

糖尿病性神経障害の早期発見： 香川大学発の新規定量的触覚検査法の医工連携研究

檀 上 淳 一
檀 上 園 子
澤 田 秀 之
内 田 啓 治
中 村 祐

はじめに

I 糖尿病性神経障害

- 1 糖尿病性神経障害とは
- 2 病型分類と症状
- 3 メカニズム
- 4 予防
- 5 治療
- 6 検査法と診断法

II 新規定量的触覚検査法

- 1 新規定量的触覚検査法の必要性
- 2 触覚と糖尿病性神経障害
- 3 定量的触覚検査装置
- 4 触覚閾値定量化手法
- 5 糖尿病性神経障害早期発見の検証
- 6 他の糖尿病性神経障害評価法との比較
- 7 考察
- 8 今後の展望

おわりに

はじめに

筆者らは、薄型形状記憶合金（Shape Memory Alloy, SMA）を用いた微小振動を応用して触覚提示技術に関する多くの研究を行ってきた^[1-12]。SMAは、消費電力が少なく、被検者に苦痛を与えない、非侵襲的でコンパクトな装置を可能にするためである。特にこれらの研究を通じて糖尿病性神経障害（Diabetic neuropathy, DPN）を無自覚性のうちから早期発見できることを見出した^[3]。無自覚の疾病を、しかも今後も増加が予想される糖尿病に関わる重要な疾病を早期発見できることは、我々研究者のみなら

ず一般市民にとっても大変有益な情報になると確信した。そのため香川大学の公開講座やサテライトセミナーで今後の市民への学習機会提供を視野に入れて、今回本稿を執筆するに至った。

本稿では、糖尿病性神経障害の概略を最初に記述し、続いて糖尿病性神経障害の病型分類・症状・診断・検査・メカニズム・予防・治療について述べる。本稿は、糖尿病性神経障害の中でも最も頻度が高い遠位対称性多発神経障害（Distal Symmetric Polyneuropathy; DSPN）の検査法に焦点を置く。それら糖尿病性神経障害について一般的な説明した後、筆者らの研究成果について記述する。特に、検査法の中でも現在の糖尿病日常診療では困難な糖尿病性神経障害の早期発見・早期診断のために筆者らが研究をすすめている、工学的な手法を医学研究に応用したSMAを用いた、簡便かつ非侵襲的な新しい定量的触覚検査法について詳述する。

I 糖尿病性神経障害

1 糖尿病性神経障害とは

糖尿病性神経障害は、糖尿病の最も一般的な慢性合併症である。糖尿病の3大合併症の中で、糖尿病性神経障害は、糖尿病発症から最も早期に出現し、頻度が高い。糖尿病性神経障害は頭から足趾や足底まで多彩な臨床症状を呈します。糖尿病患者における神経障害の早期徴候の把握、早期診断および早期からの適切な管理は、下記の理由から非常に重要である。

第1に、糖尿病性神経障害の早期診断は難しい。なぜなら診断に必要な検査は複数存在するため、検査法は煩雑で時間がかかることが多い。また除外診断（似た別の病気の可能性を診察や検査で除外すること）も必要だからだ。非糖尿病性神経障害（糖尿病以外の原因で引き起こされる神経障害）は、糖尿病の患者にも発症することがあり得る。また非糖尿病性神経障害は特定的手段によって治療可能である。

第2に、症候性糖尿病性神経障害（触覚・振動覚などの感覚機能の低下や足の裏がピリピリしびれるといった明らかな症状を伴った糖尿病性神経障害）には治療法が存在する。

第3に、糖尿病性末梢神経障害は最大で50%は無症候性である。認識されず、予防的な足のケアが実施されていない場合、患者は足を負傷する危険性がある。足の負傷は足の壊疽など重大な合併症につながる。なぜなら糖尿病患者の創傷は治癒に時間がかかり、治療が難しいからである。無症候性糖尿病性神経障害は重大な合併症の予兆だが自覚症状は乏しいため、患者自身が気付くことは難しい。

2 病型分類と症状

Table 1 に包括的な糖尿病性神経障害の病型分類を示した。

糖尿病性神経障害は、びまん性神経障害（感覚神経障害や自律神経障害）と単神経障害に大別されます。前者の頻度が圧倒的に高く、臨床的にも重要である。

Table 1 CLASSIFICATION OF DIABETIC NEUROPATHIES ^[13]

Diabetic neuropathies
Diffuse neuropathy
DSPN
Autonomic
Cardiovascular
Gastrointestinal
Urogenital
Sudomotor dysfunction
Hypoglycemia unawareness
Abnormal pupillary function
Mononeuropathy (mononeuritis multiplex) (atypical forms)
Isolated cranial or peripheral nerve (e.g., CN III, ulnar, median, femoral, peroneal)
Mononeuritis multiplex (if confluent may resemble polyneuropathy)
Radiculopathy or polyradiculopathy (atypical forms)
Radiculoplexus neuropathy (a.k.a. lumbosacral polyradiculopathy, proximal motor amyotrophy)
Thoracic radiculopathy
Nondiabetic neuropathies common in diabetes
Pressure palsies
Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
Radiculoplexus neuropathy
Acute painful small-fiber neuropathies (treatment-induced)

2.1 びまん性神経障害：

左右対称性に出現し、足趾や足底部が最初におかされやすい。特徴は感覚障害が優位（一般的に運動障害は認めない）な点である。さらに早期から下肢の振動覚やアキレス腱反射が低下する。自律神経症状を伴うことが多い。

2.2 単神経障害：

神経を栄養する血管の障害が関与するのではないかとされている。急激に発症し1年以内に症状が改善することが多い。比較的頻度の高い動眼神経麻痺では、「物が二重に見える」、「まぶたが下がる」などの症状がみられる。その他、脳神経（外転神経、滑車神経、顔面神経）や四肢の運動神経（尺骨神経、腓骨神経）の麻痺、糖尿病性筋萎縮をきたすこともある。

2.3 感覚神経障害（DSPN）

DSPNの症状は、下記に示すように様々で関与する感覚線維の種類によって異なる。最も一般的な初期症状は、小さな神経繊維が関与している^[14-17]。痛みや異常感覚（灼熱感などを含む）をきたす。

2.3.1 異常感覚：

長時間の正座をした後のようなジーンとした感覚や、電気が走るようなビリッとした感覚を認める。「足の裏に紙が張り付いた感じ」、「足の上を蟻がはうような感じ」と患者は訴えることが多い。

2.3.2 疼痛：

足先から「刺すような」あるいは「焼けるような」強い痛みを認める。昼間よりも夜間に痛みが増強することが多い。そのため患者は睡眠障害やうつ状態に陥ることもある。

2.3.3 痛覚過敏：

痛覚に関係する神経線維が興奮しやすい状態になっており、健常者では痛みと感じない程度の刺激を認識してしまう。

これらの刺激症状は非常に煩わしいが、必ずしも糖尿病性神経障害の進行度とは並行せず、血糖コントロールによって改善可能である。

2.3.4 感覚鈍麻（感覚神経の麻痺）：

神経障害が進行すると、痛みなどの刺激に対する反応が低下する。足先の感覚が鈍くなり、重症の患者では割れたガラスを踏んだり熱湯でヤケドをしたりしても気が付かず、大きなケガにつながる。

2.4 自律神経障害

2.4.1 起立性低血圧：

急に立ち上がった時に、立ちくらみやめまいが生じる。姿勢変化に伴う血圧の調節機構が障害されているためである。

2.4.2 発汗異常：

汗腺の機能を調節する交感神経が障害されることによってきたす症状である。発汗量減少は皮膚乾燥の原因となる。手足の「ひび割れ」「あかぎれ」を生じて感染が起りやすくなる。また発汗は低血糖時の重要な徴候の一つなので、発汗が減少していると患者は自身の低血糖を自覚しにくい。

2.4.3 無自覚性低血糖：

インスリン注射などで血糖値が70mg/dL以下まで低下すると、インスリン拮抗ホルモン（グルカゴンやアドレナリン）の分泌を促し血糖上昇に向かわせる生体防御機構が作動する。また交感神経優位の状態となって、発汗、ふるえ、動悸、不安感等の警告症状が出現する。しかし、インスリン拮抗ホルモンの分泌が障害されたり交感神経系の反応が低下したりすると、警告症状なしに重症低血糖をきたす（突然意識を失って昏睡に陥る）恐れがある。特に自動車の運転中に意識を消失すると交通事故につながる危険が高い。嚴重な注意が必要である。

2.4.4 胃腸障害：

消化管の運動を調節する自律神経が障害されて起こる。胃から腸へ食物を送り込む機能が低下し、いつまでも消化されない（胃無力症）、便秘や下痢を交互に繰り返す、などの症状をきたす。

2.4.5 膀胱障害：

膀胱の収縮力が低下して排尿が困難になる。加えて感覚神経障害が進行すると尿意を感じにくくなり、排尿回数が減少する。

2.4.6 勃起障害 (Erectile Dysfunction; ED) :

一般的には勃起に関係する神経や筋肉、血管の障害で起こる (器質的ED)。しかし心因性的の場合もあるので、治療にはまずその鑑別診断が必要となる。

3 メカニズム

尿病性神経障害の病因は多岐に及ぶ。その中でもポリオール代謝亢進、糖化、プロテインキナーゼC活性異常、酸化ストレス等の代謝異常が、神経障害の発症・進展に密接に関与しているようだが、明確なメカニズムは不明のままである^[18-21]。

メカニズムが十分に解明されていないせいか根本的な治療薬も未だに開発に至っていない。

4 予防

神経障害を標的とする根本的な治療法が存在しないため、予防は糖尿病性神経障害にとって治療に優る重要な要素である。スクリーニングツールを含めた糖尿病性神経障害の検査法については後述するが、初期の糖尿病性神経障害患者は無自覚性の事が多いので、糖尿病性神経障害の症状および徴候のスクリーニングによって神経障害の最も初期の段階を検出することは臨床診療において重要である。

実際の予防法は主に血糖コントロールと生活習慣の改善である。

厳格な血糖コントロールはDSPNの予防につながる^[22-27]。特に1型糖尿病患者において、強化血糖コントロールはDSPN発症率を78%も劇的に改善した報告がある^[22-24]。

厳格な血糖コントロールは1型糖尿病患者では自律神経障害 (Cardiac Autonomic Dysfunction; CAN) の予防につながる^[28]。対照的に、2型糖尿病の血糖コントロールは、CANのリスクを一貫して低下させていない^[29]。しかし、グルコースおよび心臓血管疾患リスクファクターを対象とした生活習慣の改善は、運動に焦点をあてたもの^[30-31]やまたは食事療法の修正と運動を組み合わせたもの^[32]が報告されていた。これら取り組みはCANのリスクを低減させていた。

5 治療

神経障害の治療の基本は、他の合併症と同様に血糖コントロールを長期にわたってしっかりおこなうことです。これに加えて成因に基づいた治療薬を併用することで、症状が軽減する場合もある。いくつかの根本治療薬が研究されている^[33]が、残念ながら無作為化臨床試験ではその効果は非常に限定的である^[34-36]。

自覚症状が強い場合は痛みをコントロールする対症療法が必要になる。激しい痛みに対して、以前は抗不整脈薬、抗けいれん薬、抗うつ薬などが処方されてきましたが、効果が充分でないケースも多く課題とされてきました。近年、神経障害性疼痛に鎮痛効果が高いプレガバリン^[37-45]とデュロキセチン^[37, 38, 45-49]が、糖尿病性神経障害の疼痛にも使用可能となったことは糖尿病性神経障害患者に大きな福音であった。プレガバリンは、主に神経系に分布するカルシウムイオンチャンネルに結合し、各種神経伝達物質の放出を抑制することで鎮痛作用を発揮する。デュロキセチンは、痛みの抑制に関与するセロトニンとノルアドレナリンを増やすことで、鎮静効果を発揮する。

6 診断法と検査法

6.1 診断法

糖尿病性神経障害に特異的な症状や検査は存在しない。国際的に完全に確立されたコンセンサスを得た診断基準も現時点では存在しない。そのため神経症状と検査結果から総合的に診断する必要がある。米国糖尿病学会（the American Diabetes Association; ADA）の診断基準（Table 2）は妥当性が高く日常臨床に応用可能である。

Table 2 Definitions of minimal criteria for DSPN^[50]

Diagnosis	Diagnosis items	Purpose
Possible DSPN	The presence of symptoms or signs of DSPN may include the following: symptoms—decreased sensation, positive neuropathic sensory symptoms (e.g., “asleep numbness,” prickling or stabbing, burning or aching pain) predominantly in the toes, feet, or legs; or signs—symmetric decrease of distal sensation or unequivocally decreased or absent ankle reflexes.	Clinical use
Probable DSPN	The presence of a combination of symptoms and signs of neuropathy include any two or more of the following: neuropathic symptoms, decreased distal sensation, or unequivocally decreased or absent ankle reflexes.	Clinical use
Confirmed DSPN.	The presence of an abnormality of NC and a symptom or symptoms or a sign or signs of neuropathy confirm DSPN.	Clinical use
Clinical research		

6.2 検査法

糖尿病性神経障害のスクリーニングに有用な検査として痛覚検査、振動覚検査)、10-gモノフィラメント^[51]、アキレス腱反射が挙げられる。自律神経機能検査として心拍変動検査も比較的簡便で有用である。

これらの検査を日常臨床の中で定期的実施することで神経障害の発症や進展を適切に評価できる。無症候性の糖尿病性神経障害の早期診断にもこれらの検査は有効です。実施も比較的容易なので検査者が熟達していれば非常に有用な検査ですが、定性的な検査であることが問題である。

一方で、確定診断のためには定量性に優れた神経伝導検査（Nerve Conduction Studies; NCS）による評価が必要であるが、高額な検査機器と長時間に及ぶ検査時間を必要とするため普及率も実施率も低いことが問題である。また、糖尿病性神経障害の診断には除外診断が必要であることをここで改めて強調しておく。

感覚機能検査：

痛覚検査（ピンを用いて痛覚過敏や減弱部位を調べる）、振動覚検査（くるぶしに音叉をあてて振動の感じ方を調べる）、10-gモノフィラメント等で感覚神経障害を評価する。

腱アキレス腱反射：

糖尿病性神経障害では下肢の腱反射、特にアキレス腱反射が低下ないしは消失していることが多い。

II 新規定量的触覚検査法

1 新規定量的触覚検査法の必要性

触覚低下を含む感覚低下や末梢神経障害は、パクリタキセル等の一部の抗癌剤の投与、DPN、ビタミン欠乏症、血管炎、多発性神経障害、うつ病、アルコール依存症、感染症、尿毒症など多彩な条件や疾病によって引き起こされる。しかし、触覚を含めた感覚の低下や末梢神経障害は一般的にゆっくりと進行するためほとんどの患者は発症初期には自覚症状を伴わない^[52]。

末梢神経障害検査は2つに大別できる。

一方は定性的検査である。アキレス腱反射や振動覚検査が含まれる。もう一方は神経伝導検査（Nerve Conduction Studies; NCS）である。検査条件によっては検査時間が1時間に超える非常に煩雑な検査で痛みを伴う侵襲的検査だが、定量的データを提供する。

どちらのタイプの検査も専門的な医学知識と判定が必要であり、医療従事者が行う必要がある。患者は検査結果に直接アクセスすることも解釈することもできず、末梢神経障害の検査も治療も受ける意義を理解することは困難です。必然的に治療意欲も湧かず治療の機会を失う。

糖尿病患者の約半数は無症候性神経障害に罹患している^[13]。神経障害の原因は糖尿病に限定されないため、より多くの無症候性神経障害患者が存在すると推測される。現在、患者は状態自体を知覚することができず、単純な定量スケールは利用できない。病状が治療可能な患者でさえも、その存在を知らずに治療を受けられない可能性がある。

したがって、無症候性末梢神経障害の定量的検出のための簡便かつ非侵襲的な検査法が必要である。筆者らは、工学的な手法によって生み出された触覚研究技術を医学分野、特に末梢神経障害の定量的評価に臨床応用した。いくつかの臨床試験を通じて、末梢神経障害の中でも最も患者数の多い糖尿病性神経障害の早期発見に有用であることを証明してきた。

2 触覚と糖尿病性神経障害

触覚は、皮膚の4つの主要触覚受容体、すなわちMeissner小体、Merkel円板、Ruffini終末、およびPacinian小体に依存する。Figure 1に示すように、Merkel円板は表皮にあり、直径は約10 μ mである。Merkel円板は圧力と手触りを感知するために使用される。Meissner小体は、主に表皮の直下に位置し、長さが30~140 μ m、直径が40~60 μ mである。Meissner小体は、摩擦や振動を感知する。Ruffini終末は、真皮にも存在し、約0.5-2 mmの長さを持ち、皮膚の伸びを感知する。パチニ小体は皮下に位置し、長さ約0.5-2 mm、直径0.7mmである。応答速度および大きさに基づいて、受容体には、IおよびIIの迅速適応（FA IおよびFA II）およびIおよびIIの緩徐な適応（SA IおよびSA II）の4つに分類される。

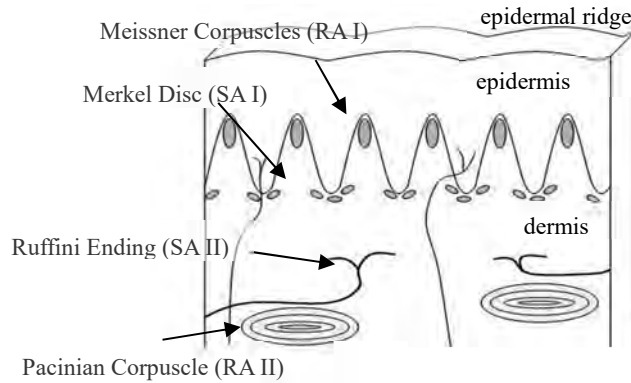


Figure 1 Tactile receptors of the skin ^[3]

受容体は、人体の異なる領域に異なる密度で存在する。Figure 2 ^[53] は、人間の触覚認識が最も頻繁に行われる、手の神経支配密度を示している。受容体は、指の中で特に密である。したがって、人間の指は刺激に敏感である。受容体の応答は神経系の活動に密接に関連している。そのため指先もまた毛細血管が密に分布している。糖尿病によって毛細血管の血流が制限されるか、または毛細血管が破壊されると、触覚も低下する。ほとんどの糖尿病患者では、疾患の初期段階であっても、指や足の触覚感受性が既に低下している。触覚低下の程度は糖尿病の血糖コントロール（健常者同様に血糖値が126-200mg/dLなどの基準値内にコントロールされているべき状態）の良し悪しや糖尿病の罹病期間によって左右される。

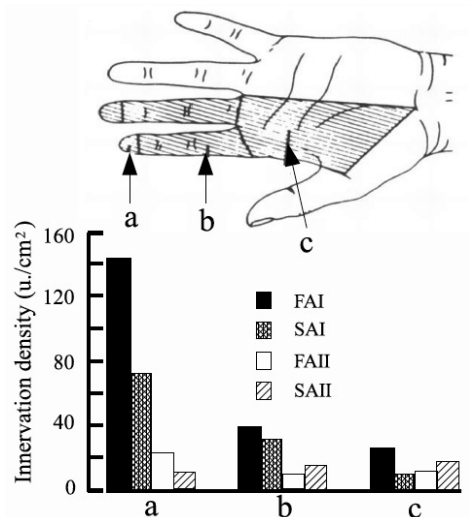


Figure 2 Innervation density of tactile receptors ^[53]

糖尿病性神経障害（DPN）は、末梢神経における軸索の分解によって引き起こされ、通常は緩徐に進行し触覚などの神経機能を低下させる。変性する速度は、患者の血糖コントロールに依存するため患者毎に異なります。神経は身体全体に分布しており、機能が様々である。そのため診断方法は、神経の部分や機能によって異なり、統一された基準でのDPN評価が困難である。例えば、DPNに由来する排尿障害の場合、患者は泌尿器科医に相談するでしょう。一方、DPNによる足裏の不快感やしびれを自覚する患者は、整形外科医に相談するかもしれません。また、手指の触覚低下を自覚した患者は皮膚科を受診するか

もしれません。そうした患者たちがもしも自身の糖尿病やDPNを自覚していない場合は、症状が著しく悪化するまで糖尿病専門医に相談する機会を失ってしまうかもしれない。DPNは、糖尿病という1つの疾病によって引き起こされているにも関わらず、多彩な症状を呈するため評価が難しい。DPNの診断は非常に煩雑で時間がかかるため、多くの糖尿病専門医ですら、糖尿病患者のわずか34%にしか実施されていなかった^[54]。

神経障害は糖尿病他の疾患によっても引き起こされる可能性があるが、DPNとはいくつかの症状によって区別される。

DPNは、左右対称性のびまん性神経障害を呈する。DPNは一般的には最も遠位の末梢神経から、つまり足裏から徐々に神経走行に沿って体の中心に向かって内向きに進行する。

2 定量的触覚検査装置

この章では、形状記憶アクチュエータを用いた定量的触覚検査装置（以下、本装置）を最初に他のアクチュエータを用いた技術と比較して概説する。次項以降で詳細な検査装置を述べる。

本稿で述べる触覚検査研究技術と似た技術は、小型モータ^[53, 55]、圧電アクチュエータ^[56]または空気圧アクチュエータ^[57]などの他のアクチュエータでも可能である。しかし、これらの技術のそれぞれは、ポータブルバッテリーによって提供されるよりも大きな電力を必要とする大きな電磁装置を必要とする。

圧電アクチュエータは数十ボルトもの駆動電圧を必要とする。高い電圧は携帯可能な機器への応用を困難にしている^[56]。

薄型SMAを使用した、筆者ら触覚刺激提示技術は、サイズと消費電力の問題を解決している。本装置の最新版は、小型バッテリーで駆動可能である^[1-3, 5-7, 12]。

2.1 微小振動を発生させる小型SMAアクチュエータ

物理的刺激を生成するために、SMAワイヤを使用した。SMAを細い線として形成すると、低温相で元々3mmの長さがある温度で変化する。本研究では、SMAワイヤ（Toki Corp.、BioMetal、BMF75）を用いて小型アクチュエータを作製した。その特性をFigure 3に示す。SMAワイヤの温度が T_1 （68℃）を超えると、ワイヤは温度 T_2 （73 [℃]）で長方向に5 [%]まで収縮し始め、 T_2 で最小に達する。温度が低下すると、ワイヤは徐々に初期長さに戻る。

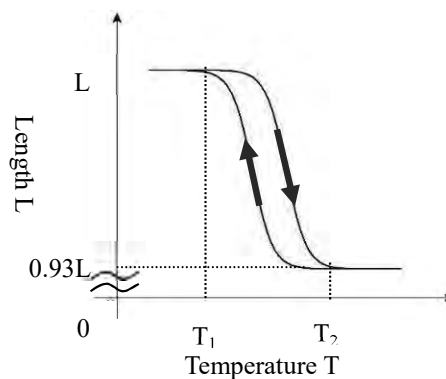


Figure 3 Characteristics of SMA wire^[3]

この形状記憶合金は1 mm当たり0.6オームの電気抵抗を有するので、その長さはパルス電流を供給することによって制御できる。これにより瞬間的に温度が上昇し、ワイヤが収縮します。パルス電流が停止すると、瞬時に本体が冷えて元の長さに戻る。収縮と回復は、Figure 4 から分かるように、ON / OFFパルス電流と完全に同期しています。生成される振動の大きさは、パルス信号Hの振幅とデューティ比W / Lによって正確に制御できる。本研究の設計では、任意の周波数、振幅、およびデューティ比を有するパルス幅変調 (PWM) 矩形波信号がPCによって生成され、次に増幅されてSMAアクチュエータを駆動する。アンプは300Hzまでの周波数でSMAアクチュエータを駆動する。電圧振幅は可変であり、電流によって制御される。これまでの研究結果によると、SMAワイヤは、パルス電流のデューティ比に応じて最大2 μm まで収縮する。したがって、デューティ比に応じて、SMAワイヤの全長が0.1~2 μm に収縮することが観察された。

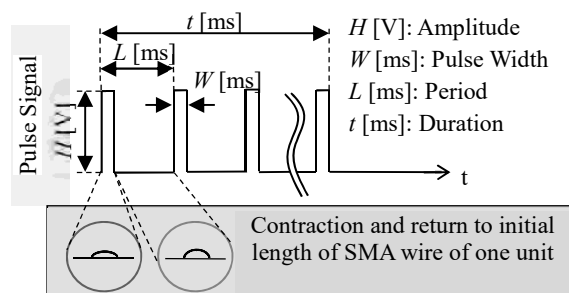


Figure 4 Pulse Signal for Driving SMA ^[3]

2.2 ラウンドヘッドピンの振動アクチュエータ

アクチュエータを糖尿病の触覚スクリーニングに使用可能にするために、SMAワイヤによって生成される微振動は増幅を要した。そこでSMAワイヤの中心に丸いピンが固定され、SMAワイヤの動きを振動へと変化した。Figure 5 に示すように、アクチュエータは、直径75 μm 、長さ3 mmのSMAワイヤと、直径1.4mm、長さ3 mmのラウンドヘッドピンで構成される。

SMAワイヤの収縮と拡張は、ON / OFFパルス電流によって連続的に同期化された。これは丸いピンの振動を誘発し、触覚低下した糖尿病患者でさえも振動ピンが指先に軽く接触したとき触覚刺激を認識するよう設計されている。

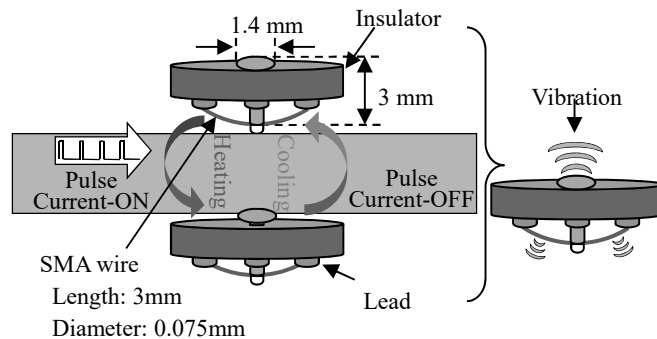


Figure 5 Structure of Vibration Actuator ^[3]

2.3 糖尿病性神経障害の検出のための触覚ディスプレイ

Figure 6 に示すように、8つのアクチュエータを1列として配列した。被検者は、2つの指の先端が

配列と接触するように人差し指と中指をこれらの上に置く。

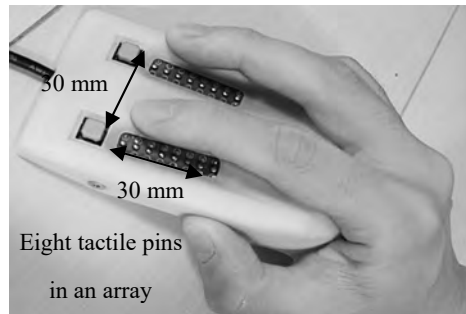


Figure 6 Tactile input for diabetes screening ^[3]

振動刺激の提示は、高次元の触覚知覚プロセスを利用する^[58]。Figure 7に示すように、各アレイのピンは、パルス電流信号によって時間をおって順に駆動される。これにより動きの明瞭な知覚を生成し、Ch.1（指先）からCh.8（第2指関節）2へ移動する振動を被検者に提示する。刺激の移動速度は、ピンの駆動時間の間隔を変化させることによって制御できる。

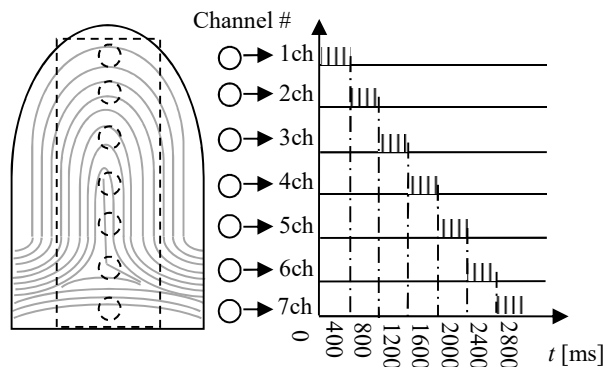


Figure 7 Presentation of tactile vibratory stimuli ^[3]

3人の健康な被験者を用いて予備的研究結果に基づいて、触覚刺激強度を30段階に分けた。最も低い刺激強度は、正常な触覚の健常者にとっては知覚するのが困難な刺激を表す。最も強い刺激強度は、触覚感度が著しく低下したDPN患者によっても知覚され得る。

Figure 4に示すように、振動の振幅はパラメータW [ms]：パルス幅、L [ms]：周期、H [V]：振幅を選択することによって制御しました。これらのパラメータ値は、振動がレベル1から30まで直線的に増加するように注意深く選択された。

人差し指と中指の触覚の閾値を調べるために、触覚閾値（Tactile Sensation Threshold; TST）スコアまたは末梢神経障害（Peripheral Neuropathy Vibration; PNV）スコアを使用した。被験者は、人差し指と中指をピンアレイ上に軽く置く。触覚刺激は、異なる周波数および振幅によって異なる強度で、さらにランダム化された方向で提示された。方向性を伴った触覚刺激への被験者からの回答の正否によって触覚閾値を定量化、スコア化した。筆者らは、この触覚閾値定量評価法をfinger methodと名付けた。

3 触覚閾値定量化手法

3.1 触覚閾値スコアに基づいた糖尿病性神経障害評価の3つの実験手順

3つの異なる手順で実施された。最初に、触覚刺激が指先から始まる単一方向に同時に両方の指に提示された (Figure 8 のパターン6)。被験者は、触覚刺激を感じたかどうか尋ねられた。この手技は、触覚閾値1方向検査 (TST-1) またはPNV 1方向検査 (PNV 1) と名付け、2本の指の触覚刺激の知覚を調査するために使用された。

第2の手順では、2つの指のうちの1つにランダムな方向に動く刺激を与え、被験者は指への刺激の有無と動きの方向の両方を完全に特定するように求められた。触覚閾値4方向試験 (TST-4) またはPNV 4方向試験 (PNV 4) と名付けたこの手順では、被験者はFigure 8に示す4つの方向パターン (Figure 8のパターン1, 2, 3, 4) を識別するように求められた。

第3の手順では、触覚閾値8方向検査 (TST-8) またはPNV 8方向検査 (PNV 8) と名付けられた、片方または両方の指にランダムな方向に移動する刺激を適用し、Figure 8の8つのパターンのうちの1つを特定するように求められた。

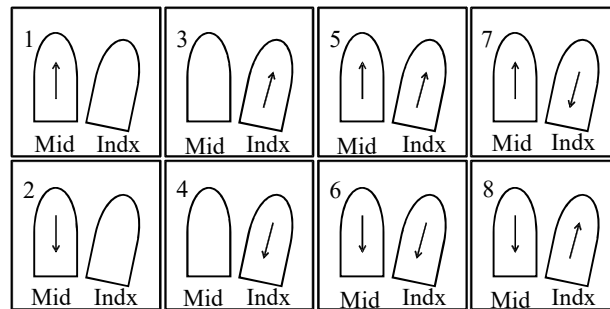


Figure 8 Eight patterns of moving directions of tactile stimuli ^[3]
Mid=middle finger; Indx=index finger.

3.2 触覚閾値スコア検査時の検査時間短縮法

すべての手順において、検査は15の刺激強度で開始した。被験者の回答の正否に応じて、次の検査は22または7の強度で開始した。

さらに被験者の回答の正否に応じて、次の検査は26、19、11または4の刺激強度が被験者に提示された。そして被験者が66.7%以上の正しい答えを与えるまで、刺激強度の変更を続けた。このTSTスコアまたはPNVスコアを触覚閾値として定義した、触覚閾値のスコアは、被験者が66.7%以上に正確に答えることができた30段階の刺激強度の中で最も低い値として定義した。

可能な限り試験時間を短縮するために、上記のプロトコルを適用した。

健常被験者の予備的研究では、刺激強度を徐々に弱い刺激から強いものまで増加させていた。明らかな神経障害患者で触覚低下をきたした被験者に、このように検査することは、患者の疲労および退屈を招き、最も弱い刺激に対する正答を期待することはできない。そこで、検査時間を短縮するための上記のプロトコルを開発した。すべての被験者を中刺激強度15で試験し始めた。試験刺激は被験者に2～3回与えられた。試験刺激で66.7%以上に正しく答えた被験者、すなわち少なくとも2回正確に回答した受験者のみが次に、最小強度1と中間強度15の中間点である刺激強度7で提示される。強度15の刺激を正答できない被験者は、次に、刺激強度22で提示される。このプロセスは、被験体の反応閾値を決定するために必要な時間を有意に短縮する。最終的に、提示された強度の3分の2以上、つまり66.7%以上で検出された最

も低い刺激強度を、その被検者の触覚閾値として定義した。

4 糖尿病性神経障害早期発見の検証

4.1 罹病機関が長期におよぶ糖尿病患者の触覚低下を確認したパイロット研究

この装置は、治療歴の長い15人の糖尿病患者のパイロット研究で最初に使用され、健康な被験者と比較して触覚感覚の有意な減少が確認された^[1]。

4.2 糖尿病患者のDPN評価の検証

その後、本装置を用いて糖尿病患者のDPNの評価を検証した^[2]。米国糖尿病学会（ADA）のDPN診断基準^[50]に基づいて、糖尿病患者をDPN患者群とNon-DPN患者群に分け、それぞれの触覚閾値を比較した。DPN群で有意な触覚低下が確認された。

本研究の目的は、DPNの診断における触覚検査装置を用いた評価法、finger methodの有効性を調査することであった。

2型糖尿病外来患者52例の横断研究を行った。患者は、ADA基準、ミシガン神経障害スクリーニング法、およびfinger method（スコアは1～30の範囲）を用いてDPNを評価した。患者は、ADA基準に基づいて、DPN群またはNon-DPN群に割り当てられた。PNV 1、PNV 4、およびPNV 8の3つの手順を用いた。

DPN群のPNVスコアは有意に高かった（ $P < 0.01$ ）。DPNおよびNon-DPN群の右手指のPNVスコアは、PNV 1では 10.2 ± 7.4 および 3.4 ± 3.3 であり、PNV 4では 20 ± 4.9 および 10.7 ± 5.3 であり、PNV 8では 23.2 ± 4.9 および 14.6 ± 7.8 であった（Table 2）。

全体的に、DPN群の触覚閾値はNon-DPN群の閾値よりも高かった。つまりDPN群の触覚の方が有意に低下していた。

結果は、定量的触覚検査装置を用いて実施されたfinger methodがDPN評価に有用であることを示唆した。

Table 2 Results of neuropathy examinations^[2]

	Non-DPN Group (N=21)	DPN Group (N=31)	P-value
Neuropathic symptoms (%)	2 (9.5%)	15 (48.4%)	0.003 †
MNSI-Q Score	1 ± 0.8	2.1 ± 2	0.017*
MNSI-E Score	1 ± 0.5	2.9 ± 1.3	<0.001*
Abnormal MNSI score (%)	0 (0%)	20 (64.5%)	
PNV score			
PNV 1 Left	4.1 ± 5	9.7 ± 7.2	<0.001*
PNV 1 Right	3.4 ± 3.3	10.2 ± 7.4	0.004*
PNV 4 Left	12.6 ± 6.3	20.4 ± 4.8	<0.001*
PNV 4 Right	10.7 ± 5.3	20 ± 4.9	<0.001*
PNV 8 Left	16 ± 7.3 (n=19)	25.1 ± 3.9 (n=30)	<0.001*
PNV 8 Right	14.6 ± 7.8 (n=19)	23.2 ± 4.9 (n=30)	<0.001*

Data are presented as mean ± standard deviation or as N (%). P-values were calculated using the *Mann-Whitney U and † χ^2 tests.

N = number; DPN = diabetic peripheral neuropathy. MNSI-Q = Michigan neuropathy screening instrument questionnaire; MNSI-E = Michigan neuropathy screening instrument examination; PNV = peripheral neuropathy vibration

4.3 糖尿病患者における無症候性触覚感覚の低下の検出

次に、31人の無症候性DPN患者と32人の健常ボランティアの触覚の比較する臨床試験を行った。その結果、無症候性DPN患者は触覚が有意に低下していることを見いだした^[3]。

この研究は、糖尿病に関連する無症候性の触覚低下に焦点を当てた。本研究の目的は、筆者らが研究開発してきた定量的触覚検査装置を用いて、感覚の異常や低下を自覚していない糖尿病患者を検査して、無症候性糖尿病患者において触覚感覚が、健常者と比較して低下しているかどうかを調査することであった。健常対照群を募集し、finger methodを用いて、TST-1、TST-4、およびTST-8の3つの手順における人差し指と中指のTSTスコアを測定した。TSTスコアは1から30の範囲であり、2つのグループ間で比較が行われた。糖尿病患者のTSTスコアは有意に高かった ($P < 0.05$)、つまり糖尿病患者では触覚閾値が上昇していた。糖尿病患者および健常対照者の左手指のそれぞれの群のTSTスコア ± 標準偏差は、TST-1では 5.9 ± 6.2 および 2.7 ± 2.9 、TST-4では 15.3 ± 7.0 および 8.7 ± 6.4 、TST-8では 19.3 ± 7.8 および 12.7 ± 9.1 であった (全ての結果はTable 3参照)。

全体として、無症候性糖尿病患者群の手指の触覚閾値は健常対照群よりも高いことが示された。

本試験の結果は、定量的触覚測定装置が、感覚異常を自覚していない糖尿病患者の触覚低下 (触覚閾値の上昇) を検出できることを示唆した。

Table 3 Scores on the tactile sensation threshold test^[3]

Test conditions	Healthy controls (N = 32)	Asymptomatic diabetic patients (N = 31)	P-value
TST-1 for Left fingers	2.7 ± 2.9	5.9 ± 6.2	0.025
TST-1 for Right fingers	2.9 ± 3.5	4.7 ± 5.2	0.160
TST-4 for Left fingers	8.7 ± 6.4	15.3 ± 7.0	<0.001
TST-4 for Right fingers	8.4 ± 6.7	13.9 ± 7.2	0.002
TST-8 for Left fingers	12.7 ± 9.1	19.3 ± 7.8	0.005
TST-8 for Right fingers	12.1 ± 8.9	17.3 ± 7.9	0.009

Data are presented as mean ± standard deviation or as N (%). P-values were calculated using *Mann-Whitney U test.

N = number; TST = tactile sensation threshold; TST-1 = TST 1 direction test; TST-4 = TST 4 direction test; TST-8 = TST 8 direction test.

4.4 これまでの3つの臨床研究の要約

この項では、定量的触覚検査装置で実施された3つの試験の結果を要約する。定量的触覚検査装置は、DPN患者の触覚低下 (触覚閾値の上昇) の定量的評価が可能であることが実証された。本装置は、DPN患者と非DPN患者を区別することもできた。最後に、無症候性糖尿病患者の触覚は、健常者よりも低下していることが示された。

これらの結果は、本装置がDPNの異なる段階を区別するための有用性を示唆している。Figure 9にDPNの重症度と疾患との分類・関係を図示した。

これらの臨床試験は被験者数が比較的少数であったが、重度および軽度DPNの両方の患者において触覚低下が存在することを示唆した。

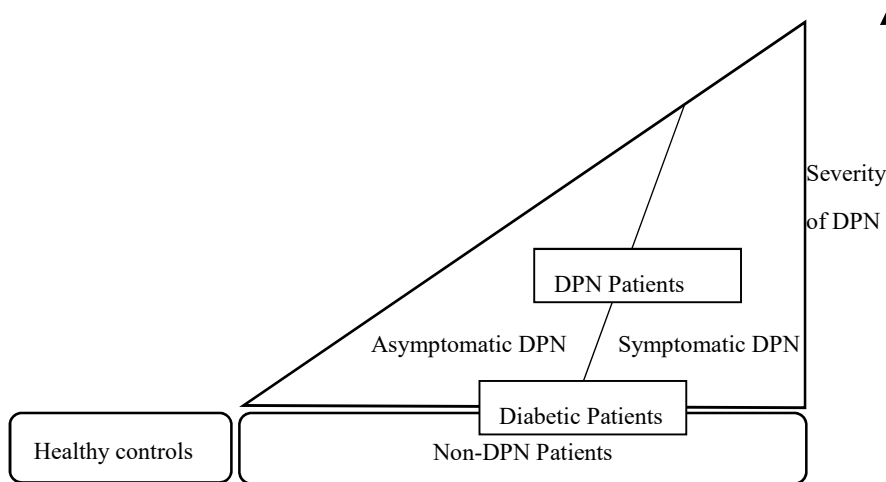


Figure 9 Severity and classification of DPN
DPN=Diabetic neuropathy

4.5 傾向スコアを用いた統計的な再検証

定量的触覚検査装置を糖尿病性神経障害へ応用した、これまでの我々の研究成果^[1-3]では、この装置の有用性を示すことができた。しかし不十分な点が残っている。今までに我々が行った三つの検討では交絡を含めたバイアスが完全には調整されていない点である。両群間の被験者バイアスは揃えて試験を行ったが、対象者が小規模である一方で糖尿病性神経障害をきたすバイアス因子は非常に多岐にわたっておりバイアス調整は完全とは言えなかった。検査の短時間化・自動化を含む、検査法の簡便化が不十分な点も残っていた。

そこで我々は傾向スコアを用いて被験者バイアスを再度調整する手法を導入して新たな研究成果として発表する。被験者バイアス因子は傾向スコア (Propensity Score, PS: 割り当てバイアスを用いて割り当て確率のPSを算出し、同じPS得点の被験者同士を比較して疑似的無作為化割り付け試験のように解析するのが、Rosenbaum PRらの提唱したPS解析の概念だが、多数の被験者を要するのが欠点) を用いた逆確率重みつき推定法 (Inverse Probability Weighting, IPW: PSの逆数値を用いて被験者バイアスに重み付けをして解析を行うのがIPW法で、より少数の被験者で実際の臨床に即したバイアス調整ができる) で調整してデータの信頼性と再現性を向上させる。

検査法の簡便化については、前述した触覚検査強度変更の自動化などで簡便な触覚検査法の確立を進めた。

定量的触覚検査装置を用いて、68人の2型糖尿病外来患者および89人の健常者を対象として触覚閾値を定量的に測定する横断研究を実施した。ADA基準^[50]、ミシガン神経障害スクリーニング手法 (the Michigan Neuropathy Screening Instrument; MNSI)^[59]、finger methodによって人差し指および中指のTSTスコアを用いて患者を評価した。患者は、ADA基準によってDPN群 (n=31) またはNon-DPN群 (n=37) に分類された。また患者は別の基準であるMNSIによる判定で、糖尿病性神経障害の自覚症状の有無の観点から、症候性群 (n=26) または無症候性群 (n=42) に分類された。IPW法を適用して、各患者群のスコアを健常対照者群 (n=89) のスコアと比較した。

各患者群のTSTスコアは対照群のそれより有意に高かった (P<0.01)。DPN、Non-DPN、症候性、無症候性および対照群の右手指のTSTスコア±標準偏差は、それぞれ20.1±4.9、11.7±5.1、19.4±4.5、15.7

±6.9および6.5±5.7であった。これにより、P値はDPNでは0.00、非DPNでは0.198、症候性では0.002、無症候性では0.025となった。

TSTスコアを算出するための平均時間は、すべての群について被験者1人あたり約3分であった。

これらの結果は、我々が研究してきた定量的触覚検査装置を用いたfinger methodが、バイアス因子を統計学的に十分調整した上でも、健常者と比較して無症候性DPNの早期検出を容易にして、糖尿病患者の触覚を定量的に評価にできると証明した。

5 他の糖尿病性神経障害評価法との比較

この項では、最初にDPNの診断基準について説明し、代表的な評価方法の概要を示す。次に、これらのDPN評価法を定性的または定量的に大別して比較する。最後に、定量的DPN評価法のNCSと筆者らが研究してきた定量的触覚検査法の違いについて議論する。

5.1 糖尿病性神経障害の診断基準および代表的検査方法

現在、DPNの確立された絶対的な検査は存在せず、国際的に確立された診断基準も存在しない。従って、神経症状の包括的評価や複数のDPN検査結果に基づいて診療する必要がある。ADA診断基準 (Table 2)^[50] は日常診療において利用しやすい。

代表的なDPN評価法には、痛覚試験、振動感覚試験、10-gモノフィラメントテスト、およびアキレス腱反射の評価が含まれる。これらの評価法を定期的実施することにより、糖尿病性神経障害の発症および悪化を評価可能である。それらは、無症候性DPNの早期診断にも有効である。これらの検査は時間があれば比較的容易であるため、熟練した医師や検査技師がこれらの検査を実施するとDPN評価に有用である。しかし、その結果は定性的である。

DPNの診断を確定するためには、定量的検査のNCSが必要である。しかし、NCSは条件によっては1時間超えるような莫大な時間がかかり、数百万円以上の高価な機器を必要とするため、広く利用することはできない。

5.2 定性的方法と定量的検査法NCSの比較

ピンのような鋭い器具による痛覚検査は、痛覚過敏および痛覚低下を検査するために実施される。

振動覚検査では、128Hzの音叉を足首または母趾のつま先へ実施することにより、振動に対する感覚を調べる。振動覚は、健常者と比較される。

DPN患者では、アキレス腱反射がしばしば低下または欠如する。検査者が熟練している場合にアキレス腱反射検査は短時間で実施できる優れた検査法である。

10-gモノフィラメント検査は、モノフィラメントナイロンの細い糸で足を突いて、被験者が感じるかどうか調べる検査である。これは、触覚と圧力を感知する神経の機能を調べるために使用される。多くのDPN患者では、触覚が鈍っている。

これらの試験は、短時間で実施できる代表的な定性試験法である。

NCSでは、末梢神経の刺激伝導速度が測定される。神経障害を発症した患者では、刺激が伝達される速度が遅くなる。NCSは、人体の末梢神経の速度の定量的尺度を示すことができる^[58, 60]。しかし、患者には痛みを伴う電気刺激を受ける必要がある。NCSはまた高価な装置を必要とする。検査時間が長くなり、左右両側の複数の末梢神経を検査する場合、検査完了までに数時間かかることがある。そうした事情

により、NCSは大規模な専門病院でしか利用可能できない。

5.3 NCSと定量的触覚検査法の比較

定量的触覚検査法で実施するfinger methodは、いくつかの点でNCSより優れている。まず、検査時間は短く、約3分である。第2に、患者の神経に電流を流さないのので、患者は痛みを感じない。第3に、通常は専門家による検査の実施が必要であるが、被験者自身が検査を行うことが可能である。これにより、患者が選択した場所と時間に検査を実行することができる。多忙な患者には大きな福音となる。触覚が経時的に低下する場合、血糖コントロールが不良である可能性がある。このような触覚低下を自ら検出することができる。患者が触覚低下を自覚することによって、finger methodの検査結果によって患者が糖尿病治療や糖尿病性神経障害の治療に意欲がでるかもしれない。

6 考察

6.1 定量的触覚検査装置の強みと意義

この定量的触覚検査装置の重要な強みは、患者自身が使用でき、数分以内に定量結果が得られることである。これは、DPNだけでなく、他のすべての末梢神経障害に応用することができるかもしれない。これまでは手指の検査装置を研究してきたが、私たちは現在下肢を評価するための装置を研究中である。DPN以外の疾患への臨床応用を開始しようとしている。

6.2 本研究の限界

ここで報告された横断研究は外来患者を対象としており、対象者数は限られていた。縦断研究や入院患者を対象とした試験は実施できていない。また糖尿病以外を対象とした試験もいまだに実施できていない。この研究技術の有効性をさらに確実にするために、将来的にはより大きな対象者とより広範囲の疾患を対象とした臨床試験を実施するべきであろう。

7 今後の展望

本稿で紹介した触覚定量化検査技術は、潜在的に幅広い応用範囲を持っている。今後の研究では、糖尿病以外の末梢神経障害にも応用予定である。

現在取り組んでいる研究の1つは、定量的触覚検査装置を足などの下肢へ応用することである。下肢用の装置は、実用化可能な状態まで既に研究開発されている。

今後の研究開発では、この技術を利用して、末梢神経障害の重症度を、医療従事者と患者の両方が容易に理解できる方法で視覚化する。これは、パクリタキセルのような抗癌剤によって誘発された末梢神経障害の重篤度をモニタリングするのに有用であると想定している。末梢神経障害の患者に、特に無自覚性の末梢神経患者が症状悪化前に、早期治療を求めるよう促すこともできるかもしれない。

現在利用可能な末梢神経障害の検査法では、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛とを区別することができず、標準的な鎮痛薬やプレガバリンといった高価な神経障害性疼痛用の鎮痛薬でそれぞれ治療される。誤診された患者は、不適切な鎮痛薬を処方され、長期にわたって痛みを我慢しなければならないことがある。現在の医療技術では仕方のないことですが、疼痛の種類に適していない鎮痛薬の処方、医療費の無駄になってしまう。筆者らの触覚検査研究技術は、侵害受容性疼痛と神経因性疼痛とを区別するための有用なツールとして提供できるかもしれない。

おわりに

形状記憶合金アクチュエータを用いた定量的触覚検査技術を研究開発した。短時間で実施可能な無痛で簡便な定量的触覚検査技術は、理想的な検査技術かもしれない。この研究技術で工学的に特筆すべき点は、小型化と省電力化に成功したことである。この研究技術は、DPNの早期検出を可能にすることが示された。より広範囲の神経障害の早期検出に応用できるこの新規技術の有用性を確認するために、大規模な臨床試験を今後実施する。

従来の末梢神経障害検査は医療者による手技や評価を必要とする受動的検査が故に供給体制に大きな制約があった。つまり多忙な日常診療中にDPN検査実施は困難であり、前述の本邦DPN検査実施率34%の結果につながった。本研究の触覚検査は、検査装置と簡易な検査手順で患者自身でも能動的に施行可能である点が従来の検査法と大きく異なる。また前述した触覚検査手順の一部では患者自身が触覚呈示パターンを認識して回答する必要がある、患者自身が能動的に検査に参加する。受動的検査を受け医師から検査結果を説明されたが十分理解できず治療に結びつかない、ないし治療意欲に乏しいが渋々検査を受けるといった医療資源の無駄は省かれる。患者自身が主体的に検査に参加する必要性から触覚検査を完遂できた時点でPN検査の意義や触覚低下の有無について十分理解が深まる点が医学的には非常に特筆すべき、大きな特色である。本研究の触覚検査を通じて容易に理解可能な定量的数値を患者に明示することで積極的な早期治療への意欲向上につながる可能性が開ける。特に無症状末梢神経障害患者で早期治療を促す一助となれば、糖尿病など末梢神経障害の悪化につながる様々な合併症や病状増悪により負担となる医療資源・社会資源等の削減へ寄与し、社会的に大きな意義を為すと同時に患者自身のQOL改善につながる。

読者が本稿によって糖尿病性神経障害を含めた末梢神経障害とその検査法について理解を深めることができたなら筆者らは望外の喜びである。

謝辞

本研究はJSPS科研費No. 24500548 and 17K17925の助成を受けたものである。また本稿で述べた臨床試験に関連する費用の一部はMSDおよび武田薬品工業株式会社からの寄付を用いている。実験に協力頂いた香川大学 上野祐介氏、高松平和病院及び香川大学医学部附属病院の患者、職員の方々に深謝の意を表す。

利益相反

本稿の共著者、内田啓二は定量的触覚検査装置の特許を所有している。他の著者らは本稿の執筆に関わる利益相反はない。

引用文献

- [1] Sawada H, Nakamura Y, Takeda Y, Uchida K. Micro-vibration Array Using SMA actuators for the Screening of Diabetes. International Conference on Human System Interaction, Poland; 2013.
- [2] Danjo J, Sawada H, Uchida K, Danjo S, Nakamura Y. Efficacy of a new micro-vibration sensation measurement device at detecting diabetic peripheral neuropathy using a newly devised finger method. J Gen and Fam Med. 2017; 18 (4) : 155-161.
- [3] Danjo J, Danjo S, Nakamura Y, Uchida K, Sawada H. Micro-vibration Patterns Generated from Shape Memory Alloy

- Actuators and the Detection of an Asymptomatic Tactile Sensation Decrease in Diabetic Patients. *IEICE TRANS. INF. & SYST.* 2016; E99-D (11) : 2759-2766.
- [4] Zhao F, Jiang C, Sawada H. A Novel Braille Display Using the Vibration of SMA Wires and the Evaluation of Braille Presentations. *Journal of Biomechanical Science and Engineering.* 2012; 7 (4) : 416-432.
- [5] Sawada H, Uchida K, Danjo J, Nakamura Y. A Screening Device of Diabetic Peripheral Neuropathy Based on the Perception of Micro-vibration Patterns. 2015 RISP International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing. 2015; 162-165.
- [6] Sawada H, Uchida K, Danjo J, Nakamura Y. Development of a non-invasive screening device of diabetic peripheral neuropathy based on the perception of micro-vibration. *International Conference on Computational Intelligence in Bioinformatics and Computational Biology, Thailand;* 2016.
- [7] Danjo J, Danjo S, Sawada H, Uchida K, Nakamura Y. Diabetic Neuropathy: A Focus on the Testing Method. *Int J Fam Commun Med* 2018; 2 (1) : 00027.
- [8] Takeda Y, Sawada H. Tactile actuators using SMA micro-wires and the generation of texture sensation from images. *International Conference on Intelligent Robots and Systems, Japan;* 2013.
- [9] Sawada H, Takeda Y. Tactile pen for presenting texture sensation from touch screen. *International Conference on Human System Interactions, Poland;* 2015.
- [10] Sawada H, Kitano S, Yokota, S. A haptic-tactile display for presenting virtual objects in human-scale tactual search. *International Conference on Human System Interactions, UK;* 2016.
- [11] Sawada H. Tactile Display Using the Micro-vibration of Shape-Memory Alloy Wires and Its Application to Tactile Interaction Systems. *Pervasive Haptics.* 2016; 55-77.
- [12] Danjo J, Danjo S, Sawada H, Uchida K, Nakamura Y. Diabetic Neuropathy: A Focus on the Testing Method. *Int J Fam Commun Med.* 2018; 2 (1) : 00027.
- [13] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40 (1) : 136-154.
- [14] Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14: 473.
- [15] Malik RA, Veves A, Tesfaye S, Smith G, Cameron N et al. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27 (7) : 678-684
- [16] Baron R, Tölle TR, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain* 2009; 146: 34-40
- [17] Freeman R, Baron R, Bouhassira D, Cabrera J, Emir B. Sensory profiles of patients with neuropathic pain based on the neuropathic pain symptoms and signs. *Pain* 2014; 155: 367-376
- [18] Biessels GJ, Bril V, Calcutt NA, Cameron NE, Cotter MA et al. Phenotyping animal models of diabetic neuropathy: a consensus statement of the Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD (Neurodiab). *J Peripher Nerv Syst* 2014; 19: 77-87
- [19] F O'Brien PD, Hinder LM, Sakowski SA, Feldman EL. ER stress in diabetic peripheral neuropathy: a new therapeutic target. *Antioxid Redox Signal* 2014; 21: 621-633
- [20] Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 573-583

- [21] Zenker J, Ziegler D, Chrast R. Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy. *Trends Neurosci* 2013; 36: 439-449
- [22] Diabetes Control and Complications Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986
- [23] Diabetes Control and Complications Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol* 1995; 38: 869-888
- [24] Linn T, Ortac K, Laube H, Federlin K. Intensive therapy in adult insulin-dependent diabetes mellitus is associated with improved insulin sensitivity and reserve: a randomized, controlled, prospective study over 5 years in newly diagnosed patients. *Metabolism* 1996; 45: 1508-1513
- [25] Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012; 11: 521-534
- [26] Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 419-430
- [27] Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995 28: 103-117
- [28] Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2014; 37: 31-38
- [29] Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 528
- [30] Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Calandriello E et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 216-223
- [31] Singleton JR, Marcus RL, Jackson JE, K Lessard M, Graham TE et al. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 844-849
- [32] Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, Zhang ZM, Uwaifo G et al. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2006; 29: 914-919
- [33] Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 573-583
- [34] Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J; German Diabetes Association. Diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122: 406-415
- [35] Boulton AJ, Kempler P, Ametov A, Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29: 327-333
- [36] Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton MJA, Vinik IA et al. (2011) Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2054-2060
- [37] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173
- [38] Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161: 639-649
- [39] Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral

- neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008; 31: 1448-1454
- [40] Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 15: 254-263
- [41] Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD007076
- [42] Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-638
- [43] Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005; 6: 253-260
- [44] Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study” –a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013; 154: 2616-2625
- [45] Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, Simon D, Said G et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009; 9: 6
- [46] Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Hudson J, Iyengar S et al. Effects of duloxetine on painful physical symptoms associated with depression. *Psychosomatics* 2004; 45: 17-28
- [47] Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-118
- [48] Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1411-1420
- [49] Raskin J, Wang F, Pritchett YL, Goldstein DJ. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study. *Pain Med* 2006; 7: 373-385
- [50] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2285-2293.
- [51] Tan LS. The clinical use of the 10g monofilament and its limitations: a review. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90: 1-7
- [52] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37 (1) : 81-90.
- [53] Kanno T, Nagano H, Asihara O, Nagahashi H. A Communication Aid for Deaf-Blind People Using Vibration Motors. *The Transactions of the Institute of Electronics, Information and Communication Engineers*. 1997; J80-A (9) 1509-1516.
- [54] 日本糖尿病対策推進会議：日本における糖尿病患者の足外観異常および糖尿病神経障害の実態に関する報告. 2008. Available from < <http://dl.med.or.jp/dl-med/tounyoubyou/diabetes080312.pdf> >
- [55] Nagano K, Ashihara N. Communication aid for deaf-blind due to the vibration motor. *IEICE Technical Report, HCS96-09*, 1996.
- [56] Uchida M, Tanaka H, Ide H, Yokoyama S. Vibration tactile display using 16 different modulation wave of a single PZT transducer. *IEEJ C*. 2000; 120-C (6) 825-830.
- [57] Harrison C, Hudson SE. Providing Dynamically Changeable Physical Buttons on a Visual Display. *Proc. of 27th Annual CHI Conf. on Human Factors in Computing Systems*. 2009; 299-308.
- [58] Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology*. 1995; 45 (6) : 1115-1121.

- [59] Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994; 17: 1281-1289.
- [60] Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve*. 1988; 11 (1) : 21-32.