

1型糖尿病患者における手のこわばり症状の頻度と臨床的特徴－DIACET2014調査から－

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-07-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高木, 聡, 三浦, 順之助, 保科, 早里, 志村, 香奈子, 菊地, 俊介, 沈, 卓, 麻沼, 卓弥, 高池, 浩子, 望月, 翔太, 滝田, 美夏子, 内潟, 安子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031907

1型糖尿病患者における手のこわばり症状の頻度と臨床的特徴

—DIACET2014 調査から—

東京女子医科大学糖尿病センター（糖尿病・代謝内科）

タカギ	サトシ	ミウラ	ジュンノスケ	ホシナ	サリ	シムラ	カナコ
高木	聡	三浦	順之助	保科	早里	志村	香奈子
キクチ	ジュンスケ	シン	タク	アサヌマ	タクヤ	タカイケ	ヒロコ
菊地	俊介	沈	卓	麻沼	卓弥	高池	浩子
モチヅキ	ショウタ	タキタ	ミカコ	ウチガタ	ヤスコ		
望月	翔太	滝田	美夏子	内潟	安子		

（受理 平成29年7月18日）

The Relationship between Hand Stiffness and Clinical Background in Patients with Type 1 Diabetes: Analysis Using the Diabetes Study from the Center of Tokyo Women's Medical University (DIACET) 2014

Satoshi TAKAGI, Junnosuke MIURA, Sari HOSHINA, Kanako SHIMURA,
Shunsuke KIKUCHI, Zhuo SHEN, Takuya ASANUMA, Hiroko TAKAIKE,
Shota MOCHIZUKI, Mikako TAKITA and Yasuko UCHIGATA

Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Introduction: In patients with diabetes mellitus, hand stiffness is a common symptom, and is called diabetic hand syndrome (DHS). We conducted an observational study to investigate the prevalence and clinical backgrounds of hand stiffness in type 1 diabetes (T1D) compared with type 2 diabetes (T2D).

Materials and Methods: In this single-center observational cross-sectional study, participants completed a questionnaire, with questions on morning stiffness of hands and history of rheumatoid arthritis [RA]. Laboratory data and status of complications were collected from the participants' medical records. We analyzed the prevalence and clinical background of hand stiffness between the T1D and T2D cohorts.

Results: Participants were 1,360 patients with T1D and 6,254 with T2D. The frequency of hand stiffness was significantly higher in the T2D cohort (18.6 %) than in the T1D cohort (16.1 %). In patients aged 50 years and older, a longer duration and higher prevalence of hand stiffness were found in the T1D cohort than in the T2D cohort. Among the T1D cohort, the frequency of hand stiffness was significantly higher in female than in male participants. Patients with hand stiffness were older and had a longer duration of diabetes than patients without this symptom. In multivariate logistic regression analysis, age, sex, and proliferative retinopathy were independent risk factors.

Discussion: It was found that T1D patients tended to have hand stiffness while young. By age group, hand stiffness was more common in the T1D cohort. Long-term exposure to hyperglycemia may cause this symptom.

Conclusion: T1D patients are likely to have hand stiffness at a relatively younger age. Since hand stiffness is more common among female patients, it is necessary to discriminate DHS from connective tissue diseases.

✉: 三浦順之助 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学糖尿病センター（糖尿病・代謝内科）

E-mail: jmiura.dmc@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.87.Extra2_E227

Copyright © 2017 Society of Tokyo Women's Medical University

Key Words: diabetic hand syndrome, type 1 diabetes mellitus, limited joint mobility, hand stiffness, advanced glycation endproducts

緒 言

糖尿病患者における「手のこわばり」は、1977年川西らにより糖尿病患者5例が報告¹⁾され、糖代謝との関連が論議を巻き起こした。現在も糖尿病日常診療では、同症状の訴えはしばしば耳にする。「手のこわばり」は関節を動かすときの困難や緩慢さを指す²⁾が、こうした症状に対応する症候として、主として手指の関節の伸展が制限される limited joint mobility³⁾ (LJM: diabetic cheiroarthopathy ともいわれる)、手指の伸展時に locking 現象を呈し、屈筋腱の肥大などを認めるばね指⁴⁾ (trigger finger: TF, flexor tenosynovitis: FTS)、皮膚を手掌腱膜に固定する靭帯が短縮・肥厚し手指の伸展が制限される Dupuytren's disease (DD)⁵⁾、手関節部の結合組織の硬化や過形成によって神経が圧迫され、正中神経領域の疼痛、知覚異常、知覚鈍麻を呈する手根管症候群 (carpal tunnel syndrome: CTS)⁴⁾ などがあり、これらを総称して diabetic hand syndrome (DHS) と呼んでいる⁶⁾。

糖尿病患者における関節障害は、2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus: T2D) 患者の34%にLJMを、26%にDDを認めたとする報告⁷⁾、小児インスリン依存型糖尿病 (insulin-dependent diabetes mellitus: IDDM) 患者の28.4%にLJMを認めたとする報告⁸⁾ などがある。本邦ではインスリン非依存型糖尿病 (non-insulin-dependent diabetes mellitus: NIDDM) 患者168例のうち、17.9%にLJMを、15.5%にDDを認めたとする報告⁹⁾ などがある。これらの報告は、多くはT2Dについての報告であり、日本人1型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus: T1D) 患者での本症候群の頻度や臨床的背景との関連を検討した報告は少ない。

そこで、T1D患者における「手のこわばり」症状の頻度および臨床背景をT2Dと比較検討した。

対象および方法

1. 研究デザイン

本研究は単一施設で実施した横断観察研究である。

2. 研究対象

2014年10月から約2か月間に当センター (内

科・眼科) 外来を受診もしくは入院治療したT1DもしくはT2D患者を対象とした。

3. 選択・除外基準

対象患者は当センターが実施した大規模コホート研究 (糖尿病患者の診療実態に関する前向き観察研究 (DIACET study) 2014) への参加の同意が得られ、手のこわばりの質問項目に回答した20歳以上の者とした。除外基準は、通院期間1年未満で過去の臨床検査データが不十分な患者である。なおDIACET studyは東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得た上で実施した (承認番号2481)。

4. 方法

自記式アンケート調査にて、起床時の手のこわばりの有無 (「朝起きるときに手がこわばっていることがありますか?」) を尋ねた。関節リウマチ (rheumatic arthritis: RA) の有無、自律神経障害の有無、生活習慣、既往歴についてもアンケートにより調査した。臨床検査値、網膜症および腎症の病期の情報については、診療録から抽出した。自律神経障害の有無については、14種類の症状 (立ちくらみ、汗が出にくい、汗がたくさん出る、胸やけ、吃逆、胃もたれ、便秘、下痢、便秘下痢を繰り返す、便失禁、頻尿、排尿困難、勃起不全、射精障害) を提示して該当する項目を複数選択する形式とし、3つ以上に該当する場合に「自律神経障害あり」と判定した。網膜症については福田分類¹⁰⁾により、網膜症なし、単純網膜症、増殖網膜症 (増殖前網膜症および増殖網膜症) の3群に分けた。腎症は糖尿病性腎症病期分類2014¹¹⁾に基づき、1期、2期、3期以上の3群に分類した。

手のこわばり症状の頻度と臨床背景をT1D患者とT2D患者に分けて比較検討した。

5. 統計解析

本研究のデータは統計ソフトRによって解析した。正規分布の連続変数には t 検定、非正規分布にはMann-WhitneyのU検定、カテゴリ化変数にはFisher's exact probability testまたは χ^2 検定を用い、有意水準は5%とした。

結 果

DIACET2014の回答者は7,963名でアンケート回

Table 1 Characteristics of the study cohort

	T1D (n = 1,360)	T2D (n = 6,254)	p value
Background			
Sex (male/female), n	469/891	3,926/2,328	<0.001*
Age at survey (mean ± SD), years	46 ± 14	65 ± 12	<0.001
Duration of diabetes (mean ± SD), years	25.1 ± 15.5	18.1 ± 11.2	<0.001
HbA1c (mean ± SD), %	7.8 ± 1.2	7.4 ± 1.1	<0.001
BMI (mean ± SD), kg/m ²	22.9 ± 3.4	24.6 ± 4.2	<0.001
Rheumatic arthritis (yes/no), n	24/1,372	167/6,118	0.052
Treatment			
Insulin treatment, %	100	36.7	
Total daily dose of insulin, unit/kg/day	0.67 ± 0.29	0.44 ± 0.28	<0.001
Oral hypoglycemic agents (SU/BG/αGI/DPP4), %	0/55/54/15	2,826/1,910/1,197/2,826	
Complications			
Autonomic neuropathy, %	85	81	0.0002*
Retinopathy (none/background/pre-proliferative and proliferative), %	71/14/15	72/14/14	0.5267*
Nephropathy (stage 1/stage 2/stage 3 or more), %	86/9/5	69/21/10	<0.0001*
Macroangiopathy, %	3.6	16.1	<0.001
Hand stiffness			
Including RA patients, n	226 (16.6 %)	1,262 (20.2 %)	0.001
RA patients excluded, n	219 (16.1 %)	1,163 (18.6 %)	<0.0254*

T1D, type 1 diabetes mellitus; T2D, type 2 diabetes mellitus; SD, standard deviation; HbA1c, glycated hemoglobin; BMI, body mass index; SU, sulfonylureas; BG, biguanides; αGI, α-glucosidase inhibitors; DPP4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; RA, rheumatoid arthritis. Unpaired t-test or Mann-Whitney U test. *Chi-squared test.

Table 2 Patients aged 50 years and older

	T1D (n = 461)	T2D (n = 4,493)	p value
Sex (male/female), n	191/270	3,456/2,047	<0.001*
Age at survey (mean ± SD), years	62.3 ± 9.0	68.7 ± 9.1	<0.001**
Duration of diabetes (mean ± SD), years	24.8 ± 12.8	18.3 ± 11.0	<0.001**
Hand stiffness, n	116 (25.2 %)	1,172 (21.0 %)	0.039*

T1D, type 1 diabetes mellitus; T2D, type 2 diabetes mellitus; SD, standard deviation; BMI, body mass index.

*Chi-squared test; **t-test.

収率は91.0%であった。このうちT1Dは1,420名(男性493名), T2Dは6,266名(男性3,933名)で、解析対象とした20歳以上の者はT1D 1,360名, T2D 6,254名であった。

1. 病型による比較

解析対象者の臨床背景をTable 1に示す。T1DとT2Dを比較すると、T1Dは調査時年齢がより若く(46 ± 14 vs 65 ± 12歳, $p < 0.001$), 罹病期間がより長く(25.1 ± 15.5 vs 18.1 ± 11.2年, $p < 0.001$), BMIはより低値(22.9 ± 3.4 vs 24.6 ± 4.2 kg/m², $p < 0.001$)であった。RAがあると答えた者はT1Dで24名(1.7%), T2Dで167名(2.7%)であった($p = 0.052$)。

「手のこわばり」があると答えたのはT1Dのうち226名(16.6%), T2Dでは1,262名(20.2%)で、RA患者を除外するとT1Dで219名(16.1%), T2Dで1,163名(18.6%)となり、T2Dに有意に多かった

($p = 0.0254$)。

上述のように、T1DとT2Dでは年齢構成が大きく異なっていたことから、同世代での比較を行うため、50歳以上の患者に限定して解析を行ったところ、T1Dは罹病期間がより長く(24.8 ± 12.8 vs 18.3 ± 11.0年, $p < 0.001$), 「手のこわばり」を有する患者が有意に多かった(25.2 vs 21.0%, $p = 0.039$) (Table 2)。

2. 1型糖尿病患者についての解析

T1D患者について「手のこわばり」の有無で分けた患者背景の比較をTable 3に示す。「手のこわばり」を有する群は有意に女性の比率が高く(76.3% vs 63.2%, $p < 0.001$), 調査時年齢がより高齢(52 ± 12 vs 46 ± 13歳, $p < 0.001$)で罹病期間がより長い(26.1 ± 11.5 vs 20.0 ± 11.7年, $p < 0.001$)という特徴があった。HbA1c(7.9 ± 1.1 vs 7.8 ± 1.2, $p = 0.097$), BMI

Table 3 Characteristics of the T1D cohort

	Patients with hand stiffness (n = 219)	Patients without hand stiffness (n = 1,107)	p value
Sex (male/female), n	52/167	407/700	<0.001*
Age at survey (mean ± SD), years	52 ± 12	46 ± 13	<0.001
Duration of diabetes (mean ± SD), years	26.1 ± 11.5	20.0 ± 11.7	<0.001
Age at onset (mean ± SD), years	25 ± 15	25 ± 15	0.808
HbA1c, %	7.9 ± 1.1	7.8 ± 1.2	0.097
BMI (mean ± SD), kg/m ²	22.9 ± 3.6	22.9 ± 3.3	0.819
Creatinine, mg/dL	1.00 ± 1.51	0.79 ± 0.75	0.061
eGFR, mL/min	72.9 ± 23.7	78.9 ± 20.5	0.002
LDL-C, mg/dL	113.0 ± 25.6	107.1 ± 23.7	0.003
Total daily dose of insulin, unit/kg/day	0.60 ± 0.23	0.68 ± 0.29	<0.001

T1D, type 1 diabetes mellitus; SD, standard deviation; HbA1c, glycated hemoglobin; BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol.

Unpaired t-test or Mann-Whitney U test. *Chi-squared test. Patients with rheumatoid arthritis are excluded.

Table 4 Logistic regression analysis of the T1D cohort

	β	Odds	95 % CI	p value
Sex (male)	-0.629	0.533	0.374-0.749	3.72 × 10 ⁻⁴
Age, years				
40-49			ref.	
50-59	0.87	2.386	1.583-3.560	2.51 × 10 ⁻⁵
60-69	0.854	2.35	1.645-3.343	2.23 × 10 ⁻⁶
Duration of diabetes, years				
<10			ref.	
≥10	0.247	1.28	0.703-2.396	0.427
≥20	1.061	2.889	1.695-5.159	1.72 × 10 ⁻⁴
≥30	1.372	3.942	2.324-7.013	9.83 × 10 ⁻⁷
eGFR, mL/min				
≥90			ref.	
≥75	-0.077	0.926	0.594-1.446	0.753
≥60	0.22	1.246	0.808-1.930	0.321
<60	0.605	1.831	1.131-2.957	0.013
Hypoglycemia unawareness	0.153	1.165	0.856-1.583	0.332
Smoking	-0.181	0.835	0.528-1.278	0.422
Alcohol drinking	-0.388	0.679	0.495-0.925	0.015
Dizziness	0.505	1.658	1.181-2.308	0.003
Dull feeling in the stomach	0.693	1.999	1.328-2.964	6.95 × 10 ⁻⁴
Constipation	0.383	1.465	1.035-2.056	0.029
Autonomic neuropathy	0.82	2.271	1.579-3.237	7.34 × 10 ⁻⁶
Proliferative retinopathy	1.277	3.585	2.369-5.441	1.67 × 10 ⁻⁹

T1D, type 1 diabetes mellitus; CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Patients with rheumatoid arthritis are excluded.

(22.9 ± 3.6 vs 22.9 ± 3.3, p=0.819) には有意差を認めなかった。ロジスティック単回帰分析では、T1Dの「手のこわばり」症状は年齢、性別(女性)(p=2.51 × 10⁻⁵)、罹病期間(p=4.46 × 10⁻⁹)、自律神経障害の有無(p=7.34 × 10⁻⁶)と有意に相関した(Table 4)。

同症状を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析では、年齢(OR 1.03, p=1.55 × 10⁻⁶)、性別(男

性)(OR 0.56, p=0.006)、増殖網膜症(OR 3.26, p=1.33 × 10⁻⁸)が独立して関連した(Table 5)。

3. 2型糖尿病患者についての解析

T2D患者についても「手のこわばり」の有無で患者背景を分析したところ、単回帰分析で年齢(p=8.2 × 10⁻⁶)、性別(p=7.2 × 10⁻³⁴)、BMI(p=0.015)、罹病期間(p=5.0 × 10⁻³)と有意に相関した。同症状を

Table 5 Multivariate logistic regression analysis of the T1D cohort

	β	Odds	95 % CI	p value
Age, years	0.032	1.032	1.019-1.046	1.55×10^{-6}
Sex (male)	-0.507	0.563	0.370-0.842	0.006
Proliferative retinopathy	1.181	3.256	2.170-4.908	1.33×10^{-8}

T1D, type 1 diabetes mellitus; CI, confidence interval. Patients with rheumatoid arthritis are excluded.

Table 6 Multivariate logistic regression analysis of the T2D cohort

	β	Odds	95 % CI	p value
Age, years	0.017	1.017	1.011-1.024	5.19×10^{-8}
Sex (male)	-0.942	0.39	0.339-0.448	1.28×10^{-40}
BMI, kg/m ²	0.028	1.029	1.012-1.046	8.83×10^{-4}
Proliferative retinopathy	0.812	2.252	1.921-2.638	1.02×10^{-23}

T2D, type 2 diabetes mellitus; CI, confidence interval; BMI, body mass index. Patients with rheumatoid arthritis are excluded.

従属変数とした多重ロジスティック回帰分析では、年齢(OR 1.02, $p=5.19 \times 10^{-8}$), 性別(男性)(OR 0.39, $p=1.28 \times 10^{-40}$), BMI(OR 1.03, $p=8.83 \times 10^{-4}$), 増殖網膜症(OR 2.25, $p=1.02 \times 10^{-23}$)が独立して関連した(Table 6)。

考 察

LJMは、糖尿病患者の10~60%に合併すると報告されている^{12)~14)}。本研究では、糖尿病患者における「手のこわばり」症状の頻度は全症例ではT1Dと比較してT2Dで有意に高値であった(T1D16.1% vs T2D18.6%, $p=0.0254$)。本調査はT1Dが46±14歳、T2Dは65±12歳とT1D群の方が20歳ほど若かったことから、50歳以上の患者に限定して解析したところ、T1Dの25.2%、T2Dの21.0%とT1Dでより高頻度に認めた。T1D患者は若くして「手のこわばり」症状を認める者が多く、同年代で比較するとT1Dはより高頻度で「手のこわばり」症状を自覚していることが明らかとなった。「手のこわばり」によって生活の質が低下することが予想される¹⁵⁾が、とくにT1D患者は頻回のインスリン自己注射を行っている患者が多く、注射手技への影響が懸念される。

1型糖尿病患者で症状のある患者とない患者を比較すると、有症状群はより高齢で罹病期間が長く、増殖網膜症が有意に高頻度に認められた。MengistuらはIDDMにおいてLJMを有する群が有しない群に比べて有意に若く、空腹時血糖が高い者が多く、網膜症の頻度が高いことを報告した¹⁶⁾。網膜症との

相関については本研究の結果とも一致するが、有症状群の年齢については結果が異なっている。母集団や有症状群の定義の違いなどが影響した可能性もあるが、今後さらなる検討を要する。同じ細小血管合併症でも神経障害や腎症との相関は認めなかった。神経障害については、眼科医が判断する網膜症や検査値によって病期を判断できる腎症と異なり、「糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準」などの簡易的な基準を用いて判断していることが多く、また確立した病期分類がないため、細小血管障害の影響を正確に反映していない可能性がある。腎症については、高血圧による腎硬化症など他疾患による腎機能低下を除外することは難しく、糖尿病以外の疾患の影響が混在しているために相関が認められなかった可能性がある。

DHSの一因として、持続的な高血糖により生成された最終糖化産物(advanced glycation end-products: AGEs)が、結合組織などに蓄積することが考えられており¹⁶⁾、LJMと糖尿病の罹病期間、慢性合併症との相関が報告されている¹³⁾¹⁴⁾。本研究においても罹病期間や増殖網膜症との相関を認めており、高血糖に長期間曝露されることが症状の出現につながっている可能性が示唆された。LJMは細小血管合併症のみならず、大血管障害とも相関しており、LJMを有する患者は冠動脈疾患リスクが対照群の3.1倍、脳血管障害のリスクが対照群の4倍であると報告されている¹¹⁾。本研究は「朝のこわばり」症状を有する患者で細小血管合併症がより進行している可

能性を示した。DHSを見出した際は、細小血管合併症、大血管障害の有無を注意深く観察する必要がある。

Limitationの一つは、本研究は、DHSの有無を身体所見によらず患者の自己申告によって判断したことである。DHSにみられる身体所見として、LJMでは手掌どうしを隙間なくつけることができない“prayer sign”¹⁷⁾、指を開いた状態で手をテーブルなどの硬い平面に置いたときに指や手掌の一部がテーブルに接地しない“table top sign”³⁾、手根管症候群では手関節掌側の正中神経の直上を叩くことで遠位の感覚異常を認める“Tinel’s sign”¹⁷⁾などがあり、診断確定には重要な検査であるが、日常診療でDHSの有無をスクリーニングするうえでは、本研究のように「朝のこわばり」の有無を尋ねることが有用であると考えられる。

さらに、自覚症状と客観的な診断に乖離がある場合は、偽陽性・偽陰性が生じうるということである。

「手のこわばり」症状を呈する疾患には、関節リウマチ（66%がnumerical rating scale 3以上の朝のこわばりを訴えた¹⁸⁾）、全身性強皮症（81%が“sometimes”以上の頻度で手のこわばりを自覚していた¹⁹⁾）、パーキンソン病（19.5%が朝のこわばりを自覚していた²⁰⁾）、線維筋痛症、認知症、変形性関節炎（Heberden結節など）、腱鞘炎などが挙げられる。本調査では、高頻度で手のこわばりを認め、かつ比較的有病率が高いと思われる関節リウマチについては、併存の有無について尋ねて解析から除外したが、関節リウマチであっても未診断や本人が認識していない場合、関節リウマチ以外の筋結合組織疾患や自己免疫疾患が原因となっている場合は、鑑別できていない。したがって、DHSが原因ではない「手のこわばり」が含まれている可能性がある。一方で、本調査で「朝のこわばり」が女性に多いことが明らかとなったが、同様に女性に多い自己免疫疾患等の鑑別を念頭に置く必要がある。また、「関節リウマチである」と申告している場合でも、医師による確定診断がされず、患者が関節リウマチであると自己判断した例が含まれている可能性がある。関節リウマチがあると回答したのはT1Dの1.7%、T2Dの2.7%であったが、日本人（16歳以上75歳未満）における関節リウマチの有病率は1.0%と報告²¹⁾されており、年齢や性別の構成が異なるため比較は困難であるものの、著しい乖離はないものと考えた。

逆に自覚症状を呈さない程度のLJMなど、“sub-

clinical”なDHSは本調査では偽陰性となる。本調査の対象におけるDHSの正確な頻度は不明であるが、T1DにおけるLJMの頻度については7~34%と報告^{22)~24)}されており、母集団や調査対象の疾患が異なることを考慮する必要はあるが、本調査におけるDHSの頻度（16~18%）との著しい乖離は認めないと考えられた。

ほかに留意する点として、DHSにおける手のこわばり症状は、朝の起床時に最も強いと報告されている¹⁾ことから、本調査では「朝のこわばり」を尋ねたが、一部のDHSが含まれていない可能性がある。

結 論

T1D患者は「手のこわばり」症状をより若いうちに呈する可能性があり、インスリン自己注射手技への影響や生活の質の低下が懸念される。

「手のこわばり」症状は女性に多く、他の軟部組織疾患との鑑別が重要である。

本研究は、第14回1型糖尿病研究会（2016年11月5日、徳島）で概要を発表した。

利益相反（COI）：

DIACETはAlcon, Arkray, Astellas, AstraZeneca, Becton Dickinson, Boehringer Ingelheim, Chugai, Daiichi Sankyo, Eisai, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Kaken, KCI, Kissei, Kowa, Kyowa Hakko Kirin, Mitsubishi Tanabe, Mochida, MSD, Nipro, Novartis, Novo Nordisk, Ono, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi, Santen, Sumitomo Dainippon, Takeda, Teijin, Terumo, Toriiからの支援を受けて施行された。内潟安子は、論文発表に関して開示すべきCOI関係にある企業などとして、講演料をNovo Nordisk, Sanofi, Takeda, Mitsubishi Tanabe, Ono, Eli Lilly, MSDから、奨学寄附金をNovartis, Astellas, AstraZeneca, Pfizer, Chugai, Boehringer Ingelheim, Kyowa Hakko Kirin, Alcon, Otsuka, Nipro, Eli Lilly, Kowa, Eisai, Takeda, Sanofi, Mitsubishi Tanabe, MSD, Ono, Novo Nordisk, Terumo, Sumitomo Dainippon, Daiichi Sankyoから、治験の支援をNovo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Chugaiから受けて活動を行った。他の著者に開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 河西浩一, 岡田奏二, 石田俊彦ほか：糖尿病患者にみられる“手のこわばり”. 糖尿病 20: 559-565, 1977
- 2) Lineker S, Badley E, Charles C et al: Defining morning stiffness in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 26: 1052-1057, 1999

- 3) **Fitzgibbons PG, Weiss APC**: Hand manifestations of diabetes mellitus. *J Hand Surg Am* **33**: 771–775, 2008
- 4) **Arkkila PET, Gautier JF**: Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **17**: 945–970, 2003
- 5) **Trojan TH, Chu SM**: Dupuytren's disease: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* **76**: 86–89, 2007
- 6) **Chen LH, Li CY, Kuo LC et al**: Risk of hand syndromes in patients with diabetes mellitus: A population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* **94**: e1575, 2015
- 7) **Jennings AM, Milner PC, Ward JD**: Hand abnormalities are associated with the complications of diabetes in type2 diabetes. *Diab Med* **6**: 43–47, 1989
- 8) **Kakourou T, Dacou-Voetetakis C, Karadias G et al**: Limited joint mobility and lipodystrophy in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Dermatol* **11**: 310–314, 1994
- 9) **吉野博子, 荷見澄子, 大森安恵**: Limited joint mobility, Dupuytren 拘縮を伴う NIDDM の臨床的特徴と血清 IV 型コラーゲン 7S の変動. *糖尿病* **38**: 501–507, 1995
- 10) **堀 貞夫**: 糖尿病性網膜症 糖尿病網膜症の概念, 分類, 診断. *糖尿病* **42**: 409–410, 1999
- 11) **羽田勝計, 宇都宮一典, 古家大祐ほか**: 糖尿病性腎症病期分類 2014 の策定 (糖尿病性腎症病期分類改訂) について. *糖尿病* **57**: 529–534, 2014
- 12) **Otto-Buczowska E, Jarosz-Chobot P**: Limited joint mobility syndrome in patients with diabetes. *Int J Clin Pract* **66**: 332–333, 2012
- 13) **Upreti V, Vasdev V, Dhull P et al**: Prayer sign in diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* **17**: 769–770, 2013
- 14) **Larkin ME, Barnie A, Braffett BH et al**: Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* **37**: 1863–1869, 2014
- 15) **Gerrits EG, Landman GW, Nijenhuis-Rosien L et al**: Limited joint mobility syndrome in diabetes mellitus: A minireview. *World J Diabetes* **6**: 1108–1112, 2015
- 16) **Mengistu M, Abdulkadir J**: Limited finger joint mobility in insulin-dependent and non-insulin-dependent Ethiopian diabetics. *Diabet Med* **2**: 387–389, 1985
- 17) **Pandey A, Usman K, Reddy H et al**: Prevalence of hand disorders in type 2 diabetes mellitus and its correlation with microvascular complications. *Ann Med Health Sci Res* **3**: 349–354, 2013
- 18) **Westhoff G, Buttgereit F, Gromnica-Ihle E et al**: Morning stiffness and its influence on early retirement in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* **47**: 980–984, 2008
- 19) **Bassel M, Hudson M, Taillefer SS et al**: Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: results from a Canadian National Survey. *Rheumatology (Oxford)* **50**: 762–767, 2011
- 20) **Abudi S, Bar-Tal Y, Ziv L et al**: Parkinson's disease symptoms - 'patients' perceptions. *J Adv Nurs* **25**: 54–59, 1997
- 21) **Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E et al**: Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). *Mod Rheumatol* **24**: 33–40, 2014
- 22) **Infante JR, Rosenbloom AL, Silverstein JH et al**: Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes mellitus between 1976-78 and 1998. *J Pediatr* **138**: 33–37, 2001
- 23) **Frost D, Beischer W**: Limited joint mobility in type 1 diabetic patients: associations with microangiopathy and subclinical macroangiopathy are different in men and women. *Diabetes Care* **24**: 95–99, 2001
- 24) **Lindsay JR, Kennedy L, Atkinson AB et al**: Reduced prevalence of limited joint mobility in type 1 diabetes in a U.K. clinic population over a 20-year period. *Diabetes Care* **28**: 658–661, 2005