

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）  
総括研究報告書

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

統括研究として、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年目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う予定とし、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。

研究分担者氏名・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  
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。DF については、the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) 策定の the 2019 IWGDF Guidelines on the Prevention and Management of Diabetic Foot Disease における SINBAD System 等を用いて層別化を行い DPN と同様に解析する。解析の結果を用いて診断ガイドライン・管理法を策定する予定である。

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トアット、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、昨年度までの成果で抽出された課題“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。

対象は標準的 NCS 検査と簡易 NCS 機器 DPN チェックと CVR-R を施行した 225 名の糖尿病患者とした。平均年齢  $59.7 \pm 15.2$  歳、平均 BMI  $25.3 \pm 5.8$ 、平均糖尿病罹病期間  $9.0 \pm 10.1$  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 CVR-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 CVR-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 CVR-R の代わりに安静時 CVR-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 CVR-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 CVR-R 0.640、深呼吸時 CVR-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 CVR-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  $\mu$ 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】

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 $<8$   $\mu$ 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

#### D. 考察

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.

### 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 有理子, 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