

厚生労働科学研究費補助金

分担研究報告書

糖尿病性合併症の評価法・管理法の確立 ～糖尿病性神経障害とシェロング試験との関連～

研究分担者 出口尚寿 鹿児島大学病院 特例准教授
研究分担者 有村愛子 鹿児島大学・医学部 特任講師

研究要旨

糖尿病は日内および起立時の血圧変動異常を多く合併するといわれている。我々は、この血圧変動が糖尿病性多発神経障害(DPN)と関連するとの仮説を立て起立時血圧変動と糖尿病合併症の関係を、シェロング試験等により後ろ向きに検討した。シェロング試験における血圧異常は神経伝導検査による検査異常、網膜症、腎症の病期と有意な関連がみられた。

A. 研究目的

糖尿病性多発神経障害(DPN)における心血管自律神経障害の進行は、副交感神経活動の低下と相対的な交感神経活動の亢進をもたらし、さらに進行すると交感神経活動の低下をきたす。病期の進行により、無症状期(CVR-Rのみ低下)から、運動不耐期を経て、やがて起立性低血圧(眼前の暗黒感、めまい)をきたすといわれている。

血圧異常には、安静時高血圧や低血圧に加えて、起立動作による血圧変動(起立性高血圧(OHT)、起立性低血圧(OH))、日内血圧変動(dipper型, non-dipper型, riser型)がある。

2024年度我々は、DPNと日内血圧変動の関連性を検討し、DPNと腎症の進行例では、日内血圧変動に障害があることを報告した¹⁾。

2025年度は、シェロング試験の起立後10分間の血圧変動と、ホルター心電図、24時間自由行動下血圧測定(ABPM)、および糖尿病合併症、特にDPN病期、重症度との関連を検討した。新たにシェロング試験後の

血圧振幅もDPNの病期や各合併症の病期と関連することが明らかとなり、第40回日本糖尿病合併症学会で報告した。

より早期の神経障害を予測できる可能性を探索するため、心拍変動スペクトラム解析を併用したシェロング試験における血圧変動と神経障害について検討した。

B. 研究方法

シェロング試験および糖尿病合併症との関連について後ろ向きに検討した。

2013～2016年に鹿児島大学病院糖尿病・内分泌内科に入院した糖尿病患者を対象に、CVR-R、シェロング試験、神経伝導検査(NCS)を行った。シェロング試験は安静臥位15分後、起立直後、起立10分後までの1分毎の経過を立位として、3点を評価した。シェロング試験における血圧異常は血圧変動なし(ΔBP -)/OHT/OHに分類した。神経障害はNCSで2枝以上の神経で検査項目の異常ありをDPNありとして評価した。

統計解析にはExploratory ver. 14.4を使用した。連続変数は平均値±標準偏差(SD)

で示し、カテゴリカル変数は実数および割合 (%) で示した。連続変数の 2 群間の比較には t 検定を、3 群以上の比較には一元配置分散分析 (One-way ANOVA) を行った。カテゴリカル変数の比較にはカイ二乗 (χ^2) 検定を用いた。2 変数間の相関解析には Pearson の相関係数を用いた。すべての統計解析において、P 値 < 0.05 を有意と判断した。

(倫理面への配慮)

厚生労働省・文部科学省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および個人情報保護法に準拠している (鹿児島大学 疫 140013(26-162)倫-改 3)。

C. 研究結果

対象患者は、144 名(男性 83 名)。患者背景は、平均年齢 60.2 ± 13.1 歳、平均 HbA1c 9.7 ± 2.2 %、平均 BMI 26.3 ± 8.0 kg/m²、平均糖尿病罹病歴 12.8 ± 10.9 年であった。糖尿病合併症は網膜症 (NDR/SDR/ $\leq$ PPDR): 73/20/51 例(50.7/13.9/35.4%)、腎症 (1/2/ $\leq$ 3 期): 79/31/34 例(54.9/21.5/23.6%)に認めた。NCS による DPN あり: 88 例(61.1%)であった。

シェロング試験における Δ BP-をさらに DPN あり(+)なし(-)に分類し、DPN- Δ BP-、DPN+ Δ BP+、OHT、OH の 4 群に分類し、年齢・性を調整した結果、それぞれの症例数は 30/31/31/52 例となった。

患者背景において有意差がみられたのは、糖尿病罹病歴、HbA1c、高血圧の割合、臥位の収縮期・拡張期血圧であった。糖尿病罹病歴は DPN- Δ BP-と比較して、DPN+ Δ BP-が長く、HbA1c は DPN+ Δ BP-が最も

低値で、DPN+ Δ BP-および OH は高血圧の割合が多く、OH は臥位高血圧を認めた。

心拍変動スペクトラム解析において OH はすべての計測時間で HR が有意に高値であった。OH は臥位、起立時の CVRR が有意に低値であった。起立時と臥位の差をみた Δ HF は DPN- Δ BP-のみ低下し、他の 3 群は有意に増加していた。

次に、4 群と各合併症との関連について検討した。網膜症・腎症では 4 群間で有意差を認めた ($p < 0.0001$)。NCS の検査項目 (正中神経の CMAP, MCV, SNAP, SCV および脛骨神経の CMAP, MCV、腓腹神経の SNAP, SCV) は DPN- Δ BP-、DPN+ Δ BP+、OHT、OH の順に有意に低下していた。

D. 考察

本年度の分析により新たにシェロング試験後の血圧異常も DPN の病期や各合併症の病期と関連することが明らかとなった。

OH は交感神経障害として進行した神経障害として知られている。そして OHT は若年者においては糖尿病などの基礎疾患、また高齢者に多くみられることがすでに知られているが、年齢を補正した比較において、OHT の状況でも軽度の神経障害があることが判明した。 Δ BP-では、DPN の区別がつかないため、DPN 臨床病期分類や CVR-R、DPN チェックを用いて DPN の診断を行うことがすすめられる。

シェロング試験の血圧変動も神経障害を予測できるかどうかサンプル数の増加と多変量解析が必要である。

E. 結論

シェロング試験における OHT は早期の

神経障害と関連することが示唆された。

文献

1) Dai Yamagami, et al. J Diabetes Investig . 2025 Mar;16(3):463-474.

Relationship between the progression of diabetic polyneuropathy and impaired circadian blood pressure variability

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：準備中
2. 学会発表：第 40 回日本糖尿病学合併症学会 2025 年 11 月 14 日（金）ワークショップ 12「神経障害」シェロング試験における起立後 10 分間の血圧振幅は糖尿病合併症の重症度と相関する：単施設観察研究

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

