

V-1

特集 糖尿病神経障害の早期診断と薬物療法

V. 糖尿病神経障害の特殊な病型, 病態

糖尿病性自律神経障害

麻生好正

獨協医科大学 内科学(内分泌代謝)

糖尿病神経障害は糖尿病に特有な3大合併症のひとつであり、最も早期に発症し、最も頻度が高い。そのなかで糖尿病性自律神経障害は、慢性の高血糖により生じる全身の臓器を司る交感神経、副交感神経線維の障害により、多彩な兆候や症状を呈する。心血管系、消化器系、泌尿器・生殖器系、皮膚、瞳孔、副腎などの機能に異常をきたし、それぞれ、起立性低血圧・食事性低血圧、胃排出障害、膀胱・性機能障害、発汗異常、瞳孔異常、無自覚低血糖を呈する¹⁻³⁾。とくに心血管系自律神経障害は、無痛性心筋梗塞、致死性不整脈を惹起する死亡率の高い合併症であり、糖尿病患者の生命予後にも重大な影響を及ぼす^{4, 5)}。そのため、糖尿病性自律神経障害の早期診断、早期治療はきわめて重要となる。本稿では糖尿病性自律神経障害について、最新の知見を含めて診断、薬物療法について概説する。

糖尿病性自律神経障害の
自覚・他覚症状と診断法(表1)

1. 心血管系自律神経障害

① 安静時頻脈

心拍動は、洞結節の自動能および交感神経・迷走(副交感)神経の両者により調節されているが、主には迷走神経に支配されている。神経長依存性の病態生理により最も長い自律神経である迷走神経の障害が先行し、相対的な交感神経優位から安静時頻脈を呈する。早期の心血管自律神経障害で、安静時で100拍/分以上の頻脈を診断の定義とする。初期に迷走神経障害のみ存在している際には130拍/分に達することがある。病期が進行し、交感神経障害も発症すると心拍数は正常上限で固定される^{4, 5)}。

② 心拍変動異常

1973年、Wheeler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間隔変動の著明な低下が報告され、

副交感神経(迷走神経)障害の兆候として注目された⁶⁾。以後、心電図による種々の心拍変動の評価法が開発された。以下に主な評価法を示す。

A. Ewing battery

世界的な標準法として知られており、Cardiovascular Autonomic Reflex Test (CART)とも称される。3つの刺激法によるR-R間隔変動の評価法で、① 深呼吸時心拍変動(E:I比)、② 起立後心拍変動(30:15比)、③ Valsalva maneuver、で構成される⁷⁾。

B. CV_{R-R}(Coefficient of variation of R-R interval)

R-R間隔変動の時間領域解析法(time-domain)として国内では最も汎用されている簡便法である。安静時および深呼吸時に、心電図を記録して、連続した100心拍のR-R間隔の平均値と標準偏差(SD)を算出して、変動係数(CV_{R-R}) = 標準偏差/平均値 × 100 (%)で求める。健常人でも加齢に伴い、CV_{R-R}は低下するが、安静時において2.0%未満であれば心自律神経障害の存在が考えられる⁸⁾。

表1 糖尿病性自律神経障害の自覚症状・他覚症状(兆候)

自律神経障害	兆候, 症状
心血管系	<ul style="list-style-type: none"> 安静時頻脈 運動不耐性 起立性低血圧 無痛性心筋梗塞 QT間隔延長 不整脈
消化管系	<ul style="list-style-type: none"> 食道運動異常 胃不全麻痺 下痢/便秘(交代性) 胆嚢無力症(下痢, 腹痛) 肛門括約筋不全(便失禁)
泌尿器・生殖器系	<ul style="list-style-type: none"> 神経因性膀胱(膀胱無力症) 勃起障害 逆行性射精 女性における性交不全(膣分泌低下)
発汗系	<ul style="list-style-type: none"> 無汗症(四肢末端) 下肢皮膚乾燥(とくに両踵部) 発汗過多(顔面, 体幹など) 食後(味覚性)発汗過多
代謝系	<ul style="list-style-type: none"> 無自覚性低血糖 低血糖関連自律神経不全
瞳孔	<ul style="list-style-type: none"> 対光反射の低下
末梢血管運動機能	<ul style="list-style-type: none"> 動静脈吻合開大(Warm foot)
腎交感神経	<ul style="list-style-type: none"> 貧血(代償性エリスロポエチン反応低下)

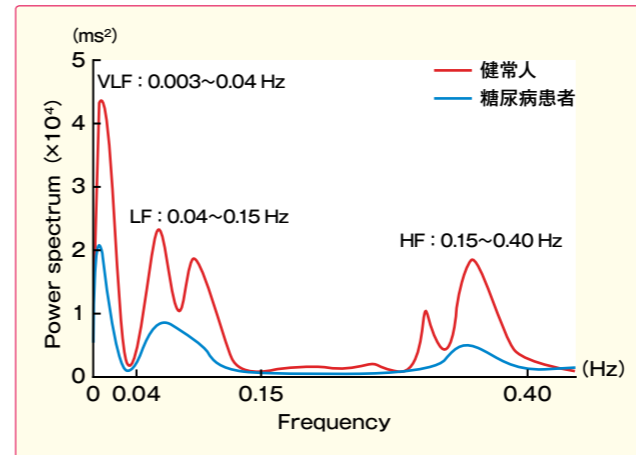


図1 R-R間隔変動パワースペクトル解析(文献9)

LF (low frequency): 交感神経と副交感神経活性
HF (high frequency): 純粋な副交感神経活性
LF/HF: 交感・副交感神経バランス
VLF (very low frequency): 不明

C. パワースペクトル解析(PSA)

R-R間隔変動の周波数解析法(frequency domain)であり、交感神経、副交感神経活性を同時に定量化することができる⁹⁾。PSAにより低周波成分(LF: 0.04 ~ 0.15 Hz)、高周波部分(HF: 0.15 ~ 0.40 Hz)に分離し、面積として算出する。LFは副交感神経下での交感神経活性を、HFは純粋な副交感神経活性を反映する(図1)。またLF/HF比はその瞬間における交感・迷走神経バランスの指標とされている。自律神経障害を有する糖尿病患者では、

LF, HFともに低下する⁹⁾。ホルター心電計を用いて記録された24時間のR-R間隔変動のパワースペクトル解析により、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こともできる。健常人においては、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⁵⁾。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、健常人にみられるLF/HF比の日内変動が消失する⁵⁾。

D. QT間隔延長

Corrected QT (QTc)を指標として、女性では460ミリ秒以上、男性では450ミリ秒以上でQT延長と定義される。QT間隔の延長は、Torsades de pointes型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がある。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、Bazettの式により算出されたQTc 440ミリ秒以上のQT延長群では、死亡率が非延長群に比べ、約3倍高いことが示されている¹⁰⁾。

③ 突然死

心血管自律神経障害を有する患者は突然死のリスクが高いことが報告されている。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¹¹⁾。Maserらの15の研究を対象としたメタ解析では、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べ、死亡率の相対危険度は2.14倍と高く、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では、相対危険度は3.65倍に上昇する¹²⁾。その要因として、無痛性心筋梗塞や致死性不整脈の存在が考えられる。

最近、Chowらにより、心血管疾患の既往を有するインスリン治療中の2型糖尿病患者において、夜間遷延性低血糖により重症の不整脈が引き起こされることが報告された¹³⁾。持続性ブドウ糖濃度測定(CGM)と24時間ホルター心電計を同時測定した検討により、とくに夜間において、遷延性の低血糖は、正常血糖に比べて、徐脈のリスクを8倍、心房性期外収縮では4倍、心室性期外収縮では3倍とそれぞれ高めた(表2)。また、夜間低血糖時にQT間