

図1. 短趾伸筋 (extensor digitorum brevis : EDB)

総腓骨神経支配の最遠位筋。足趾を背屈させると外踝前下方に盛り上がる筋腹を触れる。
A : 健常者, B : DPN患者 (EDBは萎縮し、触れにくい)

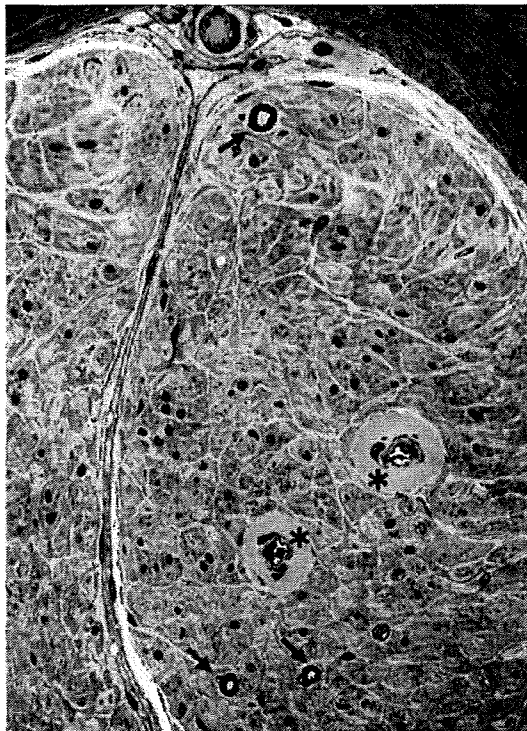


図2. 運動障害を伴う DPN 患者の腓腹神経生検所見

56歳男性、罹病15年の2型糖尿病。歩行障害をきたして入院。
神経線維は高度に変性脱落し、有髄神経線維(↑)がわずかに残存する。
神経内血管壁の著明な肥厚(*)を伴い、高血糖状態の長期化による変化であることが示唆される。

障害で発症し、糖尿病の病型(1型, 2型)による頻度差はなく、髄液蛋白は中等度上昇し、IVIgの有効率は80%以上で特発性CIDPと同程度と報告されている⁶⁾。一方、特発性CIDPに比し腓腹神経の感覚神経活動電位振幅(SNAP)が低下~消失していることが多く、組織学的にも軸索変性が目立つという報告や⁷⁾、神経障害の重症度が高いとする報告もある⁸⁾。

DM-CIDP自験17例の検討において、その発症と糖尿病罹病期間、病型、治療、血糖コントロール、他合併症との間に関連は認めず、髄液蛋白は $103.6 \pm 68.0 \text{mg/dL}$ と中等度上昇していた⁹⁾。特発性CIDPとの比較において、神経伝導検査では尺骨、腓腹神経のSNAPが有意に低下しており、組織学的には小径有髄線維密度が有意に低下し、再生線維に乏しかった⁹⁾。このように、DM-CIDPは単なるCIDPとDPNの合併ではなく、糖尿病による虚血や免疫異常が軸索変性や軸索再生障害を修飾し、CIDPそのものを重症化させている可能性も考えられる。

DM-CIDPの自験例は全例がDPNの簡易診断基準¹⁰⁾を満たしていた。一見DPNと思われる患者でも、運動神経障害を示唆する筋力低下や筋萎縮をわずかでも認める場合は神経伝導検査を行い、脱髄性変化を示唆する所見の有無を確認する必要がある。CIDP診断のポイントを示す(図3)。

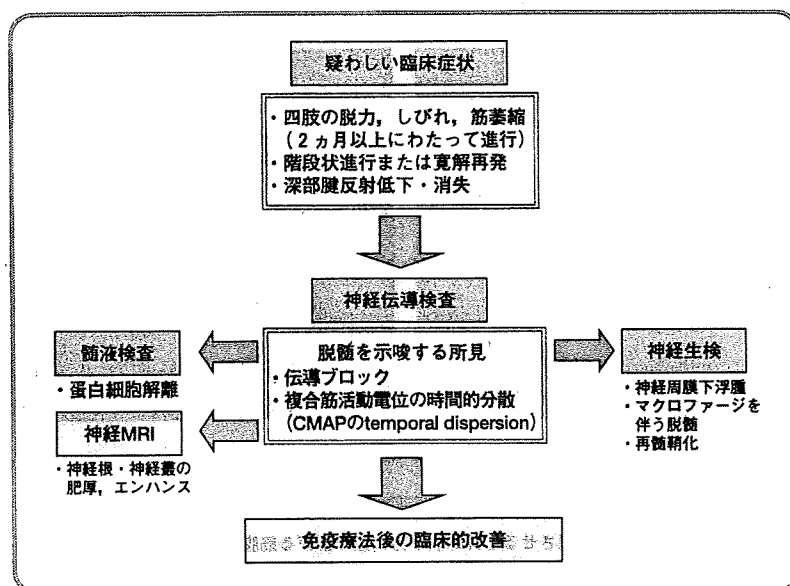


図3. DM-CIDP 診断のポイント

Ⅲ. 糖尿病性筋萎縮症(DLRPN)

DLRPNは急性ないし亜急性に臀部・大腿に激しい疼痛を伴う筋力低下、筋萎縮を呈する近位運動性ニューロパチーである。高齢でやせ型の2型糖尿病患者に多く、血糖コントロールと必ずしも関連しない。通常は激しい疼痛と体重減少を伴い、発症初期は片側性でも多くが両側性に下肢全体へと拡がる(図4)。約半数に起立性低血圧や胃腸障害などの自律神経障害がみられる。髄液蛋白の上昇があり、ときにCRP上昇や血沈亢進などの炎症反応の上昇がみられる。針筋電図では、骨盤大腿筋群に加え腰仙髄支配の傍脊柱筋に脱神経所見がある。従来、血糖コントロールにより予後良好と認識されてきたが、回復の遅延や何らかの後遺症が残存する重症例も少なくない。

糖尿病以外の患者にもDLRPN類似の病態を呈する症例が散見されることや¹¹⁾、患者の末梢神経上膜において微小血管炎が存在し¹²⁾¹³⁾、IVIgなど免疫療法の有効例が存在することが報告されている³⁾。このことから、DLRPNの病態機序として高血糖による代謝異常や動脈硬化よりも、何らかの免疫異常が介在する血管炎による虚血性神経障害の可能性が推定されている¹⁴⁾¹⁵⁾。しかしながら、背景となる免疫異常が糖尿病に起因するものか否かは結論づけられていない。

自験5症例は全例2型糖尿病で、糖尿病罹病期間、血糖コン

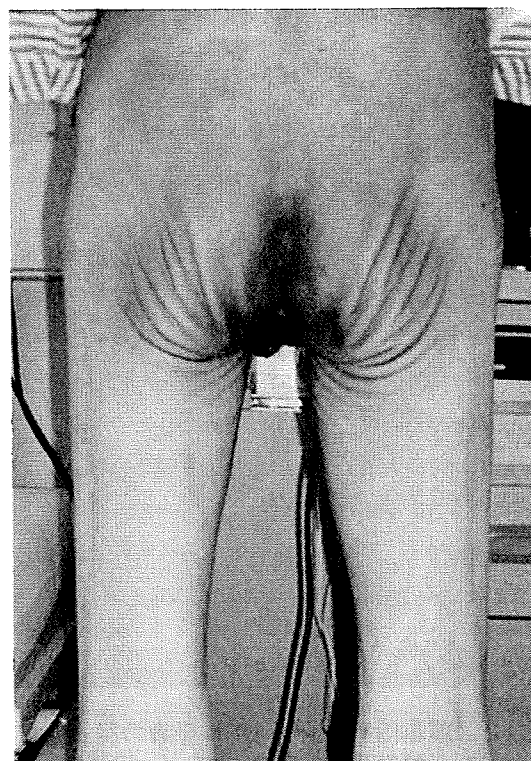


図4. 糖尿病性筋萎縮症患者にみられる臀部・大腿の筋萎縮

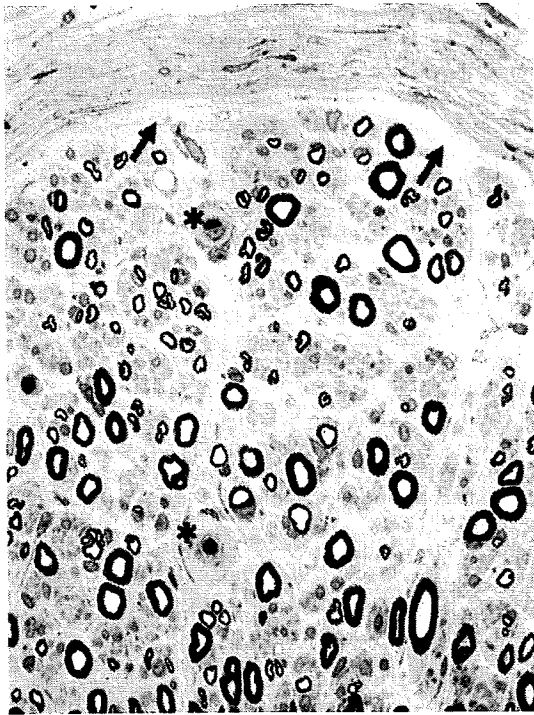


図 5. DLRPN 患者の腓腹神経生検所見

67 歳男性、罹病 7 年の 2 型糖尿病。小径有髄線維優位の神経線維密度低下、神経内鞘内血管壁肥厚(*), 軸索変性などの糖尿病性変化に加え、CIDP 様の脱髄病変と薄い髄鞘の再生線維が散見され、神経周膜下に浮腫(↑)を伴っていた。

コントロール、他合併症の程度、糖尿病治療内容はさまざまであった。髄液蛋白は全例上昇し、2 例で CRP 上昇、血沈亢進などの全身性炎症反応を伴っていた。4 症例で免疫療法 (IVIg 2 例、ステロイド 1 例、IVIg + ステロイド 1 例) が著効し、筋力低下、疼痛の改善をみた。免疫療法を行わなかった 1 例も自然軽快したが、治癒に時間を要した。腓腹神経生検を施行した 3 症例では、血管周囲の炎症細胞浸潤はほとんどみられなかったが、糖尿病性変化に加え、脱髄と再生線維、神経周膜下浮腫など DM-CIDP 様の所見を認め (図 5)、いずれも IVIg が著効した⁹⁾。

Ⅳ. 糖尿病と免疫介在性ニューロパチー

自己免疫機序による神経障害は主に大径有髄線維を侵すため運動障害や深部知覚障害を呈し、DPN など代謝性末梢神経障害に伴う疼痛やしびれは無髄もしくは小径有髄神経障害によるも



筆者プロフィール

出口 尚寿

1991 年 鹿児島大学医学部卒業

同 大学第三内科入局

沖縄県立中部病院、滋賀医科大学第三内科、鹿児島市立病院内科を経て

2005 年～ 鹿児島大学病院糖尿病・内分泌内科勤務

主に糖尿病、病態栄養、神経障害の臨床・研究に従事。

のが主といわれる。免疫療法を施行した DLRPN 全例において、運動障害のみならず疼痛やしびれも改善したが、これは、糖尿病による小径線維障害にも何らかの免疫機序が関与している可能性を示唆しており興味深い。

DLRPN 自験例中 2 症例は急速な血糖コントロールが発症の誘因となった可能性があった。治療後神経障害 (post-treatment neuropathy : PTN) の発症機序として、インスリンによる神経血流量の低下や動静脈シャントなどが推定されているが¹⁶⁾¹⁷⁾、2 症例の腓腹神経生検において CIDP 様の所見を認め、IVIg が奏功した点は、PTN の病態機序と治療に関する示唆に富む興味深い結果と筆者らは考えている。

DM-CIDP と DLRPN は、髄液蛋白上昇に象徴される血液神経関門 (blood nerve barrier : BNB) の破綻を伴い、ともに免疫療法が有効である点から、病巣の違いを除けば同じベクトル上にある糖尿病併発症としてとらえてよいかもしれない。糖尿病がどのような機序でこれら免疫介在性ニューロパチーの誘因になるのかは不明であり、再発や長期予後の follow も含めた症例の蓄積と病態機序の解明が必要である。

おわりに

糖尿病における運動障害をきたす病態について概説した。DM-CIDP や DLRPN の背景人口は決して少なくないと思われ、これら治療可能な免疫介在性ニューロパチーは DPN に併存していることを周知されたい。

◎文 献

1. Tracy JA, Dyck PJ : The spectrum of diabetic neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* **19** : 1-26, v, 2008
2. Dyck PJ, Norell JE, Dyck PJ : Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology* **53** : 2113-2121, 1999
3. Krendel DA, Costigan DA, Hopkins LC : Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Arch Neurol* **52** : 1053-1061, 1995
4. Pascoe MK, Low PA, Windebank AJ, et al : Subacute diabetic proximal neuropathy. *Mayo Clin Proc* **72** : 1123-1132, 1997
5. Sharma KR, Cross J, Farronay O, et al : Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol* **59** : 758-765, 2002
6. Sharma KR, Cross J, Ayyar DR, et al : Diabetic demyelinating polyneuropathy responsive to intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* **59** : 751-757, 2002
7. Gorson KC, Ropper AH, Adelman LS, et al : Influence of diabetes mellitus on chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* **23** : 37-43, 2000
8. Jann S, Beretta S, Brammerio MA : Different types of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy have a different clinical course and response to treatment. *Muscle Nerve* **32** : 351-356, 2005
9. 出口尚寿, 有村公良 : 糖尿病性神経障害と免疫異常～DMCIDPと糖尿病性筋萎縮症の病態機序からの考察. *糖尿病合併症* **21** : 124-127, 2007
10. 糖尿病性神経障害を考える会 : 糖尿病性多発神経障害(distal symmetric polyneuropathy)の簡易診断基準. *末梢神経* **14** : 225, 2003
11. Dyck PJ, Norell JE, Dyck PJ : Non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy: natural history, outcome and comparison with the diabetic variety. *Brain* **124** : 1197-1207, 2001
12. Said G, Goulon-Goeau C, Lacroix C, et al : Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol* **35** : 559-569, 1994
13. Llewelyn JG, Thomas PK, King RH : Epineurial microvasculitis in proximal diabetic neuropathy. *J Neurol* **245** : 159-165, 1998
14. Kelkar P, Masood M, Parry GJ : Distinctive pathologic findings in proximal diabetic neuropathy (diabetic amyotrophy). *Neurology* **55** : 83-88, 2000
15. Said G, Lacroix C, Lozeron P, et al : Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. *Brain* **126** : 376-385, 2003
16. Kihara M, Zollman PJ, Smithson IL, et al : Hypoxic effect of exogenous insulin on normal and diabetic peripheral nerve. *Am J Physiol* **266** : E980-985, 1994
17. Tesfaye S, Malik R, Harris N, et al : Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* **39** : 329-335, 1996

頭部 MRI で異常所見を呈さなかった糖尿病性舞踏病の 1 例

堀之内秀治*¹ 有村 愛子*¹ 鶴岡 美穂*¹ 新名 清成*¹
 堂地ゆかり*² 宇都 正*² 出口 尚寿*² 有村 公良*²

要約：症例は 67 歳，男性，高血圧症，陳旧性心筋梗塞にて近医に通院加療中。3 年前に HbA_{1c} 6.2% を指摘されたことがあった。6 カ月前から口渇，多飲，多尿を認めていた。2008 年 6 月 4 日，突然左上肢を投げ出すようなバリズム様不随意運動が出現し，徐々に出現間隔が短くなったため，10 日，当科に入院。頭部 CT・MRI・MRA 検査，脳波に異常所見はなく，空腹時血糖 349 mg/dl，HbA_{1c} 15.5% を認めた。インスリン治療およびハロペリドール内服を開始し，第 3 病日には不随意運動は消失した。3 日後の脳血流シンチグラフィ，16 日後の MRI 再検査でも異常所見は認められなかった。MRI T1 強調画像で線条体の高信号は確認しえなかったが，本症例の臨床経過は糖尿病性舞踏病に合致すると考えられた。糖尿病性舞踏病において，MRI 画像変化として捕捉されない軽症例が存在し，比較的良好な経過を辿る可能性が示唆された。

Key words：① 糖尿病性舞踏病 ② 高血糖 ③ 不随意運動 ④ MRI

〔糖尿病 52(11)：907~910, 2009〕

緒言

高血糖に伴い，舞踏運動・バリズムが稀に生じることが以前から知られているが，近年，頭部 MRI 検査で特異な所見を呈することから報告例が増えつつあり，糖尿病性舞踏病として注目されている¹⁻³⁾。今回，われわれは，高血糖時に不随意運動を呈し，血糖コントロールにより速やかに消失した 1 例を経験した。頭部 MRI 検査で異常所見を呈さなかったが，臨床経過からは糖尿病性舞踏病に合致すると考えられたので，文献的考察を加え報告する。

症例

患者：67 歳，男性。

主訴：左手が勝手に動く。

既往歴：49 歳時，心筋梗塞。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙なし，飲酒なし。

現病歴：高血圧症，陳旧性心筋梗塞，心室性期外収縮で近医に通院中で，3 年前に HbA_{1c} 6.2% を指摘されたことがあった。6 カ月前から口渇，多飲，多尿を

認めていた。2008 年 6 月 4 日，突然左上肢を投げ出すような粗大な不随意運動が出現し，徐々に出現間隔が短くなったため，10 日，当院を受診し，即日入院となった。

入院時現症：身長 164 cm，体重 68.9 kg，BMI 25.6 kg/m²，体温 36.6℃，血圧 113/74 mmHg，脈拍 81/分・不整，眼結膜に貧血，黄染なし，心肺異常なし，腹部は平坦・軟，四肢に浮腫なし。神経学的には，脳神経系に異常なく，四肢筋力低下なし。左上肢に間欠的にバリズム様不随意運動を認め，40 秒程持続し，出現・停止を繰り返した。アキレス腱反射は低下し，Babinski 反射は陰性であった。眼底に糖尿病網膜症は認めなかった。

入院時検査成績 (Table 1)：尿検査でケトン体は陰性で，血液生化学では白血球・赤血球の増多，高脂血症を認めた。空腹時血糖 349 mg/dl，HbA_{1c} 15.5% と著明高値で，血清浸透圧は正常上限であった。入院時頭部 CT 検査および拡散強調画像を含む MRI 検査で，線条体を含む基底核領域に異常所見はみられず，MRA 検査でも主要動脈に明らかな血管病変は認めな

*¹ 鹿児島市立病院内科 (〒892-8580 鹿児島市加治屋町 20-17)

*² 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学 (〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1)

連絡先：堀之内秀治 (〒892-8580 鹿児島市加治屋町 20-17 鹿児島市立病院内科)

受付日：2009 年 4 月 16 日

採択日：2009 年 7 月 29 日

かった(Fig.). 脳波でも、基礎律動の異常や発作波は観察されなかった。3日後の脳血流シンチグラフィで基底核領域の血流低下は認めず、16日後のT2*強調画像を含むMRI再検査でも異常所見はみられなかった。

入院後経過：インスリン4回注射による血糖コントロールを開始し、ハロペリドール2.25 mg/日を併用

したところ、バリズム様不随意運動の出現間隔は徐々に広がり、第3病日には消失した。ハロペリドールは3日間服用後中止とし、以後、血糖コントロール継続にて不随意運動の再発はみられなかった。その後、混合型インスリン10単位/日とメトホルミン750 mg/日で血糖コントロール良好で経過し、第70病日に退院した。

Table 1 Laboratory data on admission

| | | | |
|------------------------|---|------------------|------------------|
| Urinalysis | | BUN | 21.6 mg/dl |
| Glucose | (4+) | Cr | 1.04 mg/dl |
| Protein | (-) | Na | 134 mEq/l |
| Ketone | (-) | K | 4.7 mEq/l |
| Peripheral blood count | | Cl | 95 mEq/l |
| WBC | 11,400/ μ l | T-Cho | 250 mg/dl |
| RBC | 569 \times 10 ⁴ / μ l | TG | 208 mg/dl |
| Hb | 18.4 g/dl | HDL-C | 49 mg/dl |
| Ht | 52.9% | CRP | 0.15 mg/dl |
| Plt | 19.3 \times 10 ⁴ / μ l | S-Osm | 294 mOsm/l |
| Blood chemistry | | Diabetes-related | |
| TP | 7.8 g/dl | FPG | 349 mg/dl |
| AST | 35 IU/l | HbA1c | 15.5% |
| ALT | 46 IU/l | Anti GAD Ab | <1.3 U/ml |
| γ -GTP | 275 IU/l | U-Alb | 5.8 mg/gCr |
| CK | 70 IU/l | U-CPR | 17.2 μ g/day |

考 察

高血糖に伴う舞蹈運動・バリズムは、糖尿病に伴う神経障害として確立されるべきであるとされ、暫定的ではあるが、糖尿病性舞蹈病として診断基準が提唱されている。①突然発症の舞蹈病・バリズム、②高血糖状態が急激な血糖変化、③MRI T1強調画像で被殻の高信号、④糖尿病以外の舞蹈運動を生じる原因を否定できる、が主要項目に挙げられており、①～③が揃えばほぼ確実、①+②では疑い例とされる¹⁾。MRI所見が特徴的であり、T1強調画像で不随意運動と反対側の線条体に高信号域が出現する⁴⁾。

本症例の臨床経過は糖尿病性舞蹈病として矛盾しないが、MRI検査で特徴的な所見を認めず、疑い例に留まる。舞蹈病・バリズムの出現には、視床下核、あるいは線条体が深く関与しているが、脳血管障害や血管奇形、腫瘍などの基底核病変、薬剤性などは否定で

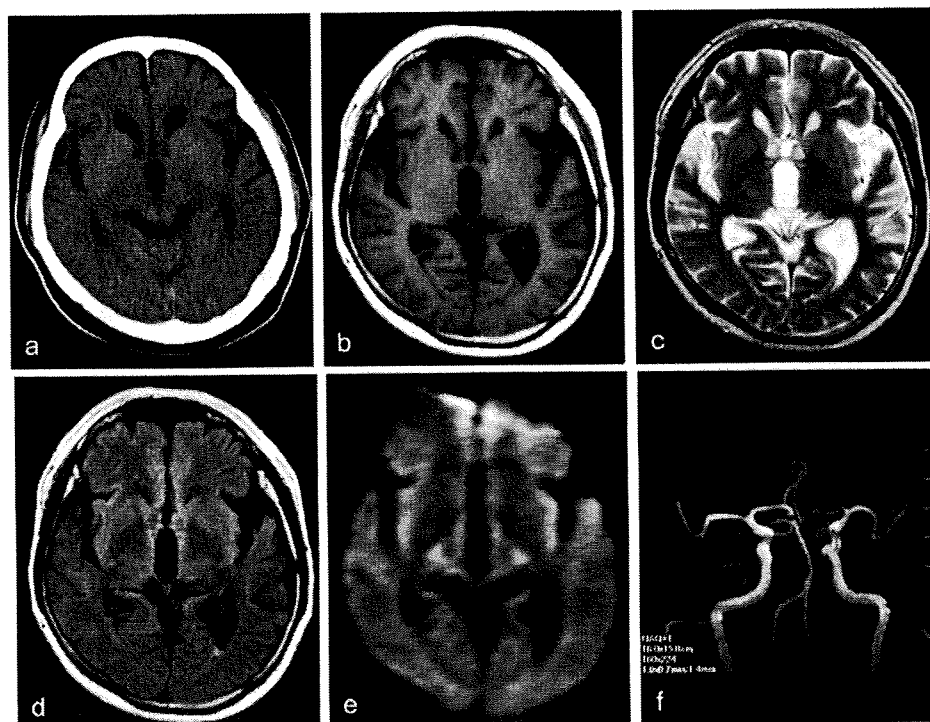


Fig. Brain CT and MRI on admission

No abnormal brain CT and MRI findings.

a : CT, b : T1-weighted image, c : T2-weighted image, d : Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging, e : Diffusion-weighted image, f : MR angiography

Table 2 Involuntary movement caused by hyperglycemia without striatal hyperintensity on T1-weighted MRI reported in the literature

| Author | Age/Gender | Glucose (mg/dl) | HbA1c (%) | Involuntary movement site | Brain MRI findings | Duration (days) |
|----------------------------|------------|-----------------|-----------|---------------------------|---|-----------------|
| Linazasoro G ⁵⁾ | 81/F | 630 | — | BUL, BLL, F | Small infarcts in subcortical white matter | 150 |
| Ahlskog JE ⁶⁾ | 67/F | 963 | — | Generalized | Lacunar infarcts in bilateral basal ganglia | >480 |
| Saleh MM ⁷⁾ | 54/M | 256 | 10.5 | BUL, BLL, H | Normal | 90 |
| Piccolo I ⁸⁾ | 85/F | 369 | — | BUL, BLL | Normal | — |
| Nishimoto K ⁹⁾ | 48/M | 625 | 14.2 | RUL | Normal | 1 |
| Saiki M ¹⁰⁾ | 61/M | 544 | 13.6 | LUL, LLL, N | Normal | 8 |
| Branca D ¹¹⁾ | 81/F | 505 | 13.3 | BUL, BLL, F | Normal | 9 |
| Present case | 67/M | 349 | 15.5 | LUL | Normal | 3 |

R : right, L : left, B : bilateral, UL : upper limb, LL : lower limb, H : head, F : face, N : neck, — : not mentioned

Duration was the period between treatment start and involuntary movement cessation.

き、糖尿病が原因と考えられた。本症例と同様に、高血糖時に不随意運動を呈し、MRI T1 強調画像で本症に特徴的な線条体の高信号を認めなかった症例は、過去7例⁵⁻¹¹⁾報告されている (Table 2)。臨床経過の特徴として、7例中3例は本症例と同様に、血糖コントロールにより短期間に不随意運動は消失している。他方、血糖コントロールが改善しても不随意運動が遷延した3例は、いずれも全身性の舞蹈運動を呈し、うち2例は皮質下白質の微小梗塞、あるいは両側基底核のラクナ梗塞を認めており、他の症例と性質を異にすると考えられる。本疾患は一般的に予後良好とされ、治療開始により数日から数週間で改善する例が多いが、遷延する例もあり、症状消失までの期間は一定しない。Oh¹²⁾らは、MRI T1 強調画像で基底核の高信号を認めた本疾患53例の症状消失までの期間を検討し、約30%が1週間以内、約50%が1カ月以内、74%が10カ月以内に消失し、26%が数カ月から数年の経過で症状が遷延したと報告している。それと比較して、MRI画像に変化を認めなかった症例では、1~数日と比較的早期に消失した例が多かった。

本疾患の発症機序として、大脳基底核領域の①何らかの代謝異常、②微小点状出血、③虚血などが推察されているが、病態の解明には至っていない¹⁾。不随意運動の発現機序として、高血糖状態に関連した基底核におけるγ-アミノ酪酸(γ-aminobutyric acid: GABA)の枯渇が考えられているが¹³⁾、画像所見との関連は明らかでない。近年、虚血の関与を示唆する報告が多く、軽度/短時間の虚血ストレスにより、線条体にT1高信号の変化を生じ、MRI画像変化に対応して組織学的に梗塞や出血を伴わない選択的神経細胞死とアストロサイト増生が観察されている¹⁴⁾。これは、生検

や剖検例における画像異常を呈する部位の主要な病理組織所見が反応性アストロサイト増生であることも合致し、高血糖状態に伴う劇的な代謝変化が線条体に対してストレスとなり、局所脳虚血に類似した部分的な神経細胞死・機能障害を生じるのではないかと推察されている¹⁶⁾。また、剖検例に共通した所見として、線条体の多発梗塞および脳底部血管系の動脈硬化性変化を認め、本疾患が高齢の血糖コントロール不良患者に多いことから、糖尿病性 vasculopathy の存在下に、高血糖による脱水を契機とした血管閉塞や、一過性のhemodynamicな虚血をきたしやすい状況にあると推定されている³⁾。

本症例においても、動脈硬化を基盤として、高血糖に伴う急激な代謝変化によって、線条体に虚血に類似した機能障害が生じたと推測された。しかし、拡散強調画像・T2*強調画像を含むMRI画像上特異な所見を伴わなかった点から、線条体の器質的障害は軽度で、MRI画像変化として捕捉できなかった可能性が考えられた。また、低血糖によるバリズムの報告例において、基底核の代謝活動の微細な変化は、CT・MRIに反映されない可能性が指摘されている¹⁵⁾。本症例にて、CT・MRI・SPECT (single photon emission computed tomography)検査で異常所見を認めなかったことは、代謝異常の関与も示唆していると考えられた。本症例は過去の報告例と比べ、不随意運動も軽症と考えられたが、糖尿病性舞蹈病において、MRI画像変化として捕捉できない軽症例が存在し、比較的良好な経過を辿る可能性が示唆された。

糖尿病性舞蹈病は、高血糖に関連して生じる中枢神経合併症として重要であるが、症例は散発的である¹⁶⁾。今後、病態解明のため、さらなる症例の蓄積が

必要と思われる。

本論文の要旨は、第 46 回日本糖尿病学会九州地方会にて発表した。

文 献

- 1) 永井知代子(2004)糖尿病に伴う神経障害：診断と治療の進歩。舞踏運動とバリスム。日内会誌 93:1545-1550
- 2) 泉 雅之, 寺尾心一(2001)糖尿病における chorea-ballism. 神経内科 54:128-138
- 3) 大原慎司, 橋本隆男(2007)糖尿病性の hemichorea/hemiballism. 神経内科 67:117-125
- 4) Yahikozawa H, Hanyu N, Yamamoto K, Hashimoto T, Shimozone K, Nakagawa S, Yanagisawa N (1994) Hemiballism with striatal hyperintensity on T1-weighted MRI in diabetic patients: a unique syndrome. J Neurol Sci 124:208-214
- 5) Linazasoro G, Urtasun M, Poza JJ, Suárez JA, Marti Massó JF(1993)Generalized chorea induced by nonketotic hyperglycemia. Mov Disord 8:119-120
- 6) Ahlskog JE, Nishino H, Evidente VGH, Tulloch JW, Forbes GS, Caviness JN, Gwinn-Hardy KA (2001) Persistent chorea triggered by hyperglycemic crisis in diabetics. Mov Disord 16:890-898
- 7) Saleh MM, Zacks ES, Katz JS(2002)Delayed recovery of diabetic chorea following correction of hyperglycemia. J Neurol 249:1323-1324
- 8) Piccolo I, Sterzi R, Thiella G (1998) Chorea in hyperglycemia. Diabetes Care 21:1777
- 9) 西本啓介, 荻田典生, 松下達生, 杉尾斗志子, 千原和夫(1996)ケトン性高血糖に伴ったヘミバリスムスの 1 症例. 神経内科 44:83-87
- 10) Saiki M, Saiki S, Gondo Y, Murata K, Sakai K, Hirose G (2005)Ictal alteration of ^{99m}Tc ECD SPECT imaging in a patient with secondary paroxysmal kinesigenic dyskinesia caused by hyperglycemia. Rinsho Shinkeigaku 45:312-316
- 11) Branca D, Gervasio O, Le Piane E, Russo C, Aguglia U (2005)Chorea induced by non-ketotic hyperglycaemia: a case report. Neurol Sci 26:275-277
- 12) Oh SH, Lee KY, Im JH, Lee MS (2002)Chorea associated with non-ketotic hyperglycemia and hyperintensity basal ganglia lesion on T1-weighted brain MRI study: a meta-analysis of 53 cases including four present cases. J Neurol Sci 200:57-62
- 13) Guisado R, Arieff AI(1975)Neurologic manifestations of diabetic comas: correlation with biochemical alterations in the brain. Metabolism 24:665-679
- 14) Fujioka M, Taoka T, Matsuo Y, Hiramatsu K, Sakaki T (1999)Novel brain ischemic change on MRI: Delayed ischemic hyperintensity on T1-weighted images and selective neuronal death in the caudoputamen of rats after brief focal ischemia. Stroke 30:1043-1046
- 15) 高橋秀典, 大川慎吾(2006)低血糖により反復した両側性 ballism の 1 症例. 臨床神経 46:278-280
- 16) 前田憲吾(2008)高血糖に伴う不随意運動(Hemichorea-hemiballism). プラクティス 25:17-22

Short Report

Relationship between post-occlusive forearm skin reactive hyperaemia and vascular disease in patients with Type 2 diabetes—a novel index for detecting micro- and macrovascular dysfunction using laser Doppler flowmetry

R. Yamamoto-Suganuma and Y. Aso

Department of Internal Medicine, Koshigaya Hospital, Dokkyo, Medical University, Saitama, Japan

Accepted 7 October 2008

Abstract

Aims To investigate the relationship between the novel post-occlusive forearm skin reactive hyperaemia (PORH) index and macro- and microangiopathy by comparing it with traditional indices and a morphological analysis of skin blood flow after ischaemia.

Methods We studied 20 control subjects and 104 patients with Type 2 diabetes. Cutaneous blood flow (flux) in response to 5-min arterial occlusion in the forearm was measured using laser Doppler flowmetry. We defined the PORH index as the ratio of the area under the curve (AUC) 1 min after the release of the cuff relative to the AUC of a 1-min period before cuff inflation. The flux in response to arterial occlusion was divided morphologically into three patterns. Brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) was measured.

Results The PORH index was markedly lower in patients with diabetes than in control subjects. The PORH index correlated negatively with urinary albumin, peroneal motor nerve conduction velocity, and baPWV in the patients with diabetes. The PORH index, but not the morphological analysis, was an independent determinant of cardiovascular disease in patients with diabetes.

Conclusions The PORH index may be the most sensitive indicator of micro- and macrovascular disease of the various measures of PORH in patients with Type 2 diabetes.

Diabet. Med. 26, 83–88 (2009)

Keywords cardiovascular disease, laser Doppler flowmetry, macrovascular function, microvascular function, reactive hyperaemia

Abbreviations baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; CAD, coronary artery disease; CVD, cardiovascular disease; LDF, laser Doppler flowmetry; L-NMMA, L^G-monomethyl-L-arginine; MCV, motor nerve conduction velocity; MPF, maximal peak blood flow; NO, nitric oxide; PAD, peripheral artery vascular disease; PORH, post-occlusive skin reactive hyperaemia; SCV, sensory nerve conduction velocity; UAE, urinary albumin excretion

Introduction

Reactive hyperaemia is the sudden rise in skin and muscle blood flow after the release of an arterial occlusion [1,2]. The assessment of post-occlusive skin reactive hyperaemia (PORH) can be used as a sensitive indicator for both microvascular

and macrovascular dysfunction, using plethysmography or laser Doppler flowmetry (LDF) [3,4]. This non-invasive assessment may reflect microvascular endothelial function, which depends on nitric oxide (NO) production in endothelial cells. In general, the maximal peak blood flow (MPF) and the time to MPF after ischaemia are used as indices of microvascular endothelial function [5–8]. Several studies have reported that impairment of PORH is associated with a number of risk factors for cardiovascular disease (CVD) and with the presence of coronary artery disease (CAD) [6,8].

Correspondence to: Yoshimasa Aso, MD, Department of Internal Medicine, Koshigaya Hospital, Dokkyo Medical University, 2-1-50 Minami-Koshigaya, Koshigaya, Saitama 343-8555, Japan. E-mail: yaso@dokkyomed.ac.jp

© 2009 The Authors.

Journal compilation © 2009 Diabetes UK. *Diabetic Medicine*, 26, 83–88

83

Table 1 Characteristics and laboratory data in control subjects and patients with Type 2 diabetes

| | Control | Diabetes | P-value |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| N (female/male) | 20 (10/10) | 104 (41/63) | NS |
| Age (years) | 61.5 ± 6.8 | 60.5 ± 11.5 | 0.6975 |
| BMI (kg/m ²) | 22.9 ± 3.4 | 24.4 ± 4.7 | 0.1976 |
| HbA _{1c} (%) | 4.98 ± 0.45 | 9.67 ± 1.84 | <0.0001 |
| LDF measurements | | | |
| Time to maximal peak flux (s) | 13.5 (11.5, 26.7) | 3.1 (0.6, 10.6) | 0.0002 |
| Maximal peak flux (PU) | 53.5 ± 28.8 | 50.0 ± 28.4 | 0.6129 |
| Post-AUC 1 min (U*s) | 1581 (883, 2874) | 599 (139, 961) | 0.0088 |
| Post-AUC 3 min (U*s) | 2388 (1437, 4131) | 1986 (1445, 3224) | 0.2386 |
| Post-AUC 5 min (U*s) | 3375 (2192, 6026) | 2894 (2240, 2894) | 0.4052 |
| PORH index | 17.4 ± 9.46 | 2.47 ± 1.47 | <0.0001 |
| Morphological pattern (N/NED/ED) | 18/0/2 | 29/22/53 | <0.0001 |
| Diabetic retinopathy (NDR/SDR/PDR) | — | 51/19/34 | |
| Treatment of diabetes (D/OGLA/Ins) | — | 8/73/23 | |
| Hypertension (n; %) | — | 43 (41.3) | |
| Statin use (n; %) | — | 28 (26.9) | |

Data are the mean ± SD or median and interquartile.

BMI, body mass index; HbA_{1c}, glycated haemoglobin; LDF, laser Doppler flowmetry; AUC, area under the curve; PORH, post-occlusive reactive hyperaemia; N, normal peak; NED, early non-dominant peak; ED, early dominant peak; NDR, no diabetic retinopathy; SDR, simple (background) diabetic retinopathy; PDR, proliferative diabetic retinopathy; D, diet alone; OGLA, oral glucose-lowering agents; Ins, insulin.

However, the PORH is complex and is associated with myogenic, neural and metabolic factors in addition to endothelial function [9]. Recently, Strain *et al.* [10] demonstrated that using LDF, three distinct patterns of skin blood flow in response to ischaemia are observed, and that a rapid peak flow after ischaemia is associated with higher levels of albuminuria and cardiovascular risk.

The release of NO may not be involved in the early phase of reactive hyperaemia, but may contribute to the late phase of prolonged total hyperaemia [11,12]. Thus, we hypothesized that among all measures of PORH, the area under the curve (AUC) over the duration of prolonged hyperaemia would be associated more strongly with micro- and macrovascular disease than the traditionally used MPF or the time to MPF, or a morphological analysis.

To establish a more sensitive measure of PORH for detecting macro- and microangiopathy in patients with diabetes, we investigated the relationship between various measures of PORH including a new index and macro- and microangiopathy by measuring the changes in skin blood flow after arterial occlusion using LDF.

Subjects and methods

We studied 104 patients with Type 2 diabetes (41 female and 63 male). The patients with diabetes were referred to the diabetes out-patient clinic at the Dokkyo Medical University Hospital and admitted to improve glycaemic control.

Microalbuminuria was defined as urinary albumin ranging from 30 to 299 mg/24 h if it was present in at least two of the three consecutive samples. The creatinine clearance (Ccr) was calculated using the same 24-h urine collection.

CVD was defined as CAD, stroke and/or peripheral artery vascular disease (PAD). CAD was defined as a history of myocardial infarction, coronary artery bypass grafting or abnormal coronary angiography. Stroke was defined as a history of ischaemic stroke confirmed by cerebral computed tomography or nuclear magnetic resonance imaging. PAD was defined as a history of peripheral artery reconstruction or amputation of an ischaemic foot. Patients with active neuropathic foot ulceration were excluded. Twenty-two of the patients with diabetes had CVD (11 patients with CAD, 10 with stroke and one with PAD).

As a control group, 20 non-diabetic subjects (10 female and 10 male) were selected to be of similar age and sex as the diabetic group (Table 1). All subjects gave informed consent. The study was approved by the local Ethics Committee.

Measurement of post-occlusive forearm skin reactive hyperaemia

Subjects were asked to abstain from smoking and caffeine-containing drinks on the study day. All measurements were performed in a room maintained at a temperature of 22–24°C after at least 30 min of acclimatization, with the subject supine. Cutaneous blood flow (flux) was measured continuously by LDF (PF4; Perimed, Stockholm, Sweden) and data were stored on a laptop computer using the Perisoft program (Perimed). The laser Doppler flow probe was attached to the right forearm 10 cm proximal to the wrist. After the flux was recorded for at least 3 min and the measurements were completed, the brachial artery was occluded using a pressure cuff placed around the right upper arm that was inflated to 20 mmHg above systolic blood pressure, held for 5 min, and then deflated. The flux recording was then continued for at least 5 min. PORH measurements were expressed as follows: MPF (in perfusion units)

and the time to MPF (s). The post-AUC 1 min was defined as the AUC of the flux over a 1-min period beginning after cuff deflation. Furthermore, we defined the PORH index as the ratio of the post-AUC 1 min after the release of the cuff relative to the AUC of a 1-min period before cuff inflation (Fig. 1A). The day-to-day intrasubject coefficient of variation of the PORH index was 12.7% (3.53 ± 0.45) in one subject on 10 separate occasions.

According to Strain's definition [10], we divided the skin blood flow response to arterial occlusion into three patterns: normal peak, early non-dominant peak, and early dominant peak. Briefly, the time constant for the measurement of LDF was set to 0.1 s to detect an early peak clearly. The principal criteria were the presence of a transient peak in the first 2 s and whether this peak or a subsequent later peak was the tallest, as previously described [10]. In this study, we could also clearly observe three distinct patterns (Fig. 1B).

The brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) was measured in the supine position by an automatic device (from PWV/ABI; Colin Medical Technology, Komaki, Japan) [13]. Motor nerve conduction velocity (MCV) and sensory nerve conduction velocity (SCV) were measured bilaterally in the peroneal and sural nerves, respectively.

Statistical analysis

Data are presented as the mean \pm SD or the median and interquartile range unless otherwise indicated. Differences in the normally distributed data were assessed by a one-way analysis of variance (ANOVA), using the Newman-Keuls multiple comparison test. For data not normally distributed, differences between groups were analysed by the Kruskal-Wallis test with Dunn's multiple comparison tests. Correlation was determined by linear regression analysis or multivariate analysis. The significance of differences in prevalence between groups was analysed by χ^2 test. Logarithmic transformation of high-sensitivity C-reactive protein and urinary albumin excretion (UAE) was used to render the distribution normal for parametric tests. A *P*-value < 0.05 was accepted as indicating statistical significance. Power calculations suggested that our sample size provided an 80% chance of detecting a 40% difference in the PORH index at 5% levels of significance (GraphPad StatMate version 1; GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA).

Results

As shown in Table 1, HbA_{1c} was significantly higher in patients with diabetes than in control subjects (9.7 ± 1.8 vs. $5.0 \pm 0.5\%$, $P < 0.0001$). The time to MPF was significantly shorter in patients with diabetes than in control subjects ($P = 0.0002$; Table 1). However, we found no significant difference in the MPF between control subjects and patients with diabetes. The post-AUC 1 min was significantly smaller in patients with diabetes than in control subjects ($P = 0.0088$), whereas we found no significant differences in the post-AUC 3 min or 5 min between control subjects and patients with diabetes (Table 1). The PORH index was markedly lower in patients with diabetes than in control subjects ($P < 0.0001$). The

prevalence of an early dominant peak pattern was significantly higher in patients with diabetes than in control subjects (51% vs. 10%, $P < 0.0001$).

The PORH index was significantly lower even in patients with no diabetic retinopathy or nephropathy than in control subjects (3.1 ± 1.49 vs. 17.4 ± 9.46 , $P < 0.0001$).

Simple linear regression analysis showed positive correlations of the PORH index with the Ccr ($r = 0.200$, $P = 0.0419$) and peroneal MCV ($r = 0.307$, $P = 0.0054$), and negative correlations with the UAE ($r = -0.337$, $P = 0.0005$) and baPWV ($r = -0.380$, $P < 0.0001$) in patients with Type 2 diabetes. To determine the independent factors for the PORH index, we then performed a stepwise regression using forward selection and including UAE, peroneal MCV and baPWV. In this model, UAE (partial coefficient = -0.246 , $P = 0.030$) and baPWV (partial coefficient = -0.228 , $P = 0.045$) were independent determinants of the PORH index in patients with Type 2 diabetes.

We divided patients with diabetes into three groups based on the morphological patterns of skin blood flow in response to arterial occlusion. The UAE was comparable among the three groups [Group 1, 29.0 (9.5, 109); Group 2, 31.0 (11.5, 270); Group 3, 59.5 (18.5, 340) mg/24 h]. No significant difference in the prevalence of CVD was evident among the three groups (Group 1, 13.8%; Group 2, 31.0%; Group 3, 20.8%).

We next divided patients with diabetes into two groups according to the presence or absence of CVD. Patients with CVD were older and had longer duration of diabetes than those without CVD. The PORH index was significantly lower in the diabetic patients with CVD than in those without CVD [1.21 (0.98, 2.69) vs. 2.51 (1.33, 3.54), $P = 0.034$], whereas we found no significant difference in the peak flux or time to peak flux between patients with and without CVD.

To investigate whether the PORH index is an independent predictor for CVD, we performed stepwise regression analysis using forward selection and controlling for age, gender and UAE. We found that the PORH index was an independent determinant of CVD in patients with Type 2 diabetes (partial coefficient = -0.1335 , $P = 0.0484$). Both age and male gender also were independently associated with CVD (partial coefficient = 0.2426 , $P = 0.0041$; partial coefficient = 0.2135 , $P = 0.0089$, respectively).

Discussion

This study has shown that the PORH index, defined as the ratio of the post-AUC 1 min relative to the pre-AUC 1 min, was significantly lower in patients with diabetes than in control subjects. However, the MPF, as traditionally measured [6,8,14,15], was comparable between patients with diabetes and control subjects. In the morphological analysis of cutaneous blood flow, the prevalence of an early dominant peak pattern was significantly higher in patients with diabetes than in control subjects. This result is in agreement with Strain's original report [10]. We speculate that the PORH index and

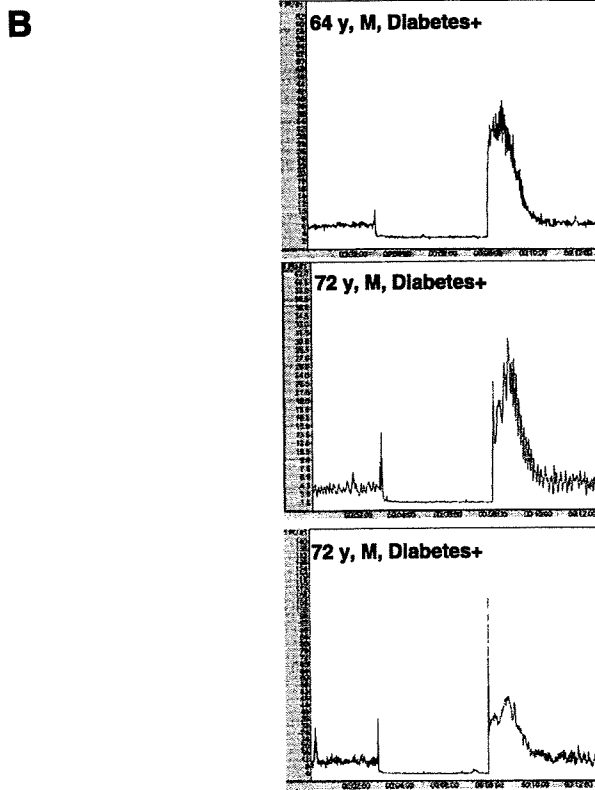
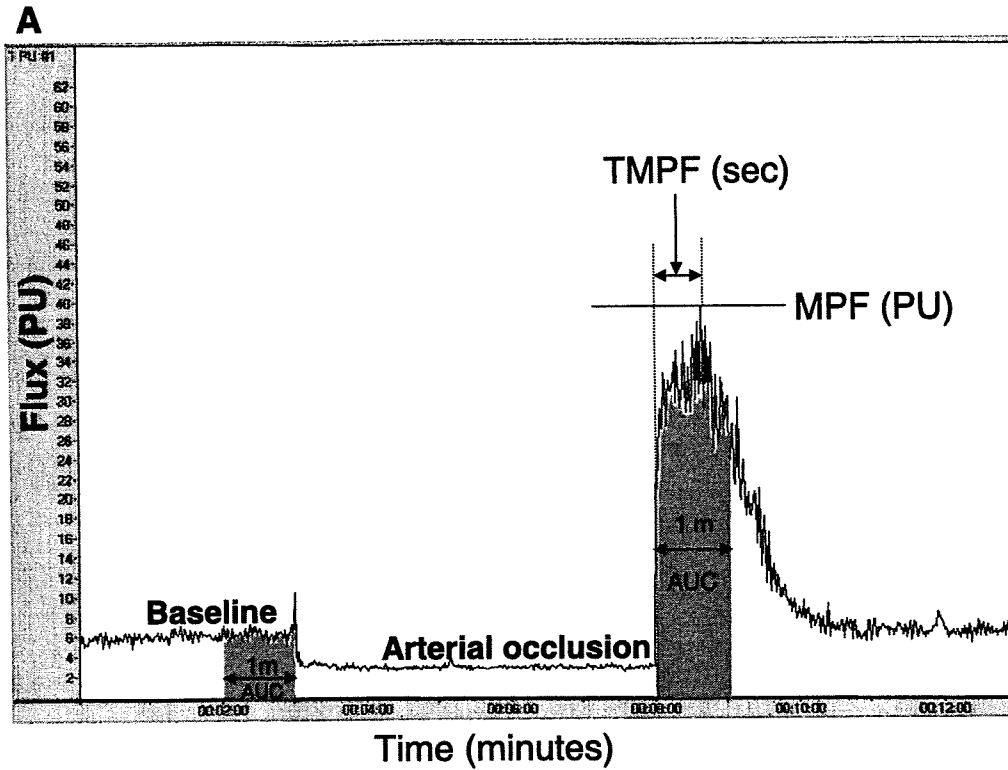


FIGURE 1 Representative results showing the reactive hyperaemic response to 5-min arterial occlusion in the forearm. (A) The post-occlusive reactive hyperaemia (PORH) index is the ratio of the post-area under the curve (AUC) 1 min relative to the pre-AUC 1 min. MPF, maximal peak flux; TMPF, time to MPF. (B) The three morphological patterns of peak response curve. Upper panel, normal peak; middle panel, early non-dominant peak; lower panel, early dominant peak.

the morphological analysis are more sensitive indicators for microvascular function compared with the MPF as traditionally measured. Furthermore, the PORH index was significantly lower even in patients with no diabetic retinopathy or nephropathy than in control subjects, suggesting that patients with Type 2 diabetes may have microvascular dysfunction without any clinical microangiopathy. Thus, the PORH index can be used as an early indicator of microangiopathy in patients with Type 2 diabetes.

The reactive hyperaemic response can be characterized by two distinct phases: a maximal, peak response that occurs within a few seconds after removal of the occlusion, and a more prolonged total hyperaemia period that is thought to represent the blood flow debt repayment [1,2]. MPF is mainly dependent on structural and metabolic factors such as adenosine and prostaglandins, and thus does not appear to be an index of endothelial function [3]. The MPF is not affected by L^G -monomethyl-L-arginine (L-NMMA), an inhibitor of NO synthase, suggesting that NO plays no role in the response of MPF [11,16]. On the other hand, the duration of the hyperaemic response is reduced with L-NMMA, suggesting that NO plays a modest role in maintaining prolonged total hyperaemia [11,12]. We then defined a new index, PORH index, as the ratio of the AUC 1 min after the release of the cuff relative to the AUC of a 1-min period before cuff inflation. Previous studies using venous plethysmography have also reported flow debt repayment as the ratio of the AUC between the release of occlusion and the duration of hyperaemia relative to the AUC between the start and end of the occlusion period in patients with end-stage renal disease [17]. Unlike these reports, our index could be calculated more simply.

In this study, the PORH index showed an independent and negative correlation with UAE in patients with diabetes. On the other hand, we found no significant differences in UAE among the three groups based on the morphological patterns of flux. No significant correlations between UAE and MPF or the time to MPF were found (data not shown). Furthermore, this study has shown a significant positive correlation between the PORH index and MCV or SCV, the most sensitive quantitative tests for diabetic neuropathy [18] in patients with diabetes. These results suggest that the PORH index is associated more strongly with diabetic microangiopathy than the other parameters, including MPF and the morphological analysis of flux.

This study has also shown that the PORH index correlated negatively and independently with baPWV in patients with diabetes. PWV is used as an index of arterial stiffness and is an independent predictor of CVD and all-cause mortality, especially in patients with diabetes and end-stage renal disease [19,20]. The relationship between the PORH index and baPWV suggests that cutaneous microvascular dysfunction may be associated with macroangiopathy as well as microangiopathy in patients with Type 2 diabetes. An excess of cardiovascular events and mortality occurs in patients with persistent microalbuminuria, and is particularly evident in macroalbuminuric patients with diabetes [21]. This relationship may link micro-

vascular dysfunction with macroangiopathy in patients with Type 2 diabetes.

This study has demonstrated that the PORH index was significantly lower in patients with CVD than in those without CVD. Because UAE is an independent determinant of the PORH index, we performed multiple logistic analysis. Finally, we found that the PORH index was an independent factor determining CVD in patients with diabetes. Thus, the PORH index can be used as a more sensitive indicator of CVD in patients with diabetes.

This study has some limitations. One limitation is the relatively small number of subjects in the subgroups such as CVD, so there is a risk of a Type II statistical error. Another limitation is a considerable overlap in the values of PORH index between patients with and without CVD (data not shown). There is concern about the sole use of this index as an indicator of CVD risk in diabetic individuals.

In conclusion, the PORH index may be the most sensitive indicator for micro- and macrovascular disease among the various measures of PORH in patients with Type 2 diabetes.

Competing interests

Nothing to declare.

Acknowledgements

The authors thank Professor T. Inukai at their department for reviewing this manuscript, Drs. K. Morita and K. Takebayashi for critical suggestions, and our colleagues for helping to carry out our work.

References

- Patterson G, Whelan RF. Reactive hyperaemia in the human forearm. *Clin Sci (Lond)* 1955; 14: 197–211.
- Joyner MJ, Dietz NM, Shepherd JT. From Belfast to Mayo and beyond: the use and future of plethysmography to study blood flow in human limbs. *J Appl Physiol* 2001; 91: 2431–2441.
- Joannides R, Bellien J, Thuillez C. Clinical methods for the evaluation of endothelial function—a focus on resistance arteries. *Fundam Clin Pharmacol* 2006; 20: 311–320.
- Cracowski JL, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 503–508.
- Carberry PA, Shepherd AM, Johnson JM. Resting and maximal forearm skin blood flows are reduced in hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 349–355.
- Vuilleumier P, Decosterd D, Maillard M, Burnier M, Hayoz D. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population. *J Hypertens* 2002; 20: 1753–1757.
- Vinik AI, Erbas T, Park TS, Stansberry KB, Scanelli JA, Pittenger GL. Dermal neurovascular dysfunction in Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1468–1475.
- Shamim-Uzzaman QA, Pfenninger D, Kehrer C, Chakrabarti A, Kacirotti N, Rubenfire M *et al*. Altered cutaneous microvascular responses to reactive hyperaemia in coronary artery disease:

- a comparative study with conduit vessel responses. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 267–273.
- 9 Koller A, Bagi Z. On the role of mechanosensitive mechanisms eliciting reactive hyperemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H2250–H2259.
 - 10 Strain WD, Chaturvedi N, Bulpitt CJ, Rajkumar C, Shore AC. Albumin excretion rate and cardiovascular risk: could the association be explained by early microvascular dysfunction? *Diabetes* 2005; 54: 1816–1822.
 - 11 Tagawa T, Imaizumi T, Endo T, Shiramoto M, Harasawa Y, Takeshita A. Role of nitric oxide in reactive hyperemia in human forearm vessels. *Circulation* 1994; 90: 2285–2290.
 - 12 Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol* 1996; 270: H1435–H1440.
 - 13 Yoshida N, Okumura K, Aso Y. High serum pentosidine concentrations are associated with increased arterial stiffness and thickness in patients with Type 2 diabetes. *Metabolism* 2005; 54: 345–350.
 - 14 Binggeli C, Spieker LE, Corti R, Sudano I, Stojanovic V, Hayoz D *et al*. Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients: a monitoring test of endothelial dysfunction for clinical practice? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 71–77.
 - 15 Hansell J, Henareh L, Agewall S, Norman M. Non-invasive assessment of endothelial function—relation between vasodilatory responses in skin microcirculation and brachial artery. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004; 24: 317–322.
 - 16 Joyner MJ, Dietz NM. Nitric oxide and vasodilation in human limbs. *J Appl Physiol* 1997; 83: 1785–1796.
 - 17 Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Safar ME, London GM. Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 57: 1091–1099.
 - 18 Claus D, Mustafa C, Vogel W, Herz M, Neundörfer B. Assessment of diabetic neuropathy: definition of norm and discrimination of abnormal nerve function. *Muscle Nerve* 1993; 16: 757–768.
 - 19 Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085–2200.
 - 20 Khoshdel AR, Thakkestian A, Carney SL, Artia J. Estimation of an age-specific reference interval for pulse wave velocity: a meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24: 1231–1237.
 - 21 Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS Group. Development and progression of nephropathy in Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225–232.

糖尿病性心血管自律神経障害の病態生理と対策

麻生 好正 *Yoshimasa Aso* (獨協医大越谷病院内分泌代謝・血液・神経内科教授)

● key words

心電図R-R間隔変動/無痛性心筋梗塞/パワースペクトル解析/
レーザードップラー血流計/起立性低血圧

はじめに

糖尿病性心血管自律神経障害は、慢性的な高血糖により生じた心臓あるいは血管を支配する自律神経線維の障害である¹⁾²⁾。臨床的には、心拍動および血圧の調節異常を惹起し、それぞれ安静時頻脈、起立性低血圧をきたす¹⁾²⁾。また、糖尿病性心血管自律神経障害を有する患者において、無痛性心筋梗塞あるいは致死性不整脈の発症リスクが高いことが知られており、患者の予後は不良である³⁾⁴⁾。そのため、糖尿病性心血管自律神経障害の早期診断が大変重要になる。これまで、心血管自律神経障害は糖尿病後期の合併症と考えられてきたが、実際は早期から発症していることが明らかになってきた³⁾⁵⁾。早期診断、早期介入により糖尿病患者の予後の改善につながる可能性がある。

本稿では、糖尿病性心血管自律神経障害の中でも心拍変動異常と起立性低血圧の病態生理、検査法および対策を中心に述べてみたい。また、レーザードップラー血流計を用いた末梢性交感神経障害あるいは心拍変動パワースペクトル解析による心血管自律神経障害の検討に関する筆者らの結果についても紹介したい。

I. 心血管自律神経障害の臨床症状とその病態生理

1 安静時頻脈

糖尿病患者にみられる迷走神経障害による心拍変動の異常であり、早期自律神経障害の1つである。安静時において1分間に90～100回の頻脈を呈するが、ときには、130回程度に達する場合もある⁶⁾。心血管自律神経障害の初期で、迷走神経障害のみ存在している時期において最も頻脈になり、その後、交感神経障害が加わると頻脈は消失し、心拍数は固定する⁶⁾。さらに進行し、運動、ストレスあるいは睡眠時においても心拍数に変化がなく固定した場合、心自律神経のdenervation(脱神経)に至った可能性が示唆される⁶⁾。

2 運動不耐性

心血管自律神経障害を有する糖尿病患者では、運動能が低下する¹⁾。副交感・交感神経障害のため、運動に反応してみられるべき心拍数および心拍出量の増加がなく、運動時に筋肉への十分な血流が行き渡らず、運動能が制限される⁷⁾⁸⁾。したがって、心血管自律神経障害を有している可能性のある場合、運動療法を始める前に、患者の心機能を慎重に評価すべきと考えられる²⁾。

3 起立性低血圧

起立性低血圧は糖尿病性自律神経障害の中で交感神経障害を代表する疾患であり、糖尿病の後期に出現する進行した合併症

の1つである。臨床症状としては、起立直後のめまい、脱力、視力低下、眼前暗黒感が主であり、時には失神に至ることもある⁹⁾¹⁰⁾。健常者の場合、起立時、血液が下半身に貯留し、心臓への静脈環流量の減少の結果、心拍出量の減少および血圧の低下が生じる。そのシグナルは頸動脈洞・大動脈洞の圧受容体を刺激し、求心性に延髄へ情報が伝達され、遠心性に迷走神経と交感神経を介した反射が惹起される。結果的に、迷走神経の活性低下による心拍数および心拍出量の増加と末梢血管抵抗(収縮)の上昇により、起立時でも血圧は維持される⁹⁾。一方、糖尿病患者の場合、特に末梢血管運動を調節する交感神経障害、特に上腸間膜動脈を中心とする内臓動脈の血管運動能の異常を主な原因として、起立時に十分な末梢血管抵抗が亢進できず、起立性低血圧をきたすとされている⁹⁾。さらに、糖尿病患者では、起立時の血圧低下に対するノルエピネフリンの反応性が低下している可能性も示唆されている¹¹⁾。

4 無痛性心筋梗塞

糖尿病患者では無痛性心筋梗塞の発症率が、非糖尿病患者に比し、高いことが報告されているが¹⁾、一部に確定的といえない報告もある¹²⁾。つまり、無痛性心筋梗塞の原因として、糖尿病のみではなく、年齢、性差、心不全や脳梗塞の既往などの危険因子が報告されている¹²⁾。Vinikらの、メタ解析によると心血管自律神経障害を合併した糖尿病患者では、合併していない患者に比し、無痛性心筋梗塞の発症率が高いことが明らかになった(28% vs. 10%, $P < 0.001$)¹⁾。この結果からも、無痛性心筋梗塞と心血管自律神経障害との関連が強く示唆される。無痛性心筋梗塞の発症メカニズムについて、依然として明らかではないが、いくつかの仮説が立てられている。主なものとして、痛覚閾値の異常、痛みを誘発するほどではない軽度の虚血、心臓自律神経求心性線維障害などがあげられる¹³⁾¹⁴⁾。いずれにせよ、無痛発作のため、発症時に診断できず、タイムリーな心筋梗塞の治療時期を逸し、的確な治療を施せず、患者の予後の悪化につながる可能性が高い¹⁵⁾。

5 突然死・高死亡率

心血管自律神経障害を有する患者は、以前より死亡率が高いことが報告されている。とりわけ、Ewingらの報告では、自律神経障害を有する患者の3年生存率は47%ときわめて不良であり、衝撃的な結果であった³⁾。その後、Zieglerらの15の研究を対象としたメタ解析では(図1)、心血管自律神経障害を合併し

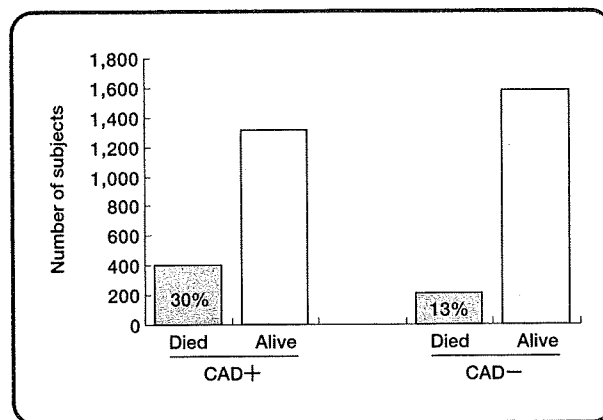


図1. 糖尿病性心血管自律神経障害(CAD)と死亡率の関係

(文献1より引用改変)

た糖尿病患者では、合併していない患者に比し、死亡率の相対危険度は2.14倍($P < 0.0001$)と高く、さらに2つ以上の自律神経機能検査で異常を認めた患者のみで解析した場合は、相対危険度は3.65倍に上昇する¹⁶⁾。心血管自律神経障害と高い死亡率との関連については、そのメカニズムは明らかではないが、1つの可能性としてQT延長の存在があげられる。心血管自律神経障害によりQTが延長し、重度の心室性不整脈あるいは心室細動を誘発し、突然死に至る可能性である²⁾。実際、Bazettの式により算出されたcorrected QT(QTc)を指標として、440ms以上でQT延長とを定義し、糖尿病患者の予後を観察した前向き大規模試験において、QT延長群では死亡率が約3倍高いことが証明された¹⁷⁾。

II. 心血管自律神経障害の進展と疫学

1988年、米国サンアントニオで開催された糖尿病性神経障害に関するカンファレンスにおいて、自律神経障害の病期は3つの段階に分類された¹⁸⁾。

- ①初期：深呼吸心拍反応異常
- ②中期：Valsalva反応異常
- ③後期：起立時血圧反応異常

したがって、自律神経障害の進展としては、副交感神経障害が先行し、続いて交感神経障害に至ると考えられる。起立性低血圧は交感神経障害の代表的な疾患であり、進行した自律神経

表. 心自律神経機能標準法とその基準値

| Test | Normal | Borderline | Abnormal | Sensitivity | Specificity |
|---------------------------------------|--------|-------------|----------|-------------|-------------|
| Valsalva maneuver | ≥ 1.21 | 1.11 ~ 1.20 | ≤ 1.10 | 0.98 | 0.91 |
| Lying to standing heart rate response | ≥ 1.04 | 1.01 ~ 1.03 | ≤ 1.00 | 0.93 | 0.93 |
| Heart rate response to deep breathing | ≥ 15 | 11 ~ 14 | ≤ 10 | 0.93 | 0.93 |

(文献 22 より引用改変)

障害とされる。しかしながら、糖尿病患者において、副交感神経障害と交感神経障害は、ほぼ並行して発症し、進行していると考えられる。

心自律神経障害は、糖尿病の合併症の中でも、比較的後期の合併症として認識されてきたが、近年の詳細な検討では、その発症率が予想以上に高いことが示されている³⁾⁵⁾。3,250名の1型糖尿病患者を対象としたEURODIAB IDDM研究では、24.0%の患者に心拍変動異常を認め、18.0%に起立性低血圧を認めたとしている¹⁹⁾。また、Zieglerらの多国間疫学研究では、心血管自律神経障害が1型糖尿病患者を対象とした場合、25.3%の患者に、2型糖尿病では34.3%の患者に認められたことが報告された²⁰⁾。しかしながら、自律神経機能を評価する検査法の違いによって診断の感度と特異度が影響されることもあり、疫学調査により、その罹患率の幅は大きく、一定の罹患率を得られているわけではない¹⁾。

Ⅲ. 心血管自律神経障害の検査法

心拍動は、洞結節の自動能および交感神経・迷走(副交感)神経により調節されているが、主には副交感神経に支配されている。健常者における洞調律の心電図R-R間隔には揺らぎ(変動)認められるが、この揺らぎは硫酸アトロピン投与により消失することから、迷走神経の活動を反映するとされている。1973年、WheelerとWatkinsらにより、自律神経障害を有する糖尿病患者においてR-R間隔の変動の低下が報告され²¹⁾、その後、糖尿病患者のR-R間隔変動を用いた研究が急速に発展した。

1985年、Ewingらは臨床的に有用な5つの心血管自律神経機能検査を提言した²²⁾。つまり、Valsalva maneuver, 深呼吸心拍反応, 起立時心拍反応, 起立時血圧反応, ハンドグリップ(握りしめ)血圧反応の5つであり、現在でも臨床の現場で自律神経機能検査として利用されている¹⁾²⁾。一方、わが国では100心拍R-R間隔変動係数(CV_{R-R})が心自律神経機能検査として汎用

されている²³⁾。

1 R-R間隔変動の検査法

1) 臨床的方法

臨床的検査法としては、信頼度、再現性、末梢神経機能との強い相関、確立した正常値がある、予後を判定できるなど条件を満たす必要がある。現時点で、30:15 ratio, E:I ratio, Valsalva maneuverの3つの自律神経機能検査が、その基準を満たしているとされている(表)²²⁾。

a) 30:15 ratio 起立後心拍変動

心電計を装着したまま、安静仰臥位から起立させ、R-R間隔変動を評価する。起立負荷により心拍数は急速に増加し、起立後約15拍目で最大心拍数となり、約30拍目から徐々に心拍数は低下する。最大R-R間隔(約30拍目)を最小R-R間隔(約15拍目)を除いた比を30:15 ratioとして、心自律神経機能の指標とする。

b) E:I比(Expiration:Inspiration ratio)深呼吸時心拍変動

心電計を装着したまま、安静仰臥位にて、1分間に6回の速度で深呼吸を繰り返し、R-R間隔変動を評価する。深呼吸では、深呼気時(expiration:E)に最大R-R間隔となり、深吸気時(inspiration:I)に最小R-R間隔となる。最大R-R間隔平均値を最小R-R間隔平均値で除した比をE:I ratioとして、心自律神経機能検査、特に副交感神経機能検査とする。より簡便な方法として、最大心拍数より最少心拍数を引いて、心拍数の差を求めるものもある。

c) Valsalva maneuver

Valsalva maneuverは、いきみ(strain)による頻脈時およびいきみ解除後の徐脈時のR-R間隔で比較する方法である。いきみにより、胸腔および腹腔内圧が上昇し、心臓への静脈環流は低下する。結果的に心拍出量が低下し、血圧も低下するため、圧受容体反射が生じ、交感神経活性の亢進と迷走神経活性は低下する。その後、いきみを解除すると、静脈環流が回復し、心拍出量が増加する。この時点では、依然、末梢血管は収縮している

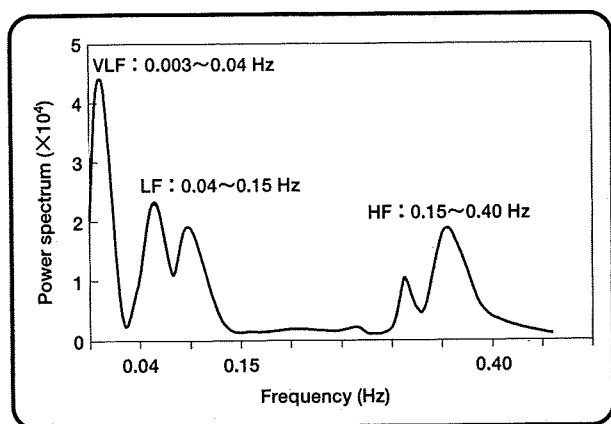


図 2. 心電図 R-R 間隔パワースペクトル解析
(文献 26 より引用改変)

ため、血圧は overshooting し、ただちに圧受容体反射により心拍数は低下する。したがって、Valsalva maneuver は、圧受容体および交感・副交感神経反射弓の複雑なバランスを評価している。

標準的な方法は、水銀血圧計などにマウスピースを接続し、40mmHg で 15 秒間のいきみを行う。この間、血圧と心電図を連続モニターする。いきみ解除後の最大 R-R 間隔をいきみ中の最少 R-R 間隔で除した比を Valsalva 比として、心自律神経機能検査としている。

2) 研究的方法

a) 心電図 R-R 間隔パワースペクトル解析

近年、高速フーリエ変換、自己回帰モデルなど数学的方法を用いて R-R 間隔変動を周波数別にパワー化し、交感・副交感神経活性を同時に定量化するパワースペクトル解析法が導入された²⁴⁾²⁵⁾。通常、256 拍の R-R 間隔をサンプリングし、高速フーリエ変換にて、低周波成分 (LF ; 0.04 ~ 0.15 Hz)、高周波成分 (HF ; 0.15 ~ 0.40 Hz) に分離し、面積として算出される (図 2)²⁶⁾。一般的には、LF は副交感神経下での交感神経活性を反映し、HF は純粋な副交感神経活性を反映する。また、LF/HF 比は、その瞬間における交感・迷走神経バランス (sympathovagal balance) の指標とされる²⁴⁾²⁶⁾。最近では、0.003 ~ 0.04 Hz の領域を超低周波成分 (VLF) として、パワーを算出し、より交感神経活性を強く反映する指標としている (図 2)²⁾²⁶⁾。また、LF の意義として、血圧変動時の圧受容体反射機能および心交感神経遠心路機能を総合的に反映することが報告されている²⁷⁾。しかしながら、

LF は、部分的に硫酸アトロピン投与でも消失することから²⁴⁾、単純に交感神経活性としての指標とするには慎重を要するものと考えられる。また、VLF についてはレニン・アンジオテンシン系との関連も示唆されるなどその意義についても今後より一層の検討が必要である²⁵⁾。

b) 24 時間 R-R 間隔変動パワースペクトル解析

Holter 心電計を用いて記録された 24 時間の R-R 間隔変動をパワースペクトル解析し、1 日の交感神経、副交感神経およびそのバランスを評価する方法である²⁾。健常者においては、日中は LF が優位であり、夜間には HF が優位になる。すなわち、LF/HF 比が昼から夜にかけて徐々に低下する²⁸⁾。一方、糖尿病患者では、LF、HF の両方のパワーそのものが低下し、健常者にみられる日内変動は消失する²⁸⁾。われわれも、起立性低血圧合併した糖尿病患者を対象に 24 時間 R-R 間隔変動パワースペクトル解析を検討した²⁹⁾。起立性低血圧を有する糖尿病患者において、24 時間、いずれの時間帯においても LF 値および LF/HF 比とも、非合併患者に比し有意に低下した (図 3 A)。一方、HF 値において、両者間に有意な差を認めなかったことから (図 3 B)、起立性低血圧患者は心自律神経、特に交感神経機能の明らかな低下が示された。

2 交感神経障害の検査法

1) 臨床的検査法

起立性低血圧：診断基準は、米国神経学会と自律神経学会合同報告を基準に起立後 3 分以内に収縮期血圧で 30mmHg 以上の低下あるいは拡張期血圧で 10mmHg 以上の低下となる³⁰⁾。また、収縮期血圧 20mmHg 以上の低下かつ自覚症状 (めまいなど) を伴う場合も陽性としている³⁰⁾。正確な検査のためには、Head-up tilt を用いて検査したほうがよいとされる³¹⁾。また、起立直後のめまい、脱力、視力低下、眼前暗黒感など自覚症状は低血糖症状として誤診しやすいので注意を要する。

2) 研究的方法

a) 心筋 MIBG シンチグラフィ

ノルエピネフリンアナログである MIBG が節後交感神経ニューロンに取り込まれる性質を利用した検査法である²⁾³¹⁾。核種を用いて、マッピングし、直接的に心交感神経機能を描出できる。心血管自律神経障害を有する糖尿病患者において、心筋での MIBG の取り込みの低下が報告されている³²⁾。また、無痛性心筋梗塞の糖尿病患者において、心筋の MIBG の取り込みの低

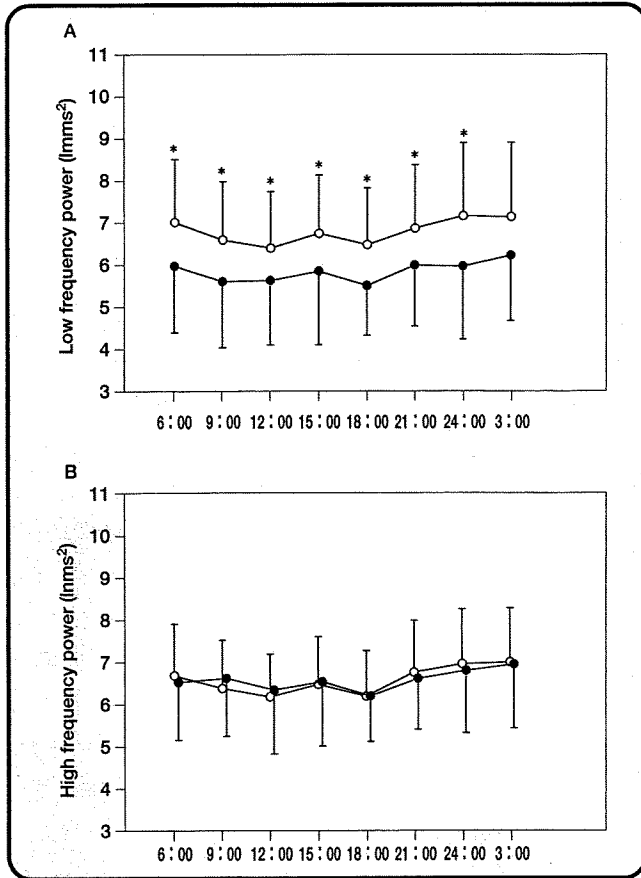


図3. 起立性低血圧(OH)を有する糖尿病患者の24時間R-R間隔パワースペクトル解析

A: Low frequency (LF), B: High frequency (HF)
●: OH, ○: No OH
* P < 0.05 vs. No OH

(文献29より引用)

下が明らかにされ、心交感神経障害との関連が報告されている³³⁾。しかしながら、費用面、方法の煩雑さなどの問題もあり、研究的な方法の域を脱していないのが現状である。

b) 神経血管運動能-Laser Doppler 血流計

細動脈などの末梢血管運動はアドレナリン作動性の交感神経のみで調節されており、副交感神経の影響はないとされる³⁴⁾。したがって、血管運動能を評価することは、純粋に末梢性交感神経機能を検査することになる。レーザードップラー血流計(LDF)を用いて、皮膚血流を測定した場合、LDFは主に動静脈吻合(AVシャント)血流を捉えているが、AVシャントには血管平滑筋が存在し、アドレナリン作動性交感神経により支配されている³⁵⁾。したがって、皮膚に種々に刺激を与え、LDFにて血流の変化を観察することで、交感神経機能が評価できる可能性

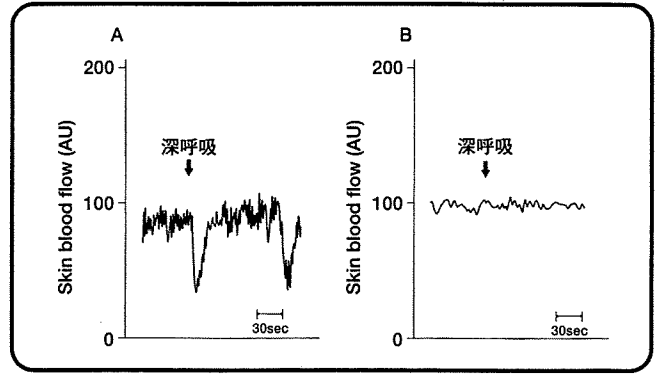


図4. Laser Doppler 計を用いた深呼吸後の第一趾皮膚血流量の変化

A: 健常者, B: 起立性低血圧を有する糖尿病患者

(文献37より引用)

がある。刺激としては、冷水負荷、いきみ、起立負荷、深呼吸などがある³⁶⁾。一方で、皮膚血流量は複雑なメカニズムにより調節されており、また内的、外的なさまざまな因子で大きく影響されるためか、他の検査に比し、結果の再現性がやや低く、主に研究的方法として利用されている。

われわれは、LDFを用いて深呼吸負荷後による第一趾の皮膚血流の変化について検討した³⁷⁾。健常者においては、深呼吸後2~3秒後にただちに血流量は減少し、基礎血流量に比し、約50%まで低下した(図4A)。この現象は、交感神経活性による血管収縮反応とされる。確かに、 α 遮断薬の投与にて深呼吸後の急速な皮膚血流減少が消失することが報告されている³⁸⁾。一方、起立性低血圧を合併した糖尿病患者においては、深呼吸後も全く血流量の変化はなく、血管収縮を認めなかった(図4B)。また、健常者に比し、血流の揺らぎも消失している。この結果より、下肢皮膚血管抵抗(収縮)の欠如が起立性低血圧の機序の一部に関与している可能性が示唆される。

IV. 心血管自律神経障害の治療法

心血管自律神経障害の危険因子としては、長期間の高血糖が最も強い危険因子であることは明白であるが、その他、高血圧、末梢性神経障害、糖尿病網膜症などもあげられる³⁹⁾。

1 厳格な血糖コントロール

近年、前向き介入臨床試験の結果から厳格な血糖コントロー

ルにより、糖尿病細小血管障害の予防および進展が抑制されることが明らかにされつつある。心血管自律神経障害に関しても、1型糖尿病を対象としたDCCTにおいて、血糖コントロール強化療法群ではR-R間隔変動異常が、通常療法群に比し、二次予防で有意に抑制された(7 vs. 14%, P = 0.0004)⁴⁰⁾。微量アルブミン尿を有する2型糖尿病を対象としたSteno 2試験においても、多因子強化療法群において、深呼吸時心拍変動と起立性低血圧で評価した自律神経障害の発症率が、多因子通常療法群に比し、有意に低下した(相対危険度0.37, P = 0.002)⁴¹⁾。糖尿病性心血管自律神経障害に危険因子として高血圧も重要であり、心血管自律神経障害の予防には、血糖のみならず血圧を含めた多因子の介入が必要である。

2 薬物療法

いくつかの薬剤による糖尿病性心血管自律神経障害への効果に関する研究が報告されているが、一定の結果が得られていない。たとえば、抗酸化薬である α リポ酸、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、Ca拮抗薬、 β 遮断薬などが心血管自律神経障害に治療薬として検討されている¹⁵⁾。

3 起立性低血圧の治療

治療法として、非薬物治療と薬物治療に大別される。非薬物治療としては、十分な水分補給、適切な塩分摂取および下肢の弾性ストッキングの常用などが勧められる¹²⁾¹⁵⁾。悪化因子として、利尿薬、三環系抗うつ薬、血管拡張薬、インスリン注射などの薬剤があげられ、その使用には注意を要する。

薬物治療はこれまで種々の薬剤が使用されてきたが、満足できる効果は得られていない。主なものとしては、 α 1刺激薬(ミドドリンなど)、鉍質コルチコイド(フルドロコルチゾン)がある¹⁰⁾。今後期待される新しい治療薬としては、ソマトスタチンアナログである酢酸オクトレオチド⁴²⁾、抗コリンエステラーゼであるピリドスチグミン⁴³⁾、SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)であるフルオキセチン⁴⁴⁾などが期待されている。

おわりに

糖尿病性心血管自律神経障害は、比較的Commonな合併症であることが明らかにされつつある。特に2型糖尿病患者の場合、



筆者プロフィール

麻生 好正

1987年 群馬大学医学部卒業
同 大学第1内科入局
1989年 獨協医科大学越谷病院一般内科学内助手
1997~1999年 米国カリフォルニア大学アーバイン校病理学教室留学
2000年 獨協医科大学越谷病院一般内科学内講師
2002年 同 大学越谷病院一般内科学内助教授
2003年 同 大学越谷病院内分泌代謝・血液・神経内科准教授
2008年 同 大学越谷病院内分泌代謝・血液・神経内科教授
現在に至る
主に、糖尿病慢性合併症の臨床的研究に従事している。

診断時にすでに合併している可能性もある。起立性低血圧を発症すると、患者のQOLは著しく損ねられる。また、糖尿病性心血管自律神経障害を有する患者において、無痛性心筋梗塞あるいは致死性不整脈の発症リスクが高いことが知られており、予後も不良である。したがって、種々の自律神経機能検査を駆使し、早期に診断することが肝要である。診断後は、ただちに虚血性心疾患をはじめ、心疾患の有無を精力的に検査し、患者の合併症の程度を把握する必要がある。治療的には、早期発見、早期治療が原則であり、厳格な血糖コントロールに加え、他の危険因子(血圧、喫煙、肥満)についても積極的に介入すべきである。

◎文献

1. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al : Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* **26** : 1553-1579, 2003
2. Vinik AI, Ziegler D : Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* **115** : 387-397, 2007
3. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF : The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* **49** : 95-108, 1980
4. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, et al : Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* **10** : 820-824, 1993
5. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, et al : Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* **7** : 447-453, 1984
6. Ewing DJ, Clarke BF : Diabetic autonomic neuropathy : present insights and future prospects. *Diabetes Care* **9** : 648-665, 1986
7. Kahn JK, Zola B, Juni JE, et al : Decreased exercise heart rate and blood pressure response in diabetic subjects with cardiac autonomic