糖尿病性自律神経障害の循環動態に及ぼす影響
(主として血圧，心拍数について)

岡山大学医学部第一内科学教室（主任：長島秀夫教授）

森　近　　豊

（昭和60年12月25日受稿）

Key words : 24-hour blood pressure monitoring
diabetic autonomic neuropathy
diurnal variation
R-R interval variation

緒　　言

循環器系は心臓血管自律神経の支配を受け，日常生活の中でさまざまな外因性刺激や身体的・精神的活動に絶えず反応している[1)~5)]．つまり，心血行動態を調節している心血管系は，交感および副交感神経の緊張亢進や低下により，促進と抑制の機能が相互に関連したネガティブ・フィードバック機構の下にあって[6)~9)]，心拍数，一回心拍出量，総末梢血管抵抗の増減を司っている．その指標の一つである血圧においては予想外に大きな変動をしており[10)~13)]，血圧および心拍数の日内変動と自律神経機能の化学的指標である血中・尿中カテコールアミンの日内変動との関連については，多くの報告[1),5),11),14),15)]がある．Millar-Craig[4)]らは，ヒトの血圧や心拍数は午前3時頃に最低値を示してから，血圧は覚醒前から，心拍数は覚醒と共に上昇し始め，午前中に最高値をとり，就眠と共に低下してゆくような日内リズムがあること，およびこのリズムの機序として身体活動に加えて，自律神経・内分泌因子が関与していることを指摘した．さらに，Reinberg[5)]らにより，血圧や心拍数の日内変動パターンが，尿中カテコールアミン排泄量のそれとほぼ同様な傾向を示すことが報告され，これらの血行動態の変動が交感神経活動状態に強く依存していると考えられている[11),14),15)]．この様に血圧および心拍数の日内変動に影響を及ぼしている自律神経系が障害された場合[8),16)]，循環動態に如何なる変化が起こるのかを検討した報告は見当たらない。そこで，著者は自律神経障害の見られる病態として代表的な糖尿病患者を対象に選び，自律神経障害の程度を把握した上で，これらの患者の循環動態の変化について検討した．

対象と方法

1）対象

対象は糖尿病入院患者68名（男性42名，女性26名，平均年齢48.5±11.0歳）および対照として軽症肝疾患入院患者33名（男性21名，女性12名，平均年齢43.0±11.3歳）である（表1上段）．糖尿病患者の治療内容の内訳は，(1)食餌療法のみ17名，(2)経口血糖降下剤使用者34名，(3)インスリン療法17名であった．心肺疾患，重症肝・腎疾患，内分泌疾患，胆石症，胃十二指腸潰瘍，自己免疫疾患などを有する者やβ遮断剤，抗コリン剤，降圧利尿剤，向精神薬などを使用中の者は除外した．また，標準12誘導心電図で明らかなST・T変化を認める者や心臓超音波検査で明らかな壁の肥厚性変化（心室中隔厚≧12mm，左室後壁厚≧13mm）および駆出分画の低下（EF＜55%）を認める者も除外した．

対象は以下の四群に分類した．(1)対照群〔Con-

Table 1. Age and sex distribution of 68 diabetics and 33 controls. Normal ANS, diabetics without autonomic neuropathy ; Abnormal PS, diabetics with parasympathetic damage alone ; Abnormal PS+S, diabetics with both parasympathetic and sympathetic damage.

Group	n	Sex		Age	
		Male	Female	range	mean±SD
Control	33	21	12	24−66	(43.0±11.3)
Normal ANS	31	18	13	30−64	(44.9±10.2)
Abnormal PS	27	18	9	35−69	(49.0±10.8)
Abnormal PS+S	10	6	4	46−69	(58.5± 7.2)
Total	101	63	38		

Group	n	Sex		Age	
		Male	Female	range	mean±SD
Control	22	13	9	24−66	(42.8±10.8)
Normal ANS	21	12	9	30−62	(44.0± 9.9)
Abnormal PS	20	12	8	35−69	(49.3±10.7)
Abnormal PS+S	10	6	4	46−69	(58.5± 7.2)
Total	73	43	30		

Group	n	Sex		Age	
		Male	Female	range	mean±SD
Control	11	8	3	28−63	(43.5±12.2)
Normal ANS	10	6	4	33−64	(46.6±10.5)
Abnormal PS	11	7	4	38−69	(48.0± 9.7)
Total	32	21	11		

trol 群)33名，(2)自律神経障害のない糖尿病群〔Normal ANS 群〕31名，(3)副交感神経障害群〔Abnormal PS 群〕27名，(4)副交感神経，交感神経ともに障害された群〔Abnormal PS+S群〕10名．自律神経障害の程度を決定するために，対象全例に定量的自律神経障害評価法[17]としてM.E.社製オートノミックR100による心電図連続100心拍R-R間隔の変動測定[17)~20)]とSchellong test[21)]を施行した．心電図連続100心拍R-R間隔の測定は，10分間の仰臥位安静後，普通呼吸状態とHilsted-Jensen法[22)]に準じた吸気，呼気各5秒ずつ，6回/分の深呼吸の状態とで行った．Schellong testは，10分間の仰臥位安静後5秒以内に起立させ，直後から1分毎に10分間血圧および心拍数の測定を行った．これらの測定値の正常値を求めるために，別に93名の健常者を用いて同様の検査を行った．結果は10歳毎の年台別に分類して表2に示した．副交感神経障害の判定としては，仰臥位普通呼吸時および深呼吸時のR-R間隔の変動係数〔Coefficient of Variation of R-R Interval(標準偏差／連続100心拍R-R間隔の平均値×100，以下 CV_{R-R}[19)])〕，Maximum R-R Interval/Minimum R-R Interval Ratio(以下 Max./Min. Ratio)が

Table 2. Variation of R-R intervals (CV_{R-R}) in 100 consecutive heart beats during quiet and deep breathing in normal subjects.
CV_{R-R}, coefficient of variation of R-R interval; Max./Min. Ratio, ratio of maximum to minimum R-R interval. Data are given as the mean±SD.

Age (decade)	n	Quiet Breathing		Deep Breathing	
		CV_{R-R} (%)	Max./Min. Ratio	CV_{R-R} (%)	Max./Min. Ratio
2nd	15	5.77 ± 1.80	1.41 ± 0.15	9.61 ± 1.92	1.45 ± 0.14
3ird	15	4.88 ± 1.85	1.31 ± 0.15	7.90 ± 2.79	1.41 ± 0.19
4th	18	3.99 ± 0.73	1.27 ± 0.10	7.11 ± 1.53	1.32 ± 0.09
5th	18	3.99 ± 0.91	1.28 ± 0.11	7.09 ± 1.95	1.34 ± 0.12
6th	16	3.49 ± 0.80	1.23 ± 0.10	6.52 ± 1.68	1.28 ± 0.11
7th	11	2.78 ± 0.85	1.18 ± 0.10	6.51 ± 1.54	1.24 ± 0.10
Total	93				

各々3.0%, 1.15, 5.0%, 1.20未満のすべてを同時に満足するものとした．交感神経障害の判定基準としては，Schellong test で起立直後の収縮期血圧下降が20mmHg 以上とした．

2）方法

携帯用24時間血圧測定装置[23)~25)]（Pressurometer®II，Del Mar Avionics, USA）を用いて，30分間隔で血圧および心拍数の日内変動の測定を行った．尚，身体活動の影響を排除するために，各測定前5～10分間はベッド上で仰臥位安静とした．安静度および行動は一日の規定行動表に従い，全例統一した．また，食餌は食塩摂取量を10g/日とした．この規定行動表の概略は，起床6時30分，就床21時，朝食8時，昼食12時，夕食17時，食後の安静時間は1.5時間，病棟内歩行（毎回10～15分）は午前，午後各々3回，読書は30分/日以内，テレビ観賞は30分/日以内とした．患者には別に24時間行動記録表を渡し，できるだけ詳細に記載させて，血圧測定値と測定時の患者の状態を照合する際の参考とした．以上の内容に基づいて、血圧および心拍数の日内変動を検討する際に，一日を覚醒時（Daytime, 7時～22時）と睡眠時（Night, 22時～7時）に分けた．

最初に，Control 群22名，Normal ANS 群21名，Abnormal PS 群20名，Abnormal PS+S 群10名を対象に（表1中段），各群間での血圧，心拍数，Pressure Rate Product（以下 PRP）の日内変動パターンおよび日内変動性を比較検討した．次に，糖尿病患者の日内変動における副交感神経障害の役割を検討するために，Control 群11名，Normal ANS 群10名，Abnormal PS 群11名を対象に（表1下段），1回目の日内変動測定後10日以内に，atropine sulfate 2.0mg/日（0.5mg/回を8時30分，12時30分，17時30分，21時の1日4回分服）を投与して2回目の測定を行い，1回目のそれと比較検討した．

データの統計学的解析は以下の如く行った．(1)血圧，心拍数，PRP の各群の日内変動パターンは，各症例毎に時間別平均値を求め，それを用いて各群の時間別平均値を算出した．(2)血圧，心拍数，PRP の各群の日内変動性は，各症例毎に24時間平均値，日内標準偏差，変動係数（日内標準偏差／24時間平均値×100），日内最大較差を求め，各群の平均値を分散分析（一元配置法）により検定した．Daytime および Night での変動性についても同様に検定を行った．(3) Atropine sulfate 投与前後での比較には，日内変動性の各指標毎に，paired Student's t-test により検定した．そして $P<0.05$ を有意水準とした．

成　　績

各群の心電図連続100心拍 R-R 間隔の変動および Schellong test の成績を表3，4に示す．

Table 3. The variability of R-R intervals of 100 consecutive heart beats during quiet and deep breathing (mean±SD).
mR-R, mean of 100 consecutive R-R intervals; SD, standard deviation of 100 consecutive R-R intervals; CV_{R-R}, coefficient of variation of R-R interval (SD/mR-R×100); Max./Min. Ratio, ratio of maximum to minimum R-R interval.

Group	n	Quiet Breathing				Deep Breathing			
		mR-R	SD	CV_{R-R}	$\frac{Max.}{Min.}$ Ratio	mR-R	SD	CV_{R-R}	$\frac{Max.}{Min.}$ Ratio
Control	33	883.04 ± 83.24	36.12 ± 11.25	4.07 ± 1.16	1.25 ± 0.10	880.52 ± 66.35	63.15 ± 15.09	7.28 ± 2.16	1.33 ± 0.13
Normal ANS	31	939.83 ± 134.47	26.97 ± 10.35	2.83 ± 0.93	1.15 ± 0.07	937.53 ± 133.27	64.87 ± 18.62	6.95 ± 1.81	1.35 ± 0.12
Abnormal PS	27	905.91 ± 152.94	16.74 ± 5.46	1.83 ± 0.51	1.08 ± 0.03	943.03 ± 111.76	29.26 ± 11.20	3.06 ± 1.09	1.14 ± 0.05
Abnormal PS+S	10	967.37 ± 171.21	7.60 ± 3.58	0.78 ± 0.35	1.04 ± 0.02	873.49 ± 84.90	15.00 ± 8.01	1.69 ± 0.87	1.07 ± 0.04
F-ratio	P	NS	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01

mR-R ; msec SD ; msec CV_{R-R} ; %

Group	n	Quiet Breathing				Deep Breathing			
		mR-R	SD	CV_{R-R}	$\frac{Max.}{Min.}$ Ratio	mR-R	SD	CV_{R-R}	$\frac{Max.}{Min.}$ Ratio
Control	22	872.11 ± 79.26	35.55 ± 10.00	4.07 ± 1.04	1.26 ± 0.10	884.39 ± 71.40	61.86 ± 15.68	7.11 ± 2.24	1.32 ± 0.14
Normal ANS	21	930.59 ± 150.37	26.76 ± 10.88	2.83 ± 0.97	1.15 ± 0.07	920.38 ± 128.39	63.52 ± 18.47	6.91 ± 1.76	1.34 ± 0.10
Abnormal PS	20	915.41 ± 157.57	16.80 ± 5.19	1.82 ± 0.50	1.08 ± 0.03	942.46 ± 127.55	29.15 ± 10.88	3.05 ± 1.06	1.14 ± 0.05
Abnormal PS+S	10	967.37 ± 171.21	7.60 ± 3.58	0.78 ± 0.35	1.04 ± 0.02	873.49 ± 84.90	15.00 ± 8.01	1.69 ± 0.87	1.07 ± 0.04
F-ratio	P	NS	<0.01	<0.01	<0.01	NS	<0.01	<0.01	<0.01

mR-R; msec SD ; msec CV_{R-R} ; %

Table 4. Schellong test.
Data are given as the mean±SD.
ΔSBP, fall in systolic blood pressure immediately after standing;
ΔDBP, fall in diastolic blood pressure immediately after standing;
ΔHR, immediate heart rate response to standing.

Group	n	ΔSBP	ΔDBP	ΔHR
Control	33	9.76 ± 10.54	10.45 ± 7.03	12.73 ± 10.89
Normal ANS	31	8.29 ± 9.27	10.29 ± 4.90	10.29 ± 8.89
Abnormal PS	27	6.81 ± 13.65	7.30 ± 7.50	7.93 ± 6.28
Abnormal PS+S	10	−30.20 ± 9.82	−11.70 ± 6.31	6.70 ± 3.85
F-ratio		<0.01	<0.01	NS

ΔBP ; mmHg ΔHR ; beats/min

Group	n	ΔSBP	ΔDBP	ΔHR
Control	22	9.45 ± 10.66	11.50 ± 6.77	12.00 ± 11.80
Normal ANS	21	8.57 ± 8.56	10.00 ± 4.31	9.57 ± 8.76
Abnormal PS	20	8.70 ± 11.69	8.30 ± 6.33	7.25 ± 6.22
Abnormal PS+S	10	−30.20 ± 9.82	−11.70 ± 6.31	6.70 ± 3.85
F-ratio	P	<0.01	<0.01	NS

ΔBP ; mmHg ΔHR ; beats/min

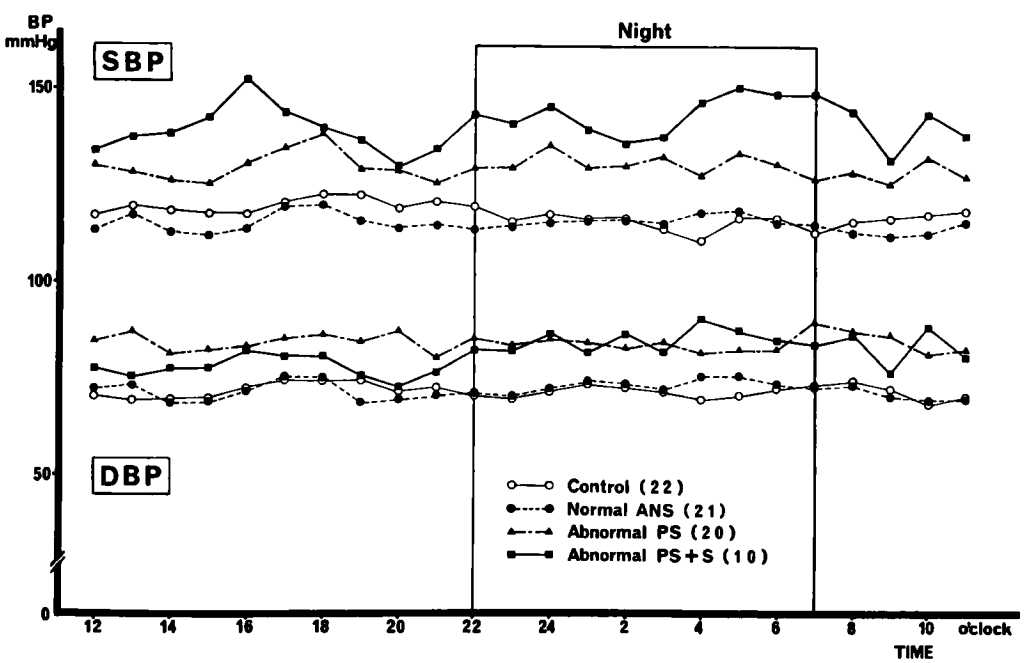

Fig. 1. Diurnal variation of systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) under near-basal conditions. Mean hourly values are given.

心電図R-R間隔の変動の指標であるSD, CV_{R-R}, Max./Min. Ratioは，仰臥位普通呼吸時および深呼吸時のいづれにおいても，Control群，Normal ANS群，Abnormal PS群，Abnormal PS+S群の順に有意に（$P<0.01$）小さかった．Schellong testにおいては，Abnormal PS+S群では平均30mmHg前後の起立直後の収縮期血圧下降を認め，他の三群との間に各々有意差（$P<0.001$）を認めた．起立直後の心拍数の増加は四群間で有意な差を認めなかった．

1）血圧，心拍数およびPressure Rate Productの日内変動パターン

収縮期血圧(以下SBP)，拡張期血圧(以下D-BP)の日内変動パターンを図1に示す．SBPでは，Abnormal PS群やAbnormal PS+S群はControl群やNormal ANS群に比べ，明らかに高い血圧値とより大きな変動を示し，特にAbnormal PS+S群で最もこの傾向が強かった．糖尿病群においては，Nightでの血圧値がDaytimeのそれと比較して，むしろやや上昇する傾向が認められた．DBPにおいては，Abnormal PS群とAbnormal PS+S群ではControl群やNormal ANS群に比べ明らかに高い血圧値を示したものの，四群共ほぼ同様な変動パターンを示した．

心拍数(以下HR)とPRPの日内変動パターンを図2に示した．HRは一般にNightにはやや低値を示し，日中活動とともに増加し，20時から24時にかけて再度低下するパターンを示した．しかし，Abnormal PS群やAbnormal PS+S群はControl群やNormal ANS群に比べてNightでの低下が軽度で，一日中変動の小さいパターンを示した．PRPにおいては，Abnormal PS群やAbnormal PS+S群はControl群やNormal ANS群に比較して一日中高値で，しかもHRと同様にNightでの低下が小さく，変動の小さいパターンを示した．特にNightにおいて，Abnormal群と他の二群との較差がより大であった．

2）血圧，心拍数およびPressure Rate Produ-

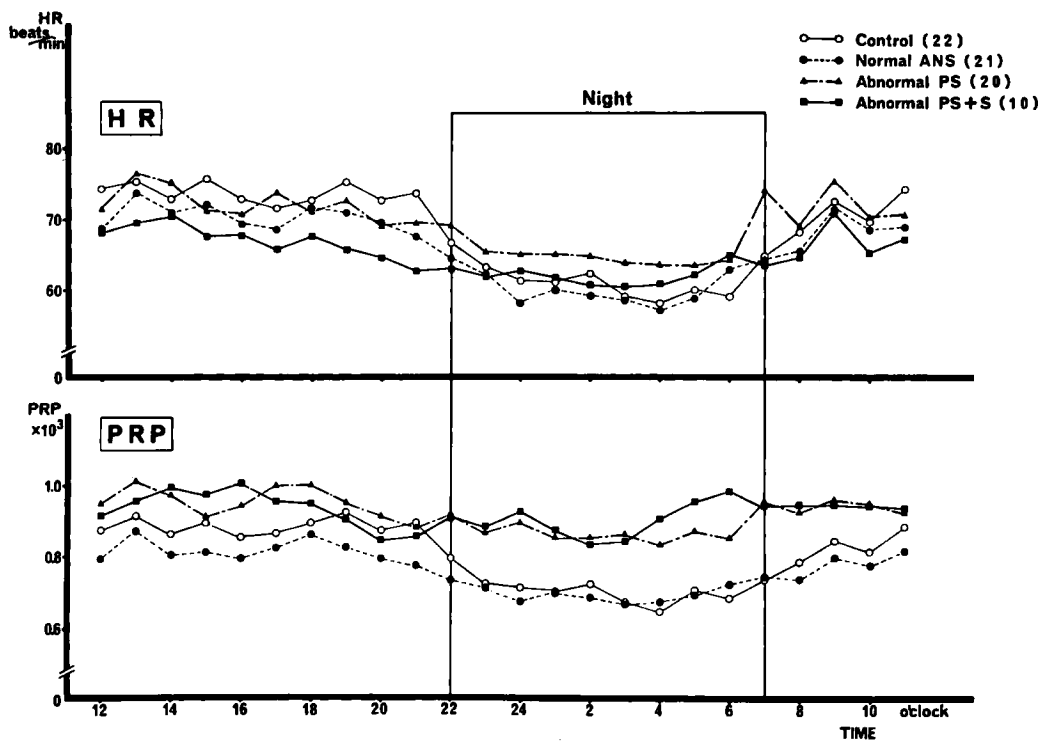

Fig. 2. Diurnal variation of heart rate (HR) and pressure rate product (PRP) under near-basal conditions. Mean hourly values are given.

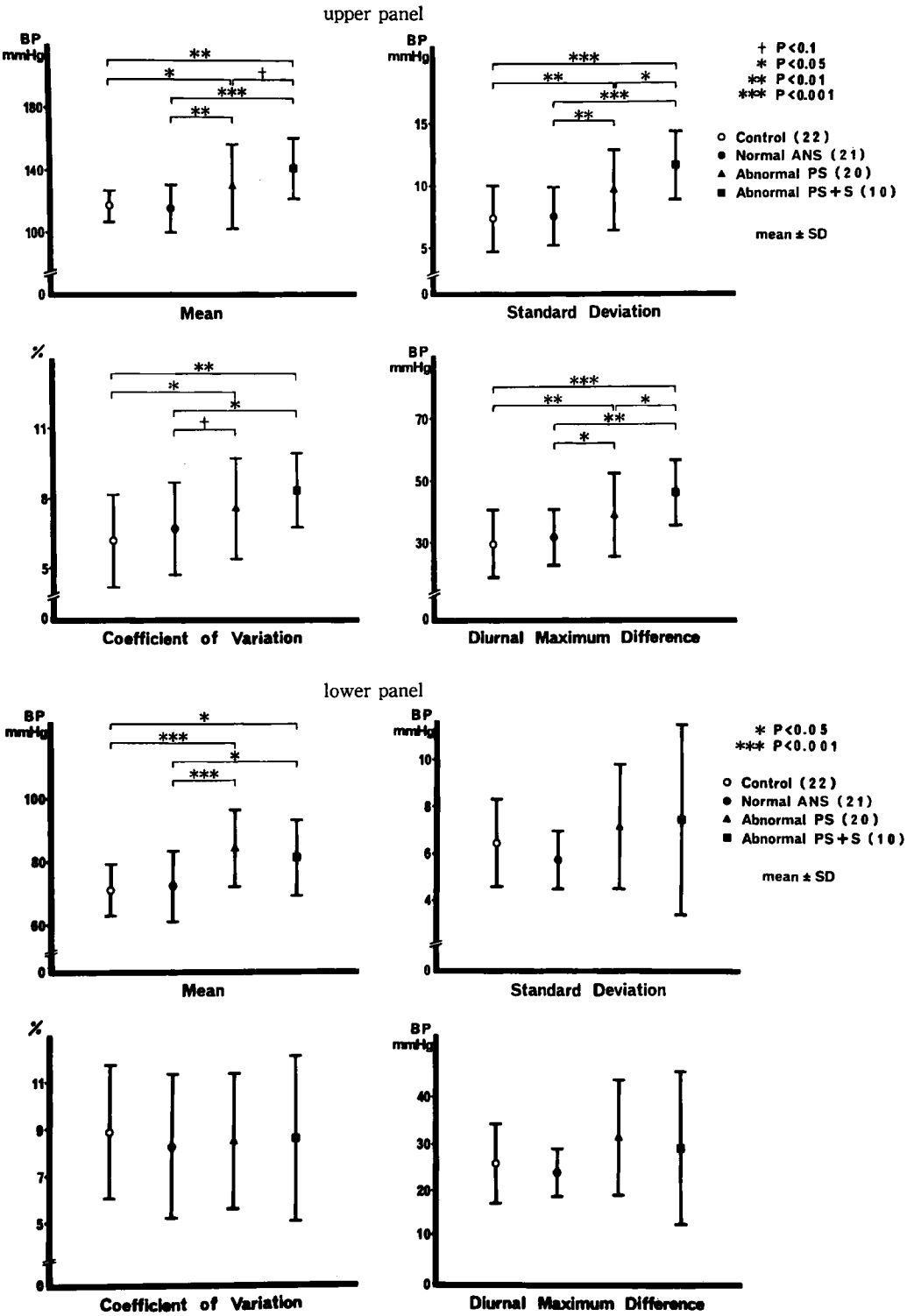

Fig. 3. Mean values and indices of diurnal variations of systolic (upper panel) and diastolic blood pressure (lower panel).

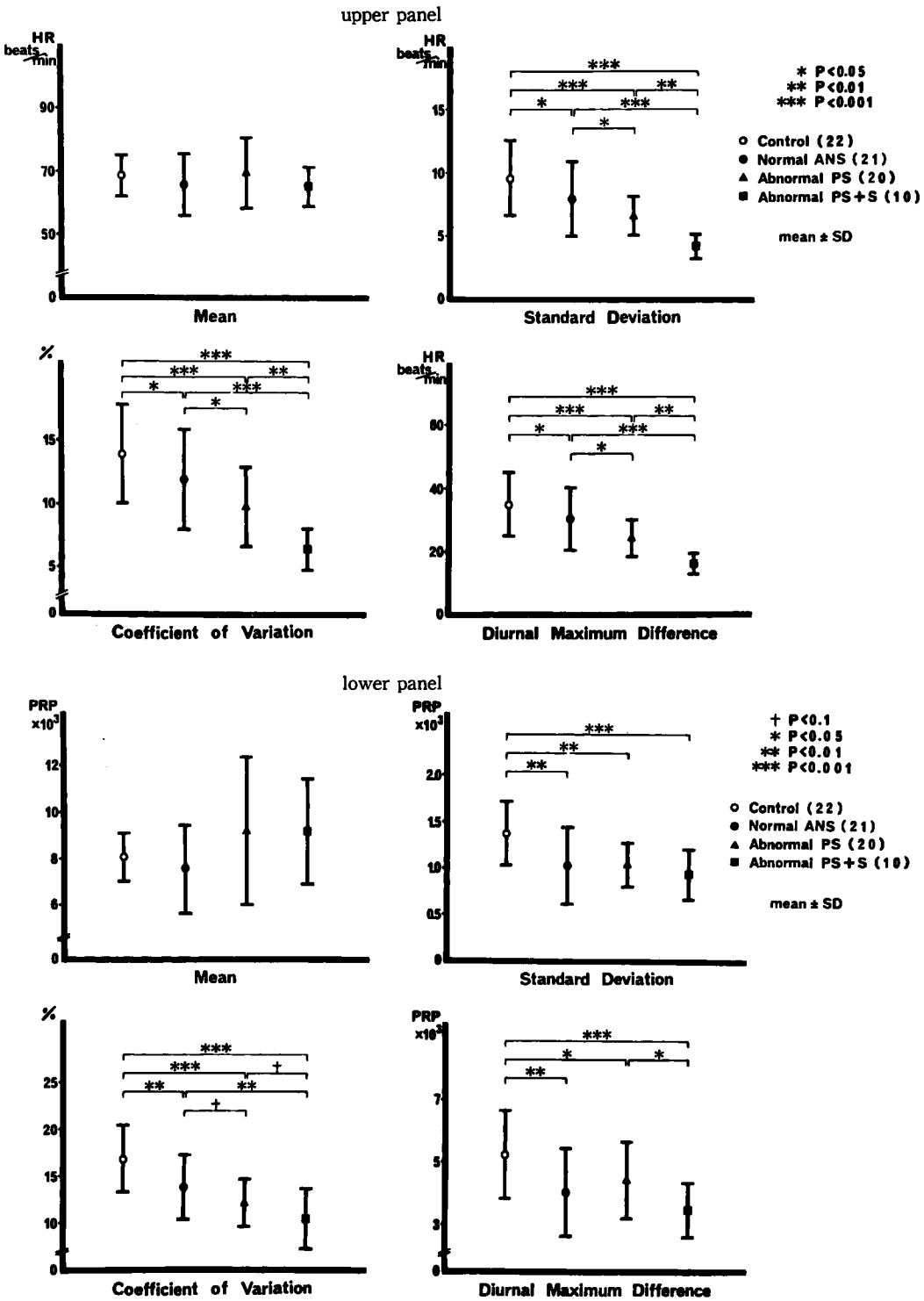

Fig. 4. Mean values and indices of diurnal variations of heart rate (upper panel) and pressure rate product (lower panel).

ct の日内変動性

SBP の24時間平均値と日内変動性を図3上段に示す．24時間平均値は Abnormal PS 群および Abnormal PS+S 群が Control 群や Normal ANS 群より有意に大きかった．日内変動性の指標である日内標準偏差，変動係数，日内最大較差は Control 群，Normal ANS 群，Abnormal PS 群，Abnormal PS+S 群の順に明らかに大きく，日内標準偏差や日内最大較差では後二者は前二者との間に各々有意差を認めた．

DBP の24時間平均値と日内変動性を図3下段に示す．24時間平均値は Abnormal PS 群および Abnormal PS+S 群では Control 群や Normal ANS 群より有意に大きかった．日内変動性については，日内標準偏差，変動係数，日内最大較差のいづれの指標も，各群間で有意な差を認めなかった．

HR の24時間平均値および日内変動性を図4上段に示す．24時間平均値は各群間で有意な差を認めなかったが，日内変動性については日内標準偏差，変動係数，日内最大較差のいづれの指標も，SBP のそれとは逆に，Control 群，Normal ANS 群，Abnormal PS 群，Abnormal PS+S 群の順に小さく，各群間で各々有意差を認めた．

PRP の24時間平均値および日内変動性を図4下段に示す．24時間平均値は SBP よりも HR の変動の影響が大きいため，統計学的には有意ではないが，Abnormal PS 群や Abnormal PS+S 群では Control 群や Normal ANS 群に比べ高値を示した．また，日内変動性の指標は HR と同様にいづれも Control 群から Abnormal PS+S 群にかけて順次小さい成績を得た．

以上のうち，各群間で日内変動性に有意な差を認めた SBP, HR, PRP について，各々の日内標準偏差を Daytime と Night に分けて検討した成績を図5に示す．SBP, HR, PRPのいづれの日内標準偏差も，Night では Daytime より小さく，SBP では Control 群から Abnormal PS+S 群にかけて順次大きく，HR や PRP では順次小さくなり，この関係は Daytime と Night の間に差が認められなかった．

各指標の Daytime と Night との差をより明瞭

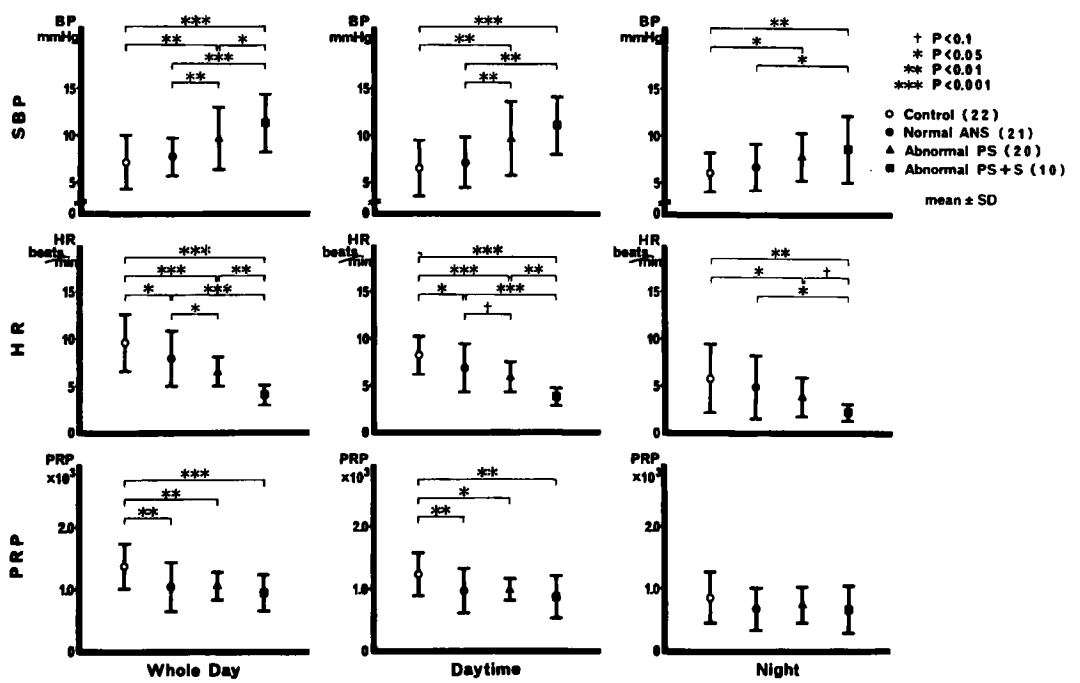

Fig. 5. Comparison between daytime and night-time systolic blood pressure, heart rate and pressure rate product. Standard deviations of diurnal values are given.

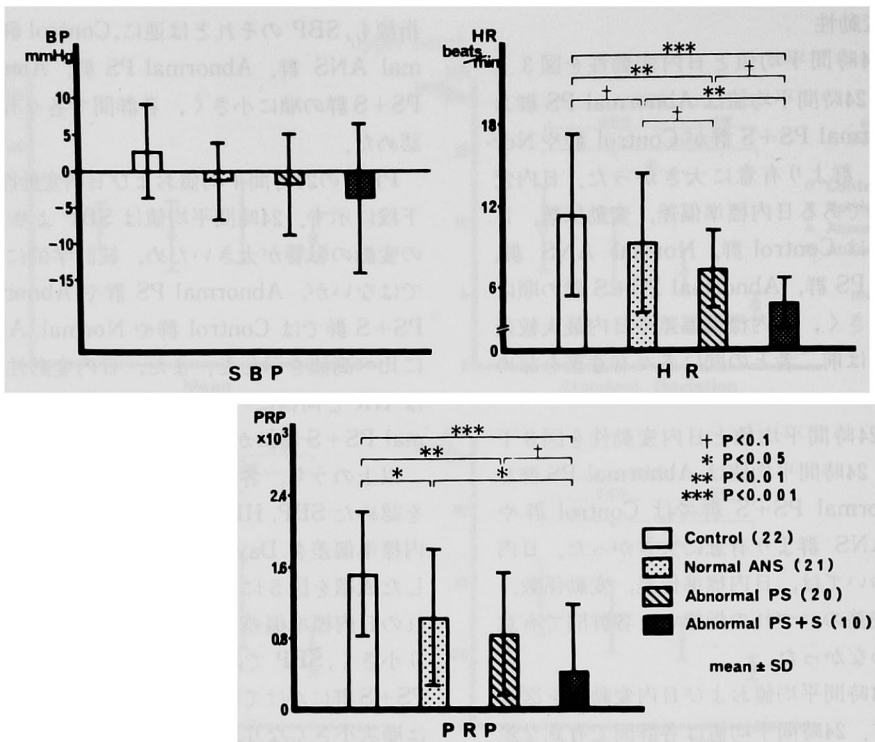

Fig. 6. The difference between the mean daytime and night-time values of systolic blood pressure, heart rate and pressure rate product.

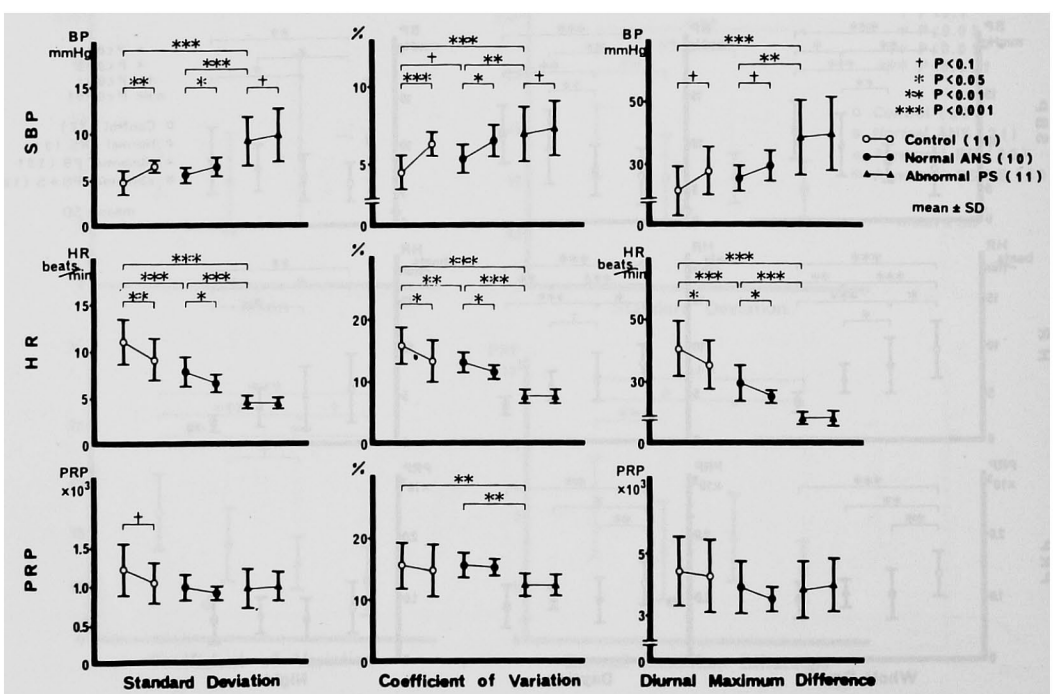

Fig. 7. Effects of atropine sulfate on the diurnal variabilities of systolic blood pressure, heart rate and pressure rate product in control, normal ANS and abnormal PS groups.

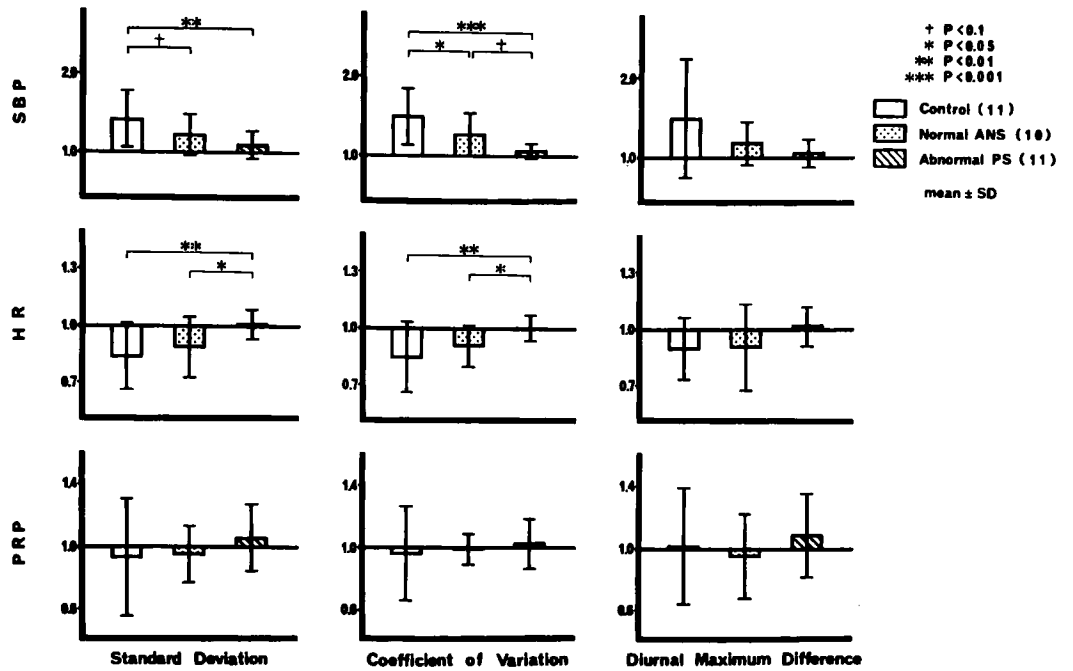

Fig. 8. The ratios of pre-atropine values of systolic blood pressure, heart rate and pressure rate product to post-atropine values in control, normal ANS and abnormal PS groups.

にするため，各々の Daytime の平均値から Night のそれを差し引いた値を各群間で分散分析(一元配置法)により検討した(図6)．SBPでは，糖尿病群においては Normal ANS 群から Abnormal PS+S 群にかけて順次 Night の平均値が Daytime のそれを上回る傾向を示したが，統計学的には各群間で有意な差を認めなかった．一方，HR や PRP では，その差は Control 群から Abnormal PS+S 群にかけて明らかに順次小さい成績を得た．

3) 収縮期血圧，心拍数，Pressure Rate Product の日内変動に対する atropine sulfateの効果

Control 群11名，Normal ANS群10名，Abnormal PS 群11名(表1下段)に対して，atropine sulfate 2.0mg/日を投与して，その投与前後での SBP, HR, PRP の日内変動性の変化を検討した(図7)．Atropine sulfate 投与前には三群間の SBP, HR, PRP の日内変動性は，2)の項で述べた成績と同様であった．Atropine sulfate 投与後は，Control群やNormal ANS群ではSBPの日内標準偏差と変動係数は有意な増加を示し，一方，HR の日内変動性の指標はいずれも有意な低下を示し，Abnormal PS群のそれに近づいた．その結果，PRP の日内変動性は有意な変化を示さなかった．しかし，Abnormal PS 群では SBP, HR, PRP の日内変動性は atropine sulfate によりいづれも有意な変化を示さなかった．

次に，各群での SBP, HR, PRP の日内変動性について，atropine sulfate 投与後の値の投与前値に対する比を求め，三群間で分散分析(一元配置法)により検定した成績を図8に示す．Atropine sulfate 投与後の SBP の日内変動性の指標の増加度はいづれも Control 群，Normal ANS群，Abnormal PS 群の順に小さく，HR や PRP の日内変動性の指標の低下度も同様の順に小さかった．

考　　案

糖尿病の循環動態に及ぼす自律神経の影響を明らかにするために，血圧，心拍数などの日内変動を検討した．糖尿病患者の自律神経障害の分類には以下の如く基準を設定した．一般に心

電図R-R間隔変動は加齢による影響[7),18)~20)]を受けることから，まず93名の健常者の心電図連続100心拍R-R間隔を測定し，仰臥位普通呼吸時および深呼吸時の CV_{R-R} と Max./Min. Ratio を10歳毎の各年台別に求め，これを正常値とした．今回対象とした糖尿病患者の年齢分布は30～69歳であり，このうち40～60歳台では CV_{R-R} と Max./Min. Ratio はいづれも各年台間で有意差を認めなかったことより，40～60歳台の全症例についての mean±SD を算出した．この際，95%信頼限界を用いて正常範囲下限を設定すると，罹病期間，眼底および尿所見，その他の合併症や自律神経症状から明らかに自律神経障害を有すると思われる症例の大多数が正常範囲内に含まれてしまうため，90%信頼限界により正常範囲下限を設定した．さらに，30歳台のmean−1SDの値も40～60歳台のそれと近似したことより，これらを総合して30～60歳台の正常範囲を求め，下限として普通呼吸時および深呼吸時の CV_{R-R} 3.0%，5.0%および Max./Min. Ratio 1.15，1.20を用いた．この数値による分類では，厳密には副交感神経障害の有無の判別には十分とは言えないが，一般臨床で用いるには少なくとも自律神経障害の程度別に分類されており，支障ないと思われる.[18),26)]

今回著者が血圧および心拍数の日内変動測定に使用した携帯用24時間血圧測定装置(Pressurometer®II)の信頼性の詳細に関しては既に報告[23)]した．その概略を述べると，(1)装着時および取り外し時ともに，体位の如何にかかわらず，聴診法との間に良好な正相関が認められた．(2)本法による血圧および心拍数の日内変動の再現性も良好であった．従って，本法は十分臨床応用に耐え得ると考えられる．

ところで，血圧や心拍数の日内変動に影響を及ぼす因子としては，身体活動および精神活動[2)~4)]，食餌[3)]，降圧剤[4)]およびインスリン[27)]，心疾患および不整脈[13),26)]，糖尿病性血管合併症[28),29)]などが挙げられる．今回身体活動の影響をできるだけ排除するために，対象はすべて入院患者とし，しかも準基礎血圧測定条件下で測定し，さらに一日の安静度および行動もすべて規定行動表により規定した．食餌に関しても一日の塩分摂取量を10g/日とし，全例統一した．またインスリン投与に起因すると思われる血圧の下降[27)]を認めた症例はなかった．血圧や心拍数に影響を及ぼすと思われるような心疾患，顕著な不整脈および心電図上ST·T変化を認めた者や左心機能の低下[30)]を認めた者は対象から除外し，さらにScott IIb以上の網膜病変や150mg/日以上の持続性蛋白尿を認めた症例は数例のみであった．以上より，著者の研究において認められた，糖尿病患者での血圧および心拍数の日内変動が自律神経障害に基づくものと考えられた．

心拍数の日内変動に関しては，自律神経障害の進展と共に日内変動が小さくなり，日内変動性の各指標も有意な低下を認めた．Wheelerおよび Watkins[31)] らによると，洞調律のR-R間隔変動は atropine sulfate により迷走神経を遮断すると消失するので，この変動の度合は迷走神経の活動を反映していると考えられる．日内変動においても同様のことが推測され，副交感神経の障害により R-R 間隔即ち心拍数の日内変動は明らかに減少すると考えられる．景山[19)]らは，自律神経障害を有する糖尿病患者では，atropine sulfate 投与により心電図連続100心拍の R-R 間隔の平均値および変動係数は大きな変化を受けなかったが，健常者ではいづれも大きな変化を示し，健常者の心電図R-R間隔の変動は atropine sulfate 投与後ほとんど消失したと報告している．以上の報告に基づいて，著者は糖尿病患者の心拍数，収縮期血圧，Pressure Rate Product の日内変動への副交感神経障害の影響について，atropine sulfate を投与して検討を行った．その結果，自律神経障害群ではこれらの指標が atropine sulfate 投与によりあまり影響を受けなかったのに対し，対照群や自律神経障害を有しない糖尿病群では，心拍数や収縮期血圧の日内変動性の各指標が，副交感神経障害を有する糖尿病群のそれに近づいた．従って，糖尿病患者の心拍数および血圧の日内変動が副交感神経障害に基づくものと推測された．さらに，副交感神経のみが障害されている場合は交感神経によりある程度心拍数の変動は保たれるが，これに交感神経障害が加わると，心拍数はより固定化され，日内変動はより低下

すると考えられる．Ewing[26]らも，糖尿病患者の24時間自由行動下での心拍数異常についての報告の中で，著者と同様の成績を述べている．さらに，彼らは糖尿病患者では健常者より高い時間別平均心拍数を有するとしている．しかしながら，著者の成績では Daytime での時間別平均心拍数および24時間平均心拍数のいづれにおいても，糖尿病群が対照群に比べ高くはなかった．この相違は，Ewing らの成績は24時間自由行動下での測定であるのに対して，著者の成績は全て準基礎血圧測定条件下でのもので，覚醒時においては身体活動や精神活動の影響ができるだけ排除されており，このことが糖尿病群の覚醒時心拍数に多少とも関係しているものと考えられる．また，健常者の各年台別安静時心拍数は加齢と共に低下する傾向を示すが，著者の対象が，自律神経障害を有する糖尿病患者はそれを有しない糖尿病患者や対照群に比して有意に高齢であったことなどが，通常糖尿病患者に認められる安静時高心拍数を相殺する方向に働いた可能性が考えられる．糖尿病患者の安静時高心拍数については Clark[32] や Murray[33]らの報告があるが，Smith[28] らによるとこの様な成績を示したのは67名中16名に過ぎず，深呼吸負荷による R-R interval test や Valsalva ratio，網膜症の程度とも相関を示さなかったことから，安静時高心拍数は必ずしも心臓自律神経障害の信頼できる指標とは言えないと述べている．覚醒時および睡眠時の平均心拍数に関しては，著者の成績では自律神経障害を有する糖尿病患者の覚醒時平均心拍数は他の群と差がなかったが，睡眠時平均心拍数は対照群や自律神経障害を有しない糖尿病群より高かった．この成績から，自律神経障害を有する糖尿病患者では覚醒時の安静状態には心拍数を有意に増加させる様な交感神経機能の亢進[8),34)]は考えにくく，通常交感神経活動が低下し，副交感神経の緊張が高まっている睡眠時では，副交感神経障害による心拍数の抑制が軽減され，高値を示すと考えられた．Ewing[26]らは，糖尿病患者では睡眠時平均心拍数は健常者より高く，自律神経障害を有する糖尿病患者と，それを有しない糖尿病患者の心拍数の日内変動パターンの違いは，主として夜間睡眠時に見られるとしている．即ち，正常では夜間には副交感神経優位となるが，糖尿病による自律神経障害患者ではこの優位性が消失することなどを挙げている．

日内時間別最大および最小心拍数に関しては，著者の成績では前者は糖尿病群が対照群よりやや低値を示すのに対し，後者は糖尿病群で自律神経障害の進展と共に高くなる傾向を認めた．この機序としては，通常日内時間別最大心拍数は日中覚醒時に認められ，日内時間別最小心拍数は夜間睡眠時に認められるため，先述した覚醒時および睡眠時の平均心拍数の場合と同様な機序によることが考えられる．

血圧の日内変動に関しては，著者の成績では収縮期血圧は自律神経障害の進展と共に日内変動が大きくなり，日内変動性の各指標も有意に増加した．以上の成績が準基礎血圧測定条件下であることおよび末梢血管抵抗の指標と考えられる拡張期血圧の変動パターンと変動の大きさに各群間で差がなかったことを考慮すれば，各群の総末梢血管抵抗の日内変動はほぼ同様であったと推測された．従って，収縮期血圧の日内変動の増加については次の様な機序が考えられる．つまり，副交感神経障害により心拍数の変動性が低下すると，心拍出量の動きに応じて一回心拍出量の動きがより大きく関与する必要が生じてくる．これにさらに交感神経障害が加わると，心拍数の動きがより固定化され，収縮期血圧に対する心拍出量の影響がより顕著となり，結果的に収縮期血圧の変動がより大きくなるものと推測された．また，自律神経障害を有する糖尿病患者では，一日を通じて収縮期，拡張期血圧値が常に高く，特に収縮期血圧は Nightの方が Daytime よりむしろ高かった．収縮期血圧および拡張期血圧の恒常的な上昇の機序としては，前者では心拍出量の増加や大動脈のコンプライアンスの低下が，また後者では末梢血管抵抗や心拍出量の増加が挙げられる．しかしながら，自律神経障害を有する糖尿病患者では心拍出量増加に関するカテコールアミンの分泌亢進などは考えにくく，大動脈のコンプライアンスの低下および末梢血管抵抗の増加に由来すると考えられる．Night では通常副交感神経優位

であるが，自律神経障害を有する糖尿病患者ではこの優位性が消失することより，Daytimeに比し相対的に末梢血管抵抗の増大をもたらすことが考えられ，これが Night の血圧値を上昇させる原因の一つと推測される．Rubler[13]らは年齢と性をマッチングさせた21名の男性糖尿病患者と14名の健常男性に，Avionics 社製 Pressurometer®II を用いて24時間自由行動下での血圧および心拍数の日内変動測定を30分間隔で行った．その結果，糖尿病患者では収縮期血圧≧150 mmHg，拡張期血圧≧90mmHgを示す測定回数（各々15.1%，22.1%）が健常者のそれ（各々0.2%，9.2%）より有意に（$P<0.01$）多かった．特に収縮期血圧の一過性の上昇が多くみられ，日内時間別最大収縮期血圧が健常者より有意に（$P<0.05$）高かったと報告している．この成績は著者の成績と同様に，糖尿病患者では健常者に比べて一日を通じて血圧値が高く，特に収縮期血圧の日内変動が大きいことを示していると考えられる．

Pressure Rate Product の日内変動に関する著者の成績では，自律神経障害の進展と共に，心拍数の変動性の低下度が，収縮期血圧の変動性の増加度を上回ったため，日内変動は小さくなり，変動性の各指標も明らかに低下した．また，自律神経障害を有する糖尿病患者ではそれを有しない糖尿病患者や対照者に比べて，Pressure Rate Product は一日中高値を示し，その較差は特に Night でより大であった．Pressure Rate Product が左室の酸素消費量の指標であることを考慮すると，今回の対象となった自律神経障害を有する糖尿病群では他の二群に比して左室の酸素消費は一日を通じて高いレベルを示し，特に睡眠中にも十分な酸素消費の減少が起こりにくいことを示唆している．Rubler[13]らも著者の成績とほぼ同様に，糖尿病患者の Pressure Rate Product は健常者に比べ一日のうちでより長い時間高値を示し，日内時間別最大および最小値も健常者より有意に（各々 $P<0.05$，$P<0.01$）高値を示したと報告している．今回の著者の研究で認められた，自律神経障害を有する糖尿病長期罹病患者での心拍数，血圧，Pressure Rate Product の変動様式の変化は，準基礎血圧測定条件下で得られたものである．日常生活においては，さらに精神的ストレスや身体活動が加わり，交感神経活動をいっそう高める方向に働くことから，これらの循環動態の変化が健常者と比べてより顕著となって現われることが予測される．Bladley[35]らは糖尿病長期罹病患者において，高い血圧値およびその大きな日内変動と冠動脈疾患との関連を指摘しており，Rubler[13]らは一日中高い心筋酸素消費量が冠動脈疾患の危険因子である可能性を示唆している．また，この様な患者では，持続性頻脈[36),37)]や固定心拍数が稀にみられるとされ，高い心筋梗塞発生率とそれによる高死亡率に関する Bennett[38)]らや Kannel[39)]らの報告がある．さらに，糖尿病長期罹病患者では血圧変動に対する脳循環のオートレギュレーションの障害が指摘[40)]されており，脳血管障害などへのリスクが問題となっている．この様な糖尿病患者において，突然過度の身体活動や体位変換が課せられた場合，心血管反射の欠如により，急激な循環動態の変化に対応することができず，致死的不整脈[41),42)]や脳循環不全[40)]による脳血管障害などの重篤な病態を招き，突然死[26),29),32)]に至ることも予測される．この点からも，あらかじめ糖尿病長期罹病患者に血圧および心拍数の長時間モニタリング[13),26),38),41)]を行い，経時的な循環動態の変化をみておくことは，生命予後[13),29),32),43)]や突然死などを予知する上においても臨床上きわめて有用と思われる．

結　　語

糖尿病性自律神経障害の循環動態に及ぼす影響について検討する目的で，糖尿病入院患者68名（男性42名，女性26名）と非糖尿病対照患者33名（男性21名，女性12名）を対象に，以下の検討を行った．まず，仰臥位普通呼吸時および深呼吸時の心電図連続100心拍 R-R 間隔の変動測定と Schellong test を行い，これより，糖尿病患者を自律神経障害のない群〔Normal ANS 群〕31名，副交感神経障害群〔Abnormal PS 群〕27名，副交感・交感神経障害群〔Abnormal PS＋S群〕10名に分類した．次いで，これら四群に対して携帯用24時間血圧測定装置（Pressurometer®II，

Del Mar Avionics, USA）を用いて，準基礎血圧測定条件下での血圧および心拍数の日内変動測定を行った．最初に Control 群22名，Normal ANS 群21名，Abnormal PS 群20名，Abnormal PS+S 群10名を対象に，血圧，心拍数，Pressure Rate Product の日内変動パターンと日内変動性を比較検討した．次に，糖尿病患者の日内変動に対する副交感神経障害の影響を検討するために，Control 群11名，Normal ANS 群10名，Abnormal PS 群11名に，1回目の日内変動測定後10日以内に，atropine sulfate 2.0mg/日(0.5mg/回を1日4回分服)を投与して2回目の測定を行い，1回目のそれとの比較検討を行った．

1）心拍数の日内変動性は，Control 群，Normal ANS 群，Abnormal PS 群，Abnormal PS+S 群の順に小さく，各群間で有意差を認めた．

2）収縮期血圧の日内変動性は，Control 群，Normal ANS 群，Abnormal PS 群，Abnormal PS+S 群の順に大きく，後二者は前二者との間に各々有意差を認めた．

3）Pressure Rate Product の日内変動性は，心拍数のそれとほぼ同様の成績を示した．

4）心拍数，収縮期血圧，Pressure Rate Product の日内変動性は，各々主として日中の変動性を反映していた．

5）Atropine sulfate により，心拍数，Pressure Rate Product の日内変動性の低下度は，Control 群，Normal ANS 群，Abnormal PS 群の順に小さく，収縮期血圧の日内変動性の増加度も同様の順に小さかった．

以上の循環動態は，糖尿病性自律神経障害に基づくものと考えられた．

本論文の要旨は第2回日本心電学会，第22回日本臨床生理学会総会，第6回ホルター心電図研究会で発表した．

稿を終えるに臨み，御校閲をいただいた長島秀夫教授に深甚なる謝意を表すとともに，御懇篤なる御指導をいただいた原岡昭一教授，斎藤大治講師に深謝いたします．

文　献

1. Delea, C.S.: Chronobiology of blood pressure. *Nephron* **23**, 91—97, 1979.
2. Cattaert, A., Conway, J., Amery, A. and Fagard, R.: The relative effect of mental and physical activity on blood pressure and heart rate during the waking-up process. *Acta Cardiol.* **37**, 79—83, 1982.
3. Pickering, T.G., Harshfield, G.A., Kleinert, H.D., Blank, S., Laragh, J.H.: Blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise. Comparison of values in normal and hypertensive subjects. *JAMA (J. Am. Med. Assoc.)* **247**, 992—996, 1982.
4. Millar-Craig, M.W., Mann, S., Balasubramanian, V., Altman, D.G. and Raftery, E.B.: Circadian rhythms in hypertension. *Scott. Med. J.* **26**, 309—314, 1981.
5. Reinberg, A., Ghata, J., Halberg, F., Gervais, P., Abulker, Ch., Dupont, J. et Gaudeau, Ch.: Rythmes circadiens du pouls, de la pression artérielle, des excrétions urinaires en 17-hydroxycorticostéroides, catécholamines et potassium chez l'homme adulte sain, actif et au repos. *Ann. Endocrinol.* **31**, 277—287, 1970.
6. James, T.N.: Clinical significance of neural control of the heart. *Nervous control of cardiovascular function*, ed. by Randall, W.C., Oxford University Press, London, pp. 448—463, 1984.
7. Wieling, W., van Brederode, J.F.M., de Rijk, L.G., Borst, C. and Dunning, A.J.: Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: A data base for cardiac vagal neuropathy. *Diabetologia* **22**, 163—166, 1982.

8. Hilsted, J.: Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy: Cardiovascular, hormonal, and metabolic studies. *Diabetes* **31**, 730—737, 1982.
9. Bellavere, F. and Ewing, D.J.: Autonomic control of the immediate heart rate response to lying down. *Clin. Sci.* **62**, 57—64, 1982.
10. Hauff, A. and Schultze, G.: Assessment of circadian rhythm of blood pressure and heart rate in ambulatory patients. *Biotelemetry Patient Monitg.* **8**, 106—112, 1981.
11. Messerli, F.H., Glade, L.B., Ventura, H.O., Dreslinski, G.R., Suarez, D.H., Macphee, A.A., Aristimuno, G.G., Cole, F.E. and Frohlich, E.D.: Diurnal variations of cardiac rhythm, arterial pressure, and urinary catecholamines in borderline and established essential hypertension. *Am. Heart J.* **104**, 109—114, 1982.
12. Raftery, E.B., Millar-Craig, M.W., Mann, S. and Balasubramanian, V.: Effects of treatment on circadian rhythms of blood pressure. *Biotelemetry Patient Monitg.* **8**, 113—120, 1981.
13. Rubler, S., Abenavoli, T., Greenblatt, H.A., Dixon, J.F. and Cieslik, C.J.: Ambulatory blood pressure monitoring in diabetic males: A method for detecting blood pressure elevations undisclosed by conventional methods. *Clin. Cardiol.* **5**, 447—454, 1982.
14. Lew, G.M.: Circadian rhythms in blood pressure and norepinephrine in genetically hypertensive and normotensive rats. *Gen. Pharmac.* **7**, 35—40, 1976.
15. Liebau, H., and Manitius, J.: Diurnal and daily variations of PRA, plasma catecholamines and blood pressure in normotensive and hypertensive man. *Contr. Nephrol.* **30**, 57—63, 1982.
16. Mann, S., Altman, D.G., Raftery, E.B. and Bannister, R.: Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. *Circulation* **68**, 477—483, 1983.
17. Pfeifer, M.A., Cook, D., Brodsky, J., Tice, D., Reenan, A., Swedine, S., Halter, J.B. and Porte, JR, D.: Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man, *Diabetes* **31**, 339—345, 1982.
18. Ewing, D.J., Borsey, D.Q., Bellavere, F. and Clarke, B.F.: Cardiac autonomic neuropathy in Diabetes.: Comparison of measures of R-R interval variation. *Diabetologia* **21**, 18—24, 1981.
19. 景山 茂, 持尾聰一郎, 阿部正和：定量的自律神経機能検査法の提唱—心電図 R-R 間隔の変動係数を用いた非侵襲的検査法— 神経内科, **9**, 594—596, 1978.
20. Smith, S.A.: Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range. *Br. Med. J.* **285**, 1599—1601, 1982.
21. 小沢利男：体位変換試験. 診断と治療, **67**, 1519—1522, 1979.
22. Hilsted, J. and Jensen, S.B.: A simple test for autonomic neuropathy in juvenile diabetics. *Acta Med. Scand.* **205**, 385—387, 1979.
23. 森近 豊：携帯用24時間血圧測定装置（Pressurometer®II）の信頼性に関する臨床的検討. 岡山医学会雑誌, **97**, 221—234, 1985.
24. Harshfield, G.A., Pickering, T.G. and Laragh, J.H.: A varidation study of the Del Mar Avionics ambulatory blood pressure system. *Ambulatory Electrocardiol.* **1**, 7—12, 1979.
25. Sheps, S.G., Elveback, L.R., Close, E.L., Kleven, M.K. and Bissen, C.: Evaluation of the Del Mar Avionics automatic ambulatory blood pressure-recording device. *Mayo Clin. Proc.* **56**, 740—743, 1981.
26. Ewing, D.J., Borsey, D.Q., Travis, P., Bellavere, F., Neilson, J.M.M. and Clarke, B.F.: Abnormalities of ambulatory 24-hour heart rate in diabetes mellitus. *Diabetes* **32**, 101—105, 1983.
27. Page, M.M. and Watkins, P.J.: Provocation of postural hypotension by insulin in diabetic

autonomic neuropathy. *Diabetes* **25**, 90—95, 1976.

28. Smith, S.E., Smith, S.A. and Brown, P.M.: Cardiac autonomic dysfunction in patients with diabetic retinopathy. *Diabetologia* **21**, 525—528, 1981.
29. Ewing, D.J., Campbell, I.W. and Clarke, B.F.: The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Quart. J. Med.* **49**, 95—108, 1980.
30. Ahmed, S.S., Jaferi, G.A., Narang, R.M. and Regan, T.J.: Preclinical abnormality of left ventricular function in diabetes mellitus. *Am. Heart J.* **89**, 153—158, 1975.
31. Wheeler, T. and Watkins, P.J.: Cardiac denervation in diabetes. *Br. Med. J.* **4**, 584—586, 1973.
32. Clarke, B.F., Ewing, D.J. and Campbell, I.W.: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* **17**, 195—212, 1979.
33. Murray, A., Ewing, D.J., Campbell, I.W., Neilson, J.M.M. and Clarke, B.F.: RR interval variations in young male diabetics. *Br. Heart J.* **37**, 882—885, 1975.
34. Christensen, N.J.: Plasma noradrenaline and adrenaline measured by isotope-derivative assay: A review with special reference to diabetes mellitus. *Dan. Med. Bull.* **26**, 17—36, 1979.
35. Bradley, R.F. and Schonfeld, A.: Diminished pain in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Geriatrics* **17**, 322—326, 1962.
36. Watkins, P.J. and Mackay, J.D.: Cardiac denervation in diabetic neuropathy. *Ann. Intern. Med.* **92**, 304—307, 1980.
37. Page, M.M. and Watkins, P.J.: The heart in diabetes: Autonomic neuropathy and cardiomyopathy. *Clin. Endocrinol. Metab.* **6**, 377—388, 1977.
38. Bennett, T., Riggott, P.A., Hosking, D.J. and Hampton, J.R.: Twenty-four hour monitoring of heart rate and activity in patients with diabetes mellitus: a comparison with clinic investigations. *Br. Med. J.* **1**, 1250—1251, 1976.
39. Kannel, W.B. and Mc Gee, D.L.: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA (J. Am. Med. Assoc.)* **241**, 2035—2038, 1979.
40. Bentsen, N., Larsen, B. and Lassen, N.A.: Chronically impaired autoregulation of cerebral blood flow in long-term diabetics. *Stroke* **6**, 497—502, 1975.
41. Winkle, R.A.: Current status of ambulatory electrocardiography. *Am. Heart J.* **102**, 757—770, 1981.
42. Calvert, A., Lown, B., Gorlin, R.: Ventricular premature beats and anatomically defined coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* **39**, 627—634, 1977.
43. Ewing, D.J., Campbell, I.W. and Clarke, B.F.: Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann. Intern. Med.* **92**, 308—311, 1980.

Influence of diabetic autonomic neuropathy on hemodynamics

Yutaka MORICHIKA

First Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director: Prof. H. Nagashima)

Diurnal variations in blood pressure, heart rate and pressure rate product were analyzed in 68 hospitalized diabetics (male 42, female 26) and 33 hospitalized controls (male 21, female 12) to investigate the influence of diabetic autonomic neuropathy on hemodynamics. The severity of autonomic damage was assessed by measuring the variabilities in R-R intervals of 100 consecutive heart beats in ECGs during quiet and deep breathing in the supine position and with the Schellong test. According to the results, the diabetics were divided into three groups: Normal ANS (31 patients without diabetic autonomic neuropathy), Abnormal PS (27 patients with parasympathetic damage alone) and Abnormal PS+S (10 patients with both parasympathetic and sympathetic damage). The blood pressure and heart rate of all subjects were recorded for 24 hours under near-basal conditions using an ambulatory blood pressure recording device (Pressurometer® II, Del Mar Avionics, USA). The patterns of diurnal variations and the diurnal variabilities in blood pressure, heart rate and pressure rate product were analyzed in 22 control, 21 normal ANS, 20 abnormal PS and 10 abnormal PS+S patients. The effects of atropine sulfate (2.0mg daily, p.o.) were also studied in 11 control, 10 normal ANS and 11 abnormal PS patients to determine the effect of parasympathetic nerve damage on the variations. Hourly mean heart rates during the daytime and mean 24-hour heart rates were not different among the groups. However, with the progress of autonomic neuropathy, there was a significant reduction in the diurnal variation in heart rates, with greater mean night heart rates and greater hourly minimum mean heart rates. On the other hand, with the progress of autonomic neuropathy, there was a significant increase in the diurnal variation in the systolic blood pressure. However, diastolic blood pressure varied to the same extent regardless of the severity of autonomic nerve damage. The diabetics with autonomic neuropathy had significantly greater hourly mean and mean 24-hour systolic and diastolic blood pressure, and pressure rate product. The diurnal variation in the pressure rate product was similar to the heart rate results. Indices of the diurnal variations in heart rate and systolic blood pressure in controls and normal ANS patients approached those of abnormal PS patients after atropine sulfate administration. This result suggests that damage to the cardiac parasympathetic nerve plays a major role in the changes in the diurnal variations in heart rate and systolic blood pressure observed in diabetics.