

原 著

## 糖尿病性神経障害における自律神経機能検査としての心拍変動指標

東京女子医科大学 糖尿病センター 第3内科学(主任:大森安恵教授)

スズキ キヨシヒコ  
鈴木 吉彦

(受付 平成3年11月19日)

Study on Sinus Rhythm Variational Indices as a Functional Test of  
Autonomic Dysfunction in Diabetic Neuropathy

Yoshihiko SUZUKI

Department of Medicine III (Director: Prof. Yasue OMORI), Diabetes Center,  
Tokyo Women's Medical College

There are various indices for quantifying the diminution of sinus rhythm variation to diagnose diabetic neuropathy. But the procedure for finding a better index contains several problems. To solve these problems, we intended to know the most correlated index to the degree of other diabetic neurological parameters.

The subjects were 56 diabetic patients in their 40s (IDDM 9 and NIDDM 47). Thirty types of indices which represent the diminution of sinus rhythm variation were recorded for each subject at rest and in deep breathing. And, we compared them with degree of neuropathy, such as orthostatic blood pressure fall and nerve conduction velocity. During its procedure, we added a original sinus rhythm index like hinge spread.

The best correlation with both the above 2 neurological parameters was found with hinge spread of RR intervals in deep breathing. Its coefficient of correlation was 0.41 to orthostatic blood pressure fall ( $p<0.01$ ), and was 0.50 to nerve conduction velocity ( $p<0.01$ ).

Therefore, it was concluded that, among these thirty indices, hinge spread of RR intervals in deep breathing could be regarded as the best index which correlates the degree of disorder by diabetic neuropathy.

## 序 文

糖尿病性神経障害を有する患者では、心拍変動幅が減少することが知られ<sup>1)</sup>、副交感、交感、および体性神経障害の関与が議論されている<sup>2)</sup>。従来この現象の定量的評価方法として多くの指標が提唱されてきたが、各報告者によってそれらの評価に差異を生じることも多く、どれが最も神経機能異常を反映するかの結論は得られていない<sup>3)</sup>。

この問題に対し本研究では、従来からある方法に独自に考案した非正規分布処理法を加え、計30種の心拍指標を作成し、それらと他の糖尿病性神経障害指標との相関係数の比較から、より優れた

心拍指標を検討しようと試みた。

## 対 象

東京都済生会中央病院に1986-1989年に教育入院した糖尿病患者56名を対象とした。加齢の影響を最小限とするため全員40歳代(40-49歳,  $45.2 \pm 2.8$ 歳;  $\text{mean} \pm \text{SD}$ )とした。男性37名、女性19名で、インスリン依存型糖尿病患者9名、インスリン非依存型糖尿病患者47名であった。糖尿病発見から検査時までの糖尿病罹病期間は1ヵ月-29年( $6.7 \pm 6.0$ 年)。糖尿病性網膜症を有する例は24名(単純性14名、前増殖性6名、増殖性4名)、持続性蛋白尿例は14名。入院時の平均空腹時血糖値は

162±59mg/dlであり、平均HbA<sub>1c</sub>は8.6±2.4%であった。治療は食事療法と運動療法のみが24名、経口血糖降下薬使用例が12名、インスリン療法例が20名であった。また過去に何らかの不整脈の既往をもつ患者、降圧剤服用者、および血清クレアチニン2.0mg/dl以上の腎障害を有する患者は除外した。

## 方法

### 1. 心拍データの測定方法

患者を約5分間安静臥位にさせた後、安静時心拍100拍を記録する。続いて深呼吸負荷による心拍100拍を記録。深呼吸は吸気より開始し5秒ごとに吸気と呼気を反復させた。心拍記録は四肢誘導電極を介して日本光電社製ミニポリグラフRM6100から出力された心電図アナログデータをカノーブス社製ADコンバーター(Analog-Pro30198412)を介し、不整脈を目視法で除きデジタル変換した。2個以上の不整脈を有した例は対象から除外した。得られたデジタル値を、NEC社製PC9801VM内で、RR間隔については有効桁数3桁(単位；

msec)で求め、心拍数についてはRR間隔の逆数から得られた値を有効桁数2桁(単位；拍/分)で求めた。

### 2. 心拍幅を表現する指標の作成方法

心拍幅を表現する指標の作成に当たっては、従来から報告されている変数化に従った指標群(A群)と、数学的な処理法の違いにより様々な組み合わせが考えられる指標群(B群)に分けて考えた(表1)。

A群の指標としては、最大心拍数と最小心拍数との比<sup>4)</sup>(HR Max/Min)、最大心拍数と最小心拍数との差<sup>1)</sup>(HR Max-Min)、連続データの平方の平均値<sup>2)</sup>(mean square successive difference; MSSD)などを選んだ。

B群の指標については、考えられるべき組合せを作る過程として、まず全体を「RR間隔指標か、心拍数指標なのか」で2分した。またこれを「正規分布として処理した指標か、非正規分布として処理した指標か」で2分した。そしてさらにこれから「分布幅を示す値」と、それを「分布の中心

表1 心拍指標を作成した骨子と、略称、および変数化の構造原理

		分類の骨子	略称	変数化の構造原理
A群		従来から知られていた変数化法を用いて作られた心拍変動減少を表す指標	HR Max/Min	心拍数の最大値と最小値の比
			HR Max-Min	心拍数の最大値と最小値の差
			HR MSSD	連続心拍数の平方の平均値 ( $1/n \sum (HR_i - HR_{i+1})^2$ )
B群	RR間隔指標	正規処理分布指標 標準偏差と、それに乗除演算を加えた2指標	RR SD	100拍のRR間隔の標準偏差
			RR SD÷Mean	(RR SD)÷(RR Mean)
			RR SD×Mean	(RR SD)×(RR Mean)
	非正規処理分布指標 ヒンジ散布度と、それに乗除演算を加えた2指標	RR HS	100拍のRR間隔のヒンジ散布度	
		RR HS÷Median	(RR HS)÷(RR Median)	
		RR HS×Median	(RR HS)×(RR Median)	
心拍数指標	正規処理分布指標 標準偏差と、それに乗除演算を加えた2指標	HR Mean	100拍の心拍数の標準偏差	
		HR SD÷Mean	(HR SD)÷(HR Mean)	
		HR SD×Mean	(HR SD)×(HR Mean)	
	非正規処理分布指標 ヒンジ散布度と、それに乗除演算を加えた2指標	HR HS	100拍の心拍数のヒンジ散布度	
		HR HS÷Median	(HR HS)÷(HR Median)	
		HR HS×Median	(HR HS)×(HR Median)	

注1：指標の頭の「RR」はRR間隔指標、「HR」は心拍数指標を意味する。

注2：この表では、安静時と深呼吸時とを分けていないため、A群は3個、B群では12個となっている

表2 分布幅を示す値、分布の中心を示す値、乗除演算処理した時の値、との関係

	分布幅を示す値	分布の中心を示す値	乗除演算処理した時の値
正規分布として処理した場合の指標	標準偏差 ★(SD)	平均値 (Mean)	標準偏差÷平均値 ★(SD÷Mean) 標準偏差×平均値 ★(SD×Mean)
非正規分布として処理した場合の指標	ヒンジ散布度 ★(HS)	中央値 (Median)	ヒンジ散布度÷中央値 ★(HS÷Median) ヒンジ散布度×中央値 ★(HS×Median)

注1：表中( )には、対応する略称を示した。

注2：表中に★印で示してある指標が、本研究内で用いられるもの。

注3：標準偏差÷平均値 (SD÷Mean) は、本邦で普及している変動係数 (CV; coefficient of variance) に相当する指標である

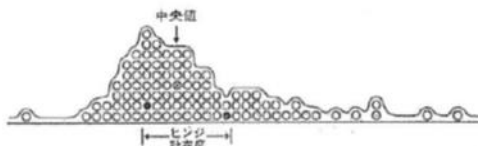


図1 非正規分布データに対する、ヒンジ散布度、中央値を説明する概念図

図中⊗印は中央値に相当するデータ、2個の●印間はヒンジ散布度に相当するデータ幅を示す。

を示す値]で乗除した2つの場合の値を求めた(表2)。

この場合、「分布幅を示す値」には標準偏差 (standard deviation; SD) とヒンジ散布度<sup>9)</sup> (hinge spread; HS) を、また「分布の中心を示す値」には平均値 (mean) と中央値 (median) を代表として選んだ。

なお非正規分布指標として選んだヒンジ散布度 (四分範囲 (interquartile range)) および中央値とは、統計的には図1の概念図にて示すものである。すなわち、データをその値により大小順に配置し、全体の大きい方から1/4の所にあるデータと、小さい方から1/4の所にあるデータとの差 (100個のデータであれば、75番目のデータ値と25番目のデータ値との差; 図中2個の●印の間隔) をヒンジ散布度とし定義した。なお本稿では小さい値から大きい値へと並べた場合の75拍目の値と25拍目の値との差とした。全体の中間点 (100個のデータ

であれば50番目のデータ値; 図中⊗印) を中央値とし、定義した。

### 3. 心拍指標以外の糖尿病性神経障害指標の測定方法

各患者には起立負荷時最高血圧降下度 (起立直後最高血圧-起立直前最高血圧; 単位 mmHg、以下、血圧降下度と略す) と、神経伝導速度 (単位: m/sec) を測定した。測定方法は、起立負荷は日本コーリン社製 BP203NP を用い約5分間の安静臥床後、自動的にただちに起立させ直前後の最高血圧差から降下度を求めた。また神経伝導速度は日本光電社製 MEN-3102 を用い右胫骨運動神経で測定した。

以上より求められた、血圧降下度や神経伝導速度と、各30種類の心拍指標との間の一次相関係数を求めた。

### 4. 統計

統計的手法としては、各心拍指標に対する対血圧降下度と、対神経伝導速度との関係より、ペアソン法の一次相関係数を求め有意差検定を行った。

## 結果

### 1. 心拍指標と血圧降下度との相関

#### 1) A群指標の相関傾向 (表3-(1))

上段に示すA群では、深呼吸負荷の有無にかかわらず相関係数は  $r=0.33$  以下と低く、弱い相関を示していた。

#### 2) 安静時と深呼吸時指標との比較 (表3-(1))

左欄に示す安静時指標と血圧降下度との相関では、危険率5%以下の有意相関を示した指標はない。これに対し右欄に示す深呼吸時指標との相関では、危険率5%以下の有意相関を示した指標は計11個と多い。

#### 3) 深呼吸時指標での、RR間隔指標と心拍数指標との比較 (図2-(1))

B群の深呼吸時指標について、図2-(1)にはRR間隔指標と対応する心拍数指標を、相関係数の棒グラフにて比較した。これよりRR間隔指標のほうが心拍数指標より相関係数が大きい傾向があることが認められた。

表3 30種類の心拍指標における相関係数の一覧

(1) 血圧低下度に対する相関係数								
		安静時指標			深呼吸時指標			
A	群	r-HR	Max/Min	.21	d-HR	Max/Min	.33*	
		r-HR	Max-Min	.15	d-HR	Max-Min	.24	
		r-HR	MSSD	-.04	d-HR	MSSD	.07	
B	RR	r-RR	SD	.17	d-RR	SD	.40**	
		r-RR	SD÷Mean	.13	d-RR	SD÷Mean	.37**	
		r-RR	SD×Mean	.18	d-RR	SD×Mean	.37**	
		r-RR	HS	.24	d-RR	HS	.41**	
		r-RR	HS÷Median	.25	d-RR	HS÷Median	.39**	
		r-RR	HS×Median	.20	d-RR	HS×Median	.36**	
	心拍数指標	r-HR	SD	.05	d-HR	SD	.26	
		r-HR	SD÷Mean	.13	d-HR	SD÷Mean	.35*	
		r-HR	SD×Mean	-.02	d-HR	SD×Mean	.37**	
		r-HR	HS	.21	d-HR	HS	.35*	
		r-HR	HS÷Median	.22	d-HR	HS÷Median	.37**	
		r-HR	HS×Median	.18	d-HR	HS×Median	.27	
		有意相関の合計			0個	有意相関の合計		11個
		(2) 神経伝導速度に対する相関係数						
		安静時指標			深呼吸時指標			
A	群	r-HR	Max/Min	-.01	d-HR	Max/Min	.20	
		r-HR	Max-Min	-.11	d-HR	Max-Min	.07	
		r-HR	MSSD	-.18	d-HR	MSSD	-.11	
B	RR	r-RR	SD	.11	d-RR	SD	.41**	
		r-RR	SD÷Mean	.02	d-RR	SD÷Mean	.30*	
		r-RR	SD×Mean	.14	d-RR	SD×Mean	.44**	
		r-RR	HS	.25	d-RR	HS	.50**	
		r-RR	HS÷Median	.24	d-RR	HS÷Median	.45**	
		r-RR	HS×Median	.24	d-RR	HS×Median	.49**	
	心拍数指標	r-HR	SD	-.11	d-HR	SD	.12	
		r-HR	SD÷Mean	.01	d-HR	SD÷Mean	.29*	
		r-HR	SD×Mean	-.21	d-HR	SD×Mean	-.06	
		r-HR	HS	.14	d-HR	HS	.34*	
		r-HR	HS÷Median	.20	d-HR	HS÷Median	.42**	
		r-HR	HS×Median	.05	d-HR	HS×Median	.20	
		有意相関の合計			0個	有意相関の合計		9個

注1：指標の頭の「r-」は安静時指標、「d-」は深呼吸時指標であることを意味する。

注2：「\*」は危険率5%以下の有意相関、「\*\*」は危険率1%以下の有意相関を意味する

## 2. 心拍指標と神経伝導速度との相関

## 1) A群指標の相関傾向(表3-(2))

上段に示すA群では、深呼吸負荷の有無にかかわらず相関係数は $r=0.20$ 以下と小さく、弱い相関を示していた。

## 2) 安静時と深呼吸時指標との比較(表3-(2))

左欄に示す安静時指標と神経伝導速度との相関

では、危険率5%以下の有意相関を認めた指標はない。これに対し右欄に示す深呼吸時指標との相関では、危険率5%以下の有意相関を示した指標は計9個と多い。

## 3) 深呼吸時指標での、RR間隔指標と心拍数指標との比較(図2-(2))

B群の深呼吸時指標について、図2-(2)には

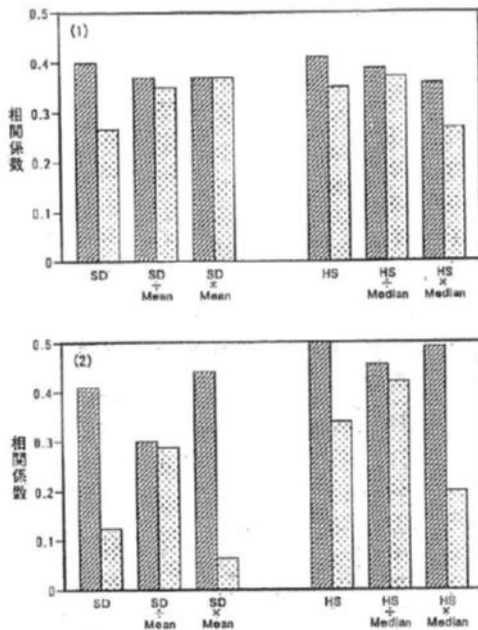


図2 深呼吸時の、RR 間隔指標と心拍数指標との相関係数の比較  
(1) 血圧降下度との相関の場合、(2) 神経伝導速度との相関の場合。■: RR 間隔指標、□: 心拍数指標。

表4 危険率1%以下の有意相関を示した指標だけを、相関係数絶対値の大きい順に並び代えた表

(1) 対血圧降下度での相関係数の大小順位

順位	係数	指標
1位	.41	d-RR HS
2位	.40	d-RR SD
3位	.39	d-RR HS÷Median
4位	.37	d-RR HS×Median
4位	.37	d-RR SD÷Mean
4位	.37	d-RR SD×Mean
4位	.37	d-RR HS×Mean
8位	.36	d-RR HS×Median

(2) 対神経伝導速度での相関係数の大小順位

順位	係数	指標
1位	.50	d-RR HS
2位	.49	d-RR HS×Median
3位	.45	d-RR HS÷Median
4位	.44	d-RR SD×Mean
5位	.42	d-RR HS÷Median
6位	.41	d-RR SD

RR 間隔指標と対応する心拍数指標を相関係数の棒グラフにて比較した。いずれの対応でも、RR 間隔指標のほうが心拍数指標より相関係数は大きかった。

### 3. 相関係数絶対値の大小比較 (表4)

指標間の比較を容易とするため表4には、対血圧降下度と対神経伝導速度との各々について、危険率1%以下で有意だった相関係数のみを選びだし、絶対値の大きい順に並べた。

その結果、対血圧降下度には $r=0.41$ 、対神経伝導速度には $r=0.50$ と、両者において最も強い相関を示したのは、深呼吸時 RR 間隔のヒンジ散布

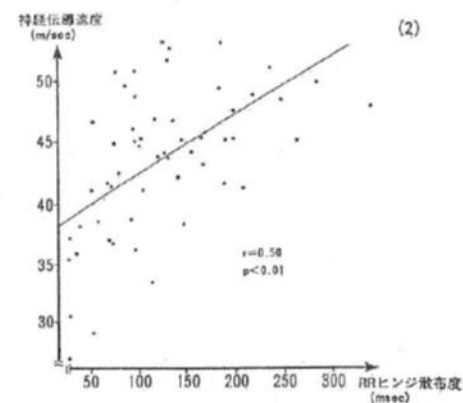
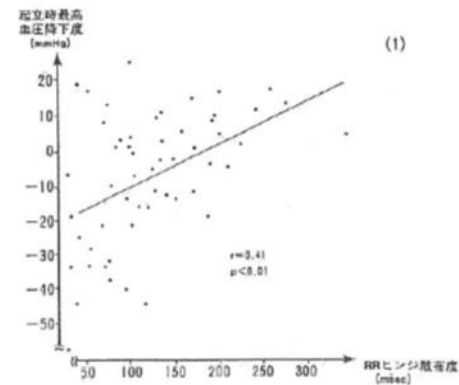


図3 (1) 血圧降下度と深呼吸時 RR 間隔のヒンジ散布度 (d-RR HS) との相関図  
血圧降下度は「起立後最高血圧-起立前最高血圧 (mmHg)」で表現した。  
(2) 神経伝導速度と深呼吸時 RR 間隔のヒンジ散布度 (d-RR HS) との相関図

度(d-RR HS)だった。なお、図3-(1)と図3-(2)にはこの指標(d-RR HS)に対する、対血圧降下度と対神経伝導速度との相関図を示す。RR間隔のヒンジ散布度が約150msec以下では、起立性に血圧が降下する例が多く、また、神経伝導速度45m/sec以下の例が多い。

### 考 察

現在まで、糖尿病性神経障害の診断に心拍変動幅減少を定量化する様々な指標が知られてきた。しかしどの指標が最も優れたものかについての統一の見解はない<sup>3)</sup>。

こうした評価が困難であった背景には、変数化作業に対する6つの基本的問題と、関連を評価する他神経指標の信頼性の問題があった。すなわち、(1)加齢の影響、(2)不整脈介入の影響、(3)測定は安静時がよいか、深呼吸時がよいか、(4)心拍数とRR間隔とのどちらを主とするか、(5)データを正規処理で扱うか、非正規処理で扱うか、(6)CV<sub>RR</sub>のように<sup>7)</sup>、心拍変動の分布幅に、中心を示す値を乗除演算することに意味があるか、(7)他神経障害指標に再現性のよい標準的基準がない、などの点である。

(1)の加齢の問題を解決するため対象者の年齢層を40歳代に限り、加齢による影響を10年以内にした。40歳代を選んだ理由は、心拍変動幅は40歳未満では加齢による減少速度が顕著で、50歳以上では絶対値として変動幅低下例が増え対象間の差異が減り比較が困難であるためである<sup>7)</sup>。

(2)の不整脈介入の問題については、データ採取後に目視法で不整脈を除去した。

(3)の深呼吸の有無、(4)のRR間隔と心拍数との表示の選択、(5)の正規分布処理すべきかどうか、(6)の乗除演算すべきかどうか、といった問題に関しては、本研究にて実際に対比し検討できるようにした。

(7)の標準的基準の問題については、まだ議論の多い所である。一般に体性神経障害指標としては神経伝導速度が代表と考えられているが、自律神経障害指標については、golden standardとするべきものがないとされている。すなわち、瞳孔機能、胃腸運動機能、発汗機能などは広く知られて

いるが再現性が悪く、かつ測定自体も難しい。このため本稿では、糖尿病の日常臨床で、最も簡便に測定でき評価しやすいという実用的観点から、起立時の血圧降下度を取りあげた。

対血圧降下度および対神経伝導速度の相関に共通して以下の3点が認められた。

A群の指標は深呼吸負荷の有無にかかわらず全体として相関係数が低く、神経障害に対する関連は弱い。これはこれらの指標が不整脈の影響を受けやすく、変動分布の全体的傾向を捉えていないためと考えた。

深呼吸時指標のほうが安静時指標より相関係数が大きい傾向にあり、神経障害に対する関連がより強い。これは心拍変動幅の減少が深呼吸負荷により、より強調されて現れる特徴を示している。

深呼吸時指標の中でも、RR間隔指標のほうが心拍数指標より相関係数が大きい傾向にあり、神経障害に対する関連がより強い。これはRR間隔の有効桁数が3桁、心拍数の有効桁数が2桁であることから、数学的に詳しい指標がより強い相関を表しうるためと考えた。

以上のような特徴を踏まえながら、次に、最も優れた指標を模索すべく、対血圧降下度および対神経伝導速度の両者における相関係数絶対値の大小(順位)を比較してみた。

その結果、一方では相関が強くても他方ではそれが弱いといった指標が多いのに対し、深呼吸時RR間隔ヒンジ散布度(d-RR HS)は、両者に対して最も大きな相関係数を有していた。これより、本研究で扱われた計30個の指標の内、糖尿病性神経障害に最も関連が強く、表現として優れている指標は、深呼吸時RR間隔のヒンジ散布度(d-RR HS)であることが示唆された。

この指標が優れた特徴をもつ理由としては、以下の3点が考えられる。すなわち、ヒンジ散布度を作る原理から考えて、①本来正規分布にはそわない偏りのある心拍データ分布<sup>9)</sup>に対し、その分布幅をより正しく反映している点<sup>6)</sup>、②不整脈のような棄却値に影響されにくい点<sup>10)</sup>、またさらに、前述した結果から示唆されたように、③相関をより反映しやすい深呼吸時の指標であり、かつRR

間隔の指標である点、などが挙げられる。

ただし本調査は40歳代の教育入院患者を対象としたため、神経障害の軽症例に偏った傾向がある。このため重度の神経障害を有する患者や透析患者および罹病年数が長い高齢者といった様々な状況の患者に対してはまだ検討の余地があり、こうした点の検証は今後の課題と考えた。

本稿の御校閲を賜りました東京女子医科大学糖尿病センター大森安恵教授、高橋良当先生、東京都済生会中央病院松岡健平先生に感謝の意を表します。

なお本調査は1991年度厚生省糖尿病調査研究事業、合併症研究班員の課題として行われたものである。

#### 文 献

- 1) Wheeler T, Watkins PJ: Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J* 4: 584-586, 1973
- 2) Kennedy WR, Navarro X, Sakuta N: Physiological and clinical correlates of cardiorespiratory reflexes in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 12: 399-407, 1989
- 3) Ewing DJ, Borsley DQ, Bellavere F et al: Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: Comparison of measures of RR interval variation. *Diabetologia* 21: 18-24, 1981
- 4) Bennet T, Fentem PH, Fitton D et al: Assessment of vagal control of the heart in diabetes. Measurement of R-R interval variation under different conditions. *Br Heart J* 39: 25-28, 1977
- 5) Gundersen HJG, Neubauer B: A long-term diabetic autonomic nervous abnormality. *Diabetologia* 13: 137-140, 1977
- 6) 渡部 洋, 鈴木規夫, 山田文康ほか: 文字値による分布の要約, 「探索的データ解析入門」, pp20-24, 朝倉書店, 東京 (1985)
- 7) 景山 茂, 清水光行, 笹生文雄: 糖尿病性自律神経障害の定量的分析に関する研究. *糖尿病* 22: 627-632, 1979
- 8) 藤本順子, 弘田明成, 畑美智子: 心電図 RR 間隔の変動を用いた自律神経機能検査の正常参考値および標準予測式. *糖尿病* 30: 167-173, 1987
- 9) 鈴木吉彦, 松岡健平: 糖尿病性神経障害—自律神経異常. *臨床脳波* 32: 23-28, 1990
- 10) 鈴木吉彦, 高橋良当, 大森安恵: RR 間隔定量化指標に対する不整脈介入の影響について, 「糖尿病性合併症 5」, メディカルジャーナル社, 東京 (in press)