平均糖尿病罹病期間 11.6±12.0 年、平均 HbA1c 10.1±2.1%。OCT から得られる網膜全層

(Full)、神経節細胞層(GCC)、内顆粒層(INL)、外顆粒層(ONL)、網膜色素上皮細胞層(RPE)の各層の中心窩の厚さ(F)と中心窩周辺の厚さ(PF)との糖尿病性合併症(DCs)並びに DPN 関連パラメーターとの関連を解析した。DPN は簡易診断基準による診断では 51.1%であった。RPE では F が DR の有無(DR+: 45.0±4.1µm, DR-: 48.3±3.1, p=0.045)、PF が DR の有無との間に有意差を認めた(DR+: 47.5±4.8, DR-: 51.2±2.1, p=0.049)。GCC では、F が DR の有無(DR+: 51.6±6.9, DR-: 45.3±6.0, p=0.029)、PF が腎症の有無(腎症+: 100.3±13.1, 腎症-: 108.4±8.4, p=0.031)で有意な群間差を認めた。INL では、F が DR の有無との間に有意差を認めた(DR+: 55.3±13.8, DR-: 41.5±9.6, p=0.011)。神経伝導検査では、RPE が F で腓腹神経複合感覚神経電位(S-SNAP)(r=0.342)、脛骨神経複合筋活動電位(T-CMAP) (r=0.323)、PF が腓腹神経伝導速度(S-SCV) (r=0.407)、S-SNAP(r=0.345)で相関を認めた。INL は、F で S-SCV(r=-0.542)、S-SNAP(r=-0.351)、脛骨神経 F 波最小潜時(T-F) (r=0.336)、PF で S-SCV(r=-0.330)、T-F(r=0.337)で相関を認めた。GCC は、F で S-SNAP(r=-0.325)、PF で T-MCV(r=0.317)、T-CMAP(r=0.493)と相関を認めた。網膜全層と相関を認めたものは、F で S-SCV(r=-0.353)、T-F(r=0.317)であった。DPN を馬場分類の軽度(0、1 度)と中等度~重症度(2~4 度)で二分の上、群間差を比較すると、RPE の PF(0,1 度: 51.3±6.2, 2~4 度: 48.3±4.3, p=0.037)と INL の F(0,1 度: 42.3±6.3, 2~4 度:

49.6±14.4, p=0.032)で有意な差を認めた。

結果 7. 血糖改善期における網膜血管と DPN および糖尿病性合併症の相関

高血糖是正目的で入院した糖尿病患者を対象に、入院時、1 か月後、3 カ月後、6 カ月後に光干渉断層血管撮影 (OCTA) を施行した。解析においては、網膜血管網を①浅層と②深層に分けて、血管網面積の経時的な変化を解析した。入院時、入院 1 か月後、入院 3 か月後、入院 6 か月後の血管網面積と各評価項目との相関を解析した。

患者背景は、次の通りであった。計 22 名、男 15 名:女 7 名、平均年齢 58.2±16.0 歳、平均 HbA1c 10.7±2.2%。①浅層血管網面積は、入院時の結果では、一日尿中 C ペプチド (R = 0.56)、Tibial MCV (R = 0.41)、Tibial CMAP (R = 0.33)、IMT (R = -0.45)、baPWV (R = -0.64)で有意な相関が認められた。1 か月後の面積は、TC (R = 0.55)、eGFR (R = 0.56)、一日尿中 C ペプチド (R = 0.48)、Tibial MCV (R = 0.71)、Tibial CMAP (R = 0.46)、馬場分類 (R = -0.45)、IMT (R = -0.60)、baPWV (R = -0.49)で有意な相関が認められた。3 か月後の面積は、TC (R = 0.52)、LDL-C (R = 0.66)、eGFR (R = 0.72)、sural SNAP (R = 0.53)、F 波 (R = -0.57)、Tibial MCV (R = 0.71)、馬場分類 (R = -0.57)、IMT (R = -0.81)、baPWV (R = -0.77)で有意な相関が認められた。

②深層血管網面積は、入院時は全項目で相関が認められなかった。1 か月後は、F 波 (R = -0.45)、sural SCV (R = 0.62)、Tibial MCV (R = 0.45)、IMT (R = -0.58)で有意な相関が認められた。3 か月後は、TG (R = -

0.58)、sural SNAP (R = 0.54)で有意な相関が認められた。

観察 6 か月時点で、浅層・深層ともに腓腹神経の感覚神経伝導速度との正の相関を認め、baPWV、糖尿病性腎症病期とは負の相関を認めた。DPN 簡易診断基準を満たす群と満たさない群 (DPN なし群) の比較において、観察開始時の網膜血管網面積は、浅層で DPN なし群で有意に大きかった。6 か月後では、浅層と深層ともに DPN なし群で有意に大きかった。

結果 8. 簡易 NCS 機器 DPN チェック™ に付属するメーカー供与の結果判定レポートにおける DPN の重症度評価の妥当性

DPN チェック™ は腓腹神経の神経伝導検査に特化した機器であり、手技の獲得が容易で point of care testing として広く使用されつつあり、本研究による診断基準等作成の為に重要な役割が期待されている。本機器の検査レポートには速度・振幅の数値と重症度評価チャート (重症度チャート) が表示されるが、この重症度チャートの妥当性は未確立であり、今回、標準的 NCS 装置による重症度評価 (馬場分類) を基準として、重症度チャートの診断精度を検討した。対象は、糖尿病患者 212 名 (男:女 = 112:100)、平均年齢 61.1±14.7 歳、平均罹病期間 11.4±11.3 年、平均 HbA1c 9.5±2.1%、平均 BMI 25.7±6.06 kg/m² とした。馬場分類 0 度を DPN なし、1~4 度を DPN ありとして、重症度チャートの診断精度を評価すると、感度 55.3%、特異度 93.9%、陽性的中率 98.0%、陰性的中率 27.9%であった。馬場分類の 2~4 度を顕性 DPN として、重症度チャートによる顕

性 DPN の診断精度を評価すると、感度 71.7%、特異度 79.8%、陽性的中率 80.2%、陰性的中率 71.2%であった。

結果 9. 簡易 NCS 機器 DPN チェック™ による DPN 重症度の予測式を用いた診断能改善の試み

既に我々が報告した DPN チェック™ を用いた DPN 重症度の予測式では、DPN の診断能は感度 70.1%、特異度 87.7%、陽性的中率 83.0%、陰性的中率 77.3%であり、ROC 解析では AUROC 0.871 であった。感度が低いことより、偽陰性症例の臨床像を解析したところ、肥満症患者が多く、また、簡易診断基準を満たす患者あるいは CV_{R-R} の低下している患者が一定数含まれていることが判明した。そこで、筋電計での腓腹神経波形導出が不良になることの多い BMI30 以上の中等度肥満症患者を解析から除外し、CVR-R<2.0%の自律神経障害患者および簡易診断基準で DPN と診断される患者を DPN 有りの群に再分類した。その結果、感度 90.1%、特異度 89.4%、陽性的中率 86.6%、陰性的中率 92.2%と診断能が改善した。

結果 10. 簡易 NCS 機器と CV_{R-R} を用いた DPN 診断基準の策定

対象は標準的 NCS 検査と簡易 NCS 機器 DPN チェックと CV_{R-R} を施行した 225 名の糖尿病患者とした。平均年齢 59.7±15.2 歳、平均 BMI 25.3±5.8、平均糖尿病罹病期間 9.0±10.1 年。DPN 重症度 2 度以上は 87 名(38.7%)であった。但し、重症度判定においては両下肢を評価した場合は神経機能の低下している方の数値を採用し

た。馬場分類 2 度以上の診断を再現しうる検査項目をロジスティック回帰分析（強制投入法）により判定したところ、DPN チェックの SNAP と SCV と深呼吸時 CV_{R-R} を投入した場合はいずれの項目も有意な説明変数であることが判明した(オッズ比：DPN チェックの SNAP: 0.841, 95%信頼区間(CI) 0.786-0.901, p<0.001; DPN チェックの SCV: 0.907, 95%CI 0.854-0.962, p=0.001; 深呼吸時 CV_{R-R} (log 変換) : 0.503. 95%CI 0.270-0.937, p=0.030)。回帰式による正答率は 79.0%、ROC 解析を用いると曲線下面積 0.856 であり、良好な診断能を有することが判明した。一方、投入項目を深呼吸時 CV_{R-R} の代わりに安静時 CV_{R-R} を用いた場合でもいずれの項目も有意な説明変数であることが判明した(オッズ比：DPN チェックの SNAP: 0.830, 95%CI 0.773-0.890, p<0.001; DPN チェックの SCV: 0.909, 95%CI 0.857-0.965, p=0.002; 安静時 CV_{R-R} (log 変換) : 0.467. 95%CI 0.235-0.927, p=0.030)。回帰式による正答率は 78.9%、ROC 解析を用いると曲線下面積 0.856 であり、この組み合わせの回帰式も遜色のない良好な診断能を有することが判明した。個々の検査項目の診断能を ROC 解析で評価すると曲線下面積は DPN チェックの SCV 0.719、DPN チェックの SNAP 0.811、安静時 CV_{R-R} 0.640、深呼吸時 CV_{R-R} 0.659 と DPN チェックの SNAP が最も優れていた。

DPN 重症度 2 度以上の判定にあたって両下肢の神経機能の良好な方を判定基準に用いた場合、ロジスティック回帰分析では、深呼吸時 CV_{R-R} 以外の 3 項目が有意

な説明変数であることが判明した。そこで、ROC 解析をこれらの 3 項目について実施したところ、曲線下面積は DPN チェックの SCV 0.720、DPN チェックの SNAP 0.821、安静時 CVR-R 0.649 といずれも DPN 重症度 2 度以上の判定基準に神経機能の低下した下肢を用いた際より良好な結果が得られた。

これらの結果より、DPN 重症度 2 度以上の診断における至適カットオフ値を求めたところ、DPN チェックの SCV 49.5 m/s、DPN チェックの SNAP 7.5 μ V、安静時 CVR-R 2.160%、深呼吸時 CVR-R 3.895%となった。なお、カットオフ値を求める際には深呼吸時 CVR-R のみ両下肢の神経機能の低下した方のデータを用いて DPN 重症度 2 度以上の診断を行った結果を用いた。

以上の結果より、これらのカットオフ値を用いて各項目における異常の有無を判定し、その判定結果を組み合わせることで容易で客観性に優れた診断基準を次のように策定した。

【糖尿病性神経障害診断基準】(案)

必須項目 (以下の 2 項目を満たす)

1. 糖尿病が存在する
2. 糖尿病性神経障害以外の末梢神経障害を否定しうる

主項目

- ① CVR-R : 安静時 < 2.2% あるいは深呼吸時 < 3.9%
- ② DPN チェックによる簡易神経伝導検査において腓腹神経伝導速度 < 50 m/s
- ③ DPN チェックによる簡易神経伝導検査において腓腹神経活動電位 < 8 μ V

診断

糖尿病性神経障害の存在が疑われる : ①~③の 1 つを満たす

糖尿病性神経障害と診断する : ①~③の 2 つ以上を満たす

上記の診断基準案に加え、現時点で候補となりうる案を作成し検討を加えている(資料 1)。

D. 考察

CCM による DPN の診断率については、簡易診断基準あるいは馬場分類を基準として解析した結果、ROC 解析では AUC > 0.7 の比較的優良な結果であった。既報では AUC > 0.8 とする報告[Chen X, Diabetes Care 2015]もあり、CCM を DPN の診断に用いることの妥当性は概ね検証されたと考えられる。

DPN の診断に用いうる簡易的で新たな評価項目として心電図における QTc の可能性を評価したところ、本邦の臨床現場で汎用されている補正式 Bz ではなく、Fri、Fra および Hdg の補正式が NCS の各項目と有意な相関を有する傾向を認めた。また、QTc と NCS との相関において、有意な相関を示す NCS の項目に性差を認めたことについては、有効な考察に資する知見が不足しており、今後さらなる検討が必要である。

網膜が容易に観察しうる感覚神経組織であることに注目した検討を行った結果、フリッカー網膜電図によって得られる潜時・

振幅はともに、神経障害を示すパラメーターと相関関係を示した。潜時および振幅、また両者を用いた重回帰式により算出された AUC は 0.6 以上を示しており、DPN について一定程度の診断精度が示唆された。フリッカー網膜電図での振幅低下は錐体機能の低下を示すとされており [Kondo M, et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 2001]、代謝ストレスによるニューロンやグリア細胞の慢性炎症の可能性を視野に入れた検討が必要である。

同じく網膜の構造的変化に着目した検討では、OCT 画像の解析によって、DPN 患者において中心窩および傍中心窩の INL/OPL の厚さは増加したが、傍中心窩 RPE の厚さは、DPN のない患者と比較して中等度～重度の DPN の患者で減少した。糖尿病患者におけるミューラー細胞から低分化型グリア細胞への進行形形質転換である反応性神経膠症やグリア細胞突起の増殖 [Feher J, et al., Int J Immunopathol Pharmacol 2018]、INL のミューラー細胞が網膜損傷により増殖を誘発された報告 [Pasha S, et al., Sci Rep 2017] があり、INL/OPL の厚さの増加は INL のミューラー細胞の反応性神経膠症によって生成された可能性が示唆された。傍中心窩 GCC および中心窩と傍中心窩 RPE の厚みの減少は、NCS の神経機能の低下と正の相関を認めたが、これらの結果は過去の報告 [El-Fayoumi D, et al, Invest Ophthalmol Vis Sci 2016, Thangamathesvaran L, et al, Oman J Ophthalmol 2019, Wanek J, et al, Invest Ophthalmol Vis Sci 2016] と一致しており、神経網膜における 3 次ニューロン

である神経節細胞の喪失は糖尿病患者に特徴的な神経変性の可能性を示している。

OCTA の結果では、浅層の血管網面積は、脛骨神経伝導機能等の細小血管合併症ならびに baPWV 等の大血管障害の関連項目との相関を示した。深層では、入院時には相関を認める項目はなく、血糖値改善後に一部の項目と相関が認められた。網膜血管は浅層と深層で高血糖是正に対する反応性が異なっていた。特に浅層は高血糖の是正により変化し、その変化は DPN を含めた他の糖尿病性合併症と関連がある可能性が示唆された。今後、その病態的意義について詳細な検討が必要である。

簡易 NCS 機器の適正な使用方法を検討した結果、機器に付属する重症度チャートは馬場分類と良好な相関を示したものの、診断精度は特異度に優れるものの感度は不十分であった。一方で、同機器による馬場分類の予測式の運用において、肥満および他の臨床所見を考慮することで診断能が改善することが示唆された。

現在、最も信頼できる DPN の診断および重症度判定法は神経伝導検査に基づく馬場分類である。この馬場分類は 0～4 度の 5 段階に重症度を分類するものであるが、正常の 0 度はともかく、1 度においてもごく軽微な神経伝導異常を認めるのみでありその臨床的意義は今後明らかとされる必要がある。一方で、重症度 2 度以上の DPN においては、心血管イベントの発症率の上昇が証明されており、その臨床的意義は明確である。このことより本研究では、重症

度2度以上を診断することを目的として、各種の簡易的客観的検査の有用性を検討した。その結果、簡易 NCS 機器 DPN チェックにより得られた腓腹神経の神経伝導速度および感覚神経活動電位および心電図 R-R 間隔変動係数が馬場分類 2 度以上を診断する上で有意な説明変数であることが示された。心電図検査はクリニックにおいても実施されている汎用性に優れた検査であり、DPN チェックも POCT 機器として普及に伴い低廉化が見込める機器である。これら 2 つの検査は容易に実行でき、結果は客観的であり定量的評価に耐えることより、現時点で考えうる最良のツールである。

馬場分類 2 度以上を判定する際に NCS において腓腹神経の SNAP を用いていることもあり、DPN チェックの SNAP の診断能が最も優れているという結果が得られたと推察できる。一方で、腓腹神経の SCV は馬場分類においては 0 度と 1 度を判定する要素であるにも関わらず、DPNCheck の SCV は 2 度以上の診断において高い有用性が示された。このことより、腓腹神経の NCV は DPN における神経伝導機能低下を評価する上で、発症極初期のみならず初期以降も有用な指標となりうることが示唆された。CVR-R は元来、心臓自律神経障害の評価に用いる検査であるが、本研究では、感覚運動神経障害を評価対象とする馬場分類を対照基準として用いたこともあり、今回の解析結果においては CVR-R の DPN 診断に対する有用性は大きくはない。しかしながら、DPN は自律神経障害と感覚運動神経障害から成ることを考慮すると、この両者を評価する指標を診断基準

に採用することで、DPN の全体像を正確に捉え、かつ、その病態を詳細に評価する上で将来的な有用性を高めることが期待できる。CVR-R については、深呼吸時および安静時に測定した値のいずれが優れているかについては議論が残されている。本研究ではいずれも同程度に有用であり甲乙つけ難い結果が得られたため、診断基準にはどちらの所見を採用しても良いこととした。

本研究により簡便に評価できる項目を用いた明解な DPN の診断基準を策定できたが、その診断基準の臨床的有用性特に予後における重要性については今後の検討が必要である。本研究計画に基づき継続した縦断的研究を継続する予定である。また、患者の療養意欲を引き出すうえでは、診断のみならず DPN の重症度を判定する基準の策定も進めることが求められている。本研究で策定した診断基準が普及することで定量的データが常時蓄積されることが期待できることより、それらのデータと予後データを用いたより詳細な解析を実施することで DPN の重症度判定基準を作成することが可能であると考えている。

E. 結論

馬場分類の 2 度以上を診断することを目的とする DPN の診断基準を作成した。簡易 NCS 機器と心電計を用いることで高い診断能を有する診断基準を実現した。今後の運用の中で、その意義を確立することが肝要であり、また、詳細についての改訂作業が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Himeno T, Kamiya H, Nakamura J.

Not out of the woods yet: "Diabetic neuropathy" or "neuropathy associated with diabetes"?

J Diabetes Investig. 2022;13(5):753-755.

Yamada Y, Himeno T, Tsuboi K, Shibata Y, Kawai M, Asada-Yamada Y, Hayashi Y, Asano-Hayami E, Hayami T, Ishida Y, Ejima Y, Motegi M, Asano S, Kato M, Nagao E, Nakai-Shimoda H, Ishikawa T, Morishita Y, Kondo M, Tsunekawa S, Kato Y, Nakayama T, Kamei M, Nakamura J, Kamiya H.

Alterations of retinal thickness measured by optical coherence tomography correlate with neurophysiological measures in diabetic polyneuropathy. J Diabetes Investig. 2021;12(8):1430-1441.

Kawai M, Himeno T, Shibata Y, Hirai N, Asada-Yamada Y, Asano-Hayami E, Ejima Y, Kasagi R, Nagao E, Sugiura-Roth Y, Nakai-Shimoda H, Nakayama T, Yamada Y, Ishikawa T, Morishita Y, Kondo M, Tsunekawa S, Kato Y, Nakamura J, Kamiya H.

Neuroretinal dysfunction revealed by a flicker electroretinogram correlated with peripheral nerve dysfunction and parameters of atherosclerosis in patients with diabetes.

J Diabetes Investig. 2021;12(7):1236-1243.

Kamiya H, Shibata Y, Himeno T, Tani H, Nakayama T, Murotani K, Hirai N, Kawai M, Asada-Yamada Y, Asano-Hayami E, Nakai-Shimoda H, Yamada Y, Ishikawa T, Morishita Y, Kondo M, Tsunekawa S, Kato Y, Baba M, Nakamura J.

Point-of-care nerve conduction device predicts the severity of diabetic polyneuropathy: A quantitative, but easy-to-use, prediction model. J Diabetes Investig. 2021;12(4):583-591.

Himeno T, Kamiya H, Nakamura J.

Diabetic polyneuropathy: Progress in diagnostic strategy and novel target discovery, but stagnation in drug development. J Diabetes Investig. 2020;11(1):25-27.

Himeno T, Kamiya H, Nakamura J.

Lumos for the long trail: Strategies for clinical diagnosis and severity staging for diabetic polyneuropathy and future directions. J Diabetes Investig. 2020;11(1):5-16.

Mizukami H, Osonoi S. Pathogenesis and Molecular Treatment Strategies of Diabetic Neuropathy Collateral Glucose-Utilizing Pathways in Diabetic Polyneuropathy. Int J Mol Sci. 2020 Dec 24;22(1):94. doi: 10.3390/ijms22010094.

Osonoi S, Mizukami H, Itabashi C, Wada K, Kudoh K, Igawa A, Ogasawara S, Ishibashi Y, Daimon M, Yagihashi S, Nakaji

S. Increased Oxidative Stress Underlies Abnormal Pain Threshold in a Normoglycemic Japanese Population. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 5;21(21):8306. doi: 10.3390/ijms21218306.

Kudoh K, Mizukami H, Itabashi C, Fuke N, Osonoi S, Takeuchi Y, Wada K, Igawa A, Ogasawara S, Ishibashi Y, Hakamada K, Yagihashi S, Nakaji S. Lipopolysaccharide-binding protein is a distinctive biomarker of abnormal pain threshold in the general Japanese population. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Oct;8(1):e001739. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001739.

Kishimoto S, Sasaki H, Kurisu S, Ogawa K, Matsuno S, Furuta H, Arita M, Nakaya K, Nanjo K, Akamizu T. Bilateral atrophy of the extensor digitorum brevis muscle might be a useful sign for diagnosing diabetic polyneuropathy in Japanese men who do not sit in the traditional "seiza" style. *J Diabetes Investig.* 2021;12(3):398-408.

Sasaki H, Kishimoto S. Response to 'Focus on nerve fiber type: A diagnostic strategy for diabetic polyneuropathy'. *J Diabetes Investig.* 2021;12(3):461.

Sasaki H, Takatsuna H, Inoue T, Matsui D, Sakoda H, Yokoyama M, Shiosakai K, Seki H, Uetake Y, Okuizumi K. A Cross-sectional Survey of Patients with Suspected Diabetic Peripheral Neuropathic Pain

in Japan. *Intern Med.* 2021;60(3):357-365.

Sasaki H, Kishimoto S. Diagnostic strategy for diabetic polyneuropathy: Focus on nerve fiber type and magnetic resonance neurography. *J Diabetes Investig.* 2021;12(2):140-142.

2. 学会発表

柴田 由加, 姫野 龍仁, 西田 泰之, 山田 有里子, 浅野 栄水, 長尾 恵理子, 下田 博美, 山田 祐一郎, 谷 浩也, 中山 享之, 森下 啓明, 近藤 正樹, 恒川 新, 中村 二郎, 神谷 英紀

糖尿病性多発神経障害の診断における各種QTc補正式の有用性の比較
第36回日本糖尿病合併症学会年次学術集会
2021年10月

神谷 英紀, 姫野 龍仁, 中村 二郎
糖尿病性神経障害 UPDATE:基礎と臨床の融合 糖尿病性神経障害の現状と課題
第36回日本糖尿病合併症学会年次学術集会
2021年10月

柴田 由加, 姫野 龍仁, 石川 舞, 西田 泰之, 河合 美由花, 山田 有里子, 江島 洋平, 浅野 栄水, 長尾 恵理子, 下田 博美, 山田 祐一郎, 谷 浩也, 中山 享之, 森下 啓明, 近藤 正樹, 恒川 新, 加藤 義郎, 神谷 英紀, 中村 二郎
糖尿病性多発神経障害の診断におけるQTc

の有用性の検討

第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会

2021 年 5 月

茂木 幹雄, 姫野 龍仁, 江島 洋平, 石川 貴大, 柴田 由加, 平井 信弘, 近藤 正樹, 森下 啓明, 恒川 新, 加藤 義郎, 神谷 英紀, 中村 二郎

角膜共焦点顕微鏡の各種パラメーターによる糖尿病性神経障害の診断率の検討

第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会

2021 年 5 月

神谷 英紀, 姫野 龍仁, 柴田 由加, 中村 二郎

糖尿病神経障害の新しい展開 糖尿病性神経障害の診断および評価法の新展開

第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会

2021 年 5 月

神谷 英紀, 姫野 龍仁, 中村 二郎

糖尿病神経障害患者のフットケア 糖尿病性神経障害の診断と治療

第 1 回日本フットケア・足病医学会年次学術集会

2020 年 12 月

柴田 由加, 姫野 龍仁, 河合 美由花, 速水 智英, 茂木 幹雄, 江島 洋平, 浅野 栄水, 長尾 恵理子, 下田 博美, 加藤 誠, 浅野 紗恵子, 谷 浩也, 中山 享之, 山田 祐一郎, 森下 啓明, 近藤 正樹, 恒川 新, 神谷 英紀, 中村 二郎

神経障害 糖尿病性多発神経障害における自覚症状と電気生理学的検査との関係について

第 35 回日本糖尿病合併症学会年次学術集会

2020 年 10 月

河合 美由花, 姫野 龍仁, 山田 有理子, 浅野 栄水, 杉浦 有加子, 下田 博美, 笠置 里奈, 江島 洋平, 柴田 由加, 山田 祐一郎, 森下 啓明, 近藤 正樹, 恒川 新, 加藤 義郎, 神谷 英紀, 中村 二郎

神経障害 フリックカー網膜電位計レチバル™による糖尿病性神経障害の診断率の検討

第 35 回日本糖尿病合併症学会年次学術集会

2020 年 10 月

神谷 英紀, 姫野 龍仁, 中村 二郎

糖尿病性神経障害 現状と将来展望 糖尿病性神経障害の治療法 (Diabetic Neuropathy: Current and Future Perspective The Treatment of Diabetic Neuropathy)

第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会

2020 年 10 月

速水 智英, 森下 啓明, 姫野 龍仁, 三浦 絵美梨, 山田 祐一郎, 野川 千晶, 柴田 藍, 坪井 孝太郎, 河合 美由花, 江島 洋平, 笠置 里奈, 下田 博美, 石川 貴大, 近藤 正樹, 恒川 新, 加藤 義郎, 神谷 英紀, 瓶井 資弘, 中村 二郎

高血糖是正に伴う網膜血管網の変化と糖尿病性多発神経障害の関連についての検討

第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会

2020 年 10 月

柴田 由加, 下田 博美, 姫野 龍仁, 浅野

栄水, 松岡 実加, 谷 浩也, 中山 享之, 石川 貴大, 森下 啓明, 近藤 正樹, 恒川 新, 加藤 義郎, 神谷 英紀, 中村 二郎

簡易神経伝導検査機器 DPN チェック TM に付属するメーカー供与の結果判定レポートにおける糖尿病性神経障害の重症度評価の妥当性

第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会

2020 年 10 月

河合 美由花, 浅野 栄水, 石川 貴大, 姫野 龍仁, 山田 有理子, 杉浦 有加子, 小島 智花, 下田 博美, 笠置 里奈, 江島 洋平, 柴田 由加, 森下 啓明, 近藤 正樹, 恒川 新, 加藤 義郎, 神谷 英紀, 中村 二郎

フリッカー網膜電位計レチバル TM による糖尿病性神経障害の診断率の検討

第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会

2020 年 10 月

山田 祐一郎, 速水 智英, 姫野 龍仁, 石田 雄一郎, 河合 美由花, 石川 貴大, 三浦 絵

美梨, 柴田 由加, 坪井 孝太郎, 森下 啓明, 近藤 正樹, 恒川 新, 加藤 義郎, 神谷 英紀, 瓶井 資弘, 中村 二郎

Optical coherence tomography による網膜構造分析による各網膜層の厚さと糖尿病性神経障害の相関に関する検討

第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会

2020 年 10 月

神谷 英紀, 柴田 由加, 中村 二郎

糖尿病性神経障害を診断し治療するという
こと 足を看て,生活・人生を護る

第 25 回日本糖尿病教育・看護学会学術集会

2020 年 9 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
出口尚寿	第19章 代謝・内分泌疾患に伴うニューロパチー 1. 糖尿病性ニューロパチー	神田 隆	末梢神経障害～解剖生理から診断, 治療, リハビリテーションまで	医学書院	東京	2022	318-325
出口尚寿	第19章 代謝・内分泌疾患に伴うニューロパチー 2. 低血糖性ニューロパチー	神田 隆	末梢神経障害～解剖生理から診断, 治療, リハビリテーションまで	医学書院	東京	2022	325-327

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
出口 尚寿	イラストでみる！糖尿病患者の体のしくみ 6.糖尿病と神経の関係 (糖尿病性神経障害)	糖尿病ケア	19(1)	32-36	2022
出口尚寿, 山神大, 有村愛子, 西尾善彦	糖尿病性神経障害の診断と治療UPDATE	糖尿病合併症	36(2)	249-253	2022
Kazuma Ogiso, Sigfrid Casmir Shayo, Shigeru Kawade, Hiroshi Hashiguchi, Takahisa Deguchi, Yoshihiko Nishio*.	Repeated glucose spikes and insulin resistance synergistically deteriorate endothelial function and bardoxolone methyl ameliorates endothelial dysfunction.	PLoS One	17(1)	e0263080	2022
Takeuchi Y, Mizukami H, Kudo K, Osonoi S, Sasaki T, Kusuhibiki H, Ogasawara S, Hara Y, Igawa A, Pan X, Yamada T, Yamazaki K, Mikami T, Daimon M, Yagihashi S, Hakamada K, Nakaji S.	The diversity and abundance of gut microbiota are associated with the pain sensation threshold in the Japanese population.	Neurobiol Dis	173	105839	2022
Kase M, Iijima T, Niitani T, Sagara M, Sakurai S, Tomaru T, Jojima T, Utsui I, Aso Y.	Relationship between reduced heart rate variability and increased arterial stiffness evaluated by the cardio-ankle vascular index in people with type 2 diabetes.	Diabetol Int.	14	94-102	2022

Himeno T, Kamiya H, Nakamura J.	Not out of the woods yet: "Diabetic neuropathy" or "neuropathy associated with diabetes"?	J Diabetes Investig.	13	753-755	2022
神谷英紀、姫野龍仁、中村二郎	糖尿病性神経障害UPDATE:基礎と臨床の融合 糖尿病性神経障害の現状と課題	糖尿病合併症	36	254-257	2022
中村二郎	糖尿病性神経障害の診断と治療 現状と展望	滋賀医学	44	8-11	2022
姫野龍仁、神谷英紀、中村二郎	【糖尿病診療update-診断・治療の最新動向-】糖尿病の合併症と併存症 糖尿病性神経障害 診断update	日本臨牀	80	657-662	2022
三浦絵美梨、神谷英紀	【最新の糖尿病診療と今後の展開】合併症診療Update 神経障害	内科	129	1163-1166	2022
三浦絵美梨、姫野龍仁、神谷英紀	【かかりつけ医からみた糖尿病診療】糖尿病診療における合併症の管理 糖尿病性神経障害	診断と治療	110	321-324	2022
神谷英紀	【糖尿病と“しびれ”】	さかえ：月刊糖尿病ライフ	62	5-10	2022
Yamada Y, Himeno T, Tsuboi K, Shibata Y, Kawai M, Asada-Yamada Y, Hayashi Y, Asano-Hayami E, Hayami T, Ishida Y, Ejima Y, Motegi M, Asano S, Kato M, Nagao E, Nakai-Shimoda H, Ishikawa T, Morishita Y, Kondo M, Tsunekawa S, Kato Y, Nakayama T, Kamei M, Nakamura J, Kamiya H.	Alterations of retinal thickness measured by optical coherence tomography correlate with neurophysiological measures in diabetic polyneuropathy.	J Diabetes Investig.	12	1430-1441	2021

Kawai M, Himeno T, Shibata Y, Hirai N, Asada Y, Yamada Y, Asano-Hayami E, Ejima Y, Kasagi R, Nagao E, Sugiura-Roth Y, Nakai H, Shimoda T, Nakayama Y, Yamada T, Ishikawa Y, Morishita M, Kondo S, Tsunekawa Y, Kato J, Nakamura H, Kamiya H.	Neuroretinal dysfunction revealed by a flicker electroretinogram correlated with peripheral nerve dysfunction and parameters of atherosclerosis in patients with diabetes.	J Diabetes Investig.	I12	1236-1243	2021
Kamiya H, Shibata Y, Himeno T, Tani H, Nakayama T, Murotani K, Hirai N, Kawai M, Asada Y, Yamada Y, Asano-Hayami E, Nakai H, Shimoda Y, Yamada T, Ishikawa Y, Morishita M, Kondo S, Tsunekawa Y, Kato Y, Baba M, Nakamura J.	Point-of-care nerve conduction device predicts the severity of diabetic polyneuropathy: A quantitative, but easy-to-use, prediction model.	J Diabetes Investig.	I12	583-591	2021
Himeno T, Kamiya H, Nakamura J.	Diabetic polyneuropathy: Progress in diagnostic strategy and novel target discovery, but stagnation in drug development.	J Diabetes Investig.	I11	25-27	2020
Himeno T, Kamiya H, Nakamura J.	<i>Lumos</i> for the long trail: Strategies for clinical diagnosis and severity staging for diabetic polyneuropathy and future directions.	J Diabetes Investig.	I11	5-16	2020

Mizukami H, Osonoi S.	Pathogenesis and Molecular Treatment Strategies of Diabetic Neuropathy Collateral Glucose-Utilizing Pathways in Diabetic Polyneuropathy.	Int J Mol Sci.	22	94	2020
Osonoi S, Mizukami H, Itabashi C, Wada K, Kudoh K, Igawa A, Ogasawara S, Ishibashi Y, Daimon M, Yagihashi S, Nakaji S.	Increased Oxidative Stress Underlies Abnormal Pain Threshold in a Normoglycemic Japanese Population.	Int J Mol Sci.	21	8306	2020
Kudoh K, Mizukami H, Itabashi C, Fuke N, Osonoi S, Takeuchi Y, Wada K, Igawa A, Ogasawara S, Ishibashi Y, Hakamada K, Yagihashi S, Nakaji S.	Lipopolysaccharide-binding protein is a distinctive biomarker of abnormal pain threshold in the general Japanese population.	BMJ Open Diabetes Res Care.	8	E001739	2020
Kishimoto S, Sasaki H, Kurusu S, Ogawa K, Matsuno S, Furuta H, Arita M, Nishimura K, Nanjo K, Akamizu T.	Bilateral atrophy of the extensor digitorum brevis muscle might be a useful sign for diagnosing diabetic polyneuropathy in Japanese men who do not sit in the traditional "seiza" style.	J Diabetes Investig.	12	398-408	2021
Sasaki H, Kishimoto S.	Response to 'Focus on nerve fiber type: A diagnostic strategy for diabetic polyneuropathy'.	J Diabetes Investig.	12	12	461

Sasaki H, Takatsuna H, Inoue T, Matsui D, Sakoda H, Yokoyama M, Shiosakai K, Seki H, Uetake Y, Okuizumi K.	A Cross-sectional Survey of Patients with Suspected Diabetic Peripheral Neuropathic Pain in Japan.	Intern Med.	60	357-365	2021
Sasaki H, Kishimoto S.	Diagnostic strategy for diabetic polyneuropathy: Focus on nerve fiber type and magnetic resonance neurography.	J Diabetes Investig.	12	140-142	2021