

糖尿病網膜症と末梢神経障害の関連についての研究

周 正喜¹⁾, 高橋 広¹⁾, 永谷 建¹⁾, 濱田 恒一¹⁾, 秋谷 忍¹⁾
 今村 昌平²⁾, 大西 晃生²⁾, 森本 勲夫³⁾, 蜂須賀研二⁴⁾

¹⁾産業医科大学眼科学教室, ²⁾産業医科大学神経内科学教室,

³⁾産業医科大学第一内科学教室, ⁴⁾産業医科大学リハビリテーション医学教室

要 約

糖尿病網膜症と自律神経障害との関連を調べるため、体位変換試験、神経伝導速度計測、心拍変動測定を行った。対象は、糖尿病患者を網膜症により分類し、網膜症を認めない群 (A 群)、単純網膜症群 (B 群)、硝子体切除術を受けた増殖網膜症群 (C 群) の 3 群とし、それぞれ男性 8 例、女性 7 例の 15 例ずつ、計 45 例である。増殖網膜症群は平成 4 年 4 月～12 月まで 8 か月間に硝子体切除術目的で入院となった例である。体位変換試験で収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下した例は A 群で 0%、B 群で 7%、C 群で 53% となり、C 群は A、B 群と有意差 ($p < 0.001$) を示した。神経伝導速度は運動神経、知覚神経ともに、20% 以上遅延した例が A 群で 0%、B 群で

8%、C 群で 33% となり、C 群は A、B 群と有意差 ($p < 0.05$) を示した。心拍変動は R-R 間隔変動係数が低下している例が安静時、深呼吸時ともに、A 群で 11%、B 群で 7% であり、C 群では安静時で 44%、深呼吸時で 33% となり、B 群と C 群間で有意差 ($p < 0.05$) を示した。糖尿病増殖網膜症の症例には末梢神経障害、特に自律神経障害を伴うことが多く、末梢神経障害が網膜症悪化に影響している可能性があると思われた。(日眼会誌 98: 1126-1130, 1994)

キーワード：糖尿病網膜症、起立性低血圧、神経伝導速度、心拍変動係数、糖尿病性神経障害

A Study of the Relationship between Diabetic Neuropathy and Diabetic Retinopathy

Masaki Shu¹⁾, Hiroshi Takahashi¹⁾, Ken Nagaya¹⁾, Tsunekazu Hamada¹⁾
 Shinobu Akiya¹⁾, Syohei Imamura²⁾, Akio Ohnishi²⁾, Isao Morimoto³⁾
 and Kenji Hachisuka⁴⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, University of Occupational and Environmental Health, Japan

²⁾Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health, Japan

³⁾Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

⁴⁾Department of Rehabilitation Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

Abstract

To evaluate the relationship between diabetic neuropathy and retinopathy, we examined autonomic nervous function, postural hypotension, nerve conduction velocity and coefficient of variation of R-R intervals. Forty-five non-insulin dependent diabetic cases were classified as no diabetic retinopathy (group A), simple diabetic retinopathy (group B) and proliferative diabetic retinopathy (group C). These groups did not differ in age or gender. The rate of postural hypotension (depression of systolic blood pressure over 30 mmHg) was 0% in group A, 7% in group Bs and 53% in group C. Nerve conduction velocity in both motor and sensory nerve was delayed over 20% in 0% of group A, 8% of group B, and 33% of group C. In CV_{R-R} , 11%

of group A and 7% of group B were decreased, and 44% (during rest) and 33% (during deep breathing) of group C was decreased. Between groups A and B there was no statistical difference. But group C had statistically significant difference from other groups, particularly in postural hypotension. Peripheral neuropathy might be closely related to diabetic retinopathy. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 1126-1130, 1994)

Key words: Diabetic retinopathy, Postural hypotension, Conduction velocity, Coefficient of variation of R-R intervals, Diabetic neuropathy

別刷請求先：807 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1 産業医科大学眼科学教室 周 正喜
 (平成 5 年 10 月 25 日受付, 平成 6 年 7 月 7 日改訂受理)

Reprint requests to: Masaki Shu, M.D. Department of Ophthalmology, University of Occupational and Environmental Health, Japan. 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu-shi Fukuoka-ken 807, Japan
 (Received October 25, 1993 and accepted in revised form July 7, 1994)

I 緒 言

糖尿病網膜症の発症と進行に関与する因子について多くの研究がなされてきたが、糖尿病罹病期間と血糖コントロール状態が最も重要であるとされている^{1)~3)}。最近、神経障害の有無は糖尿病患者の予後を左右するものと注目されているが⁴⁾⁵⁾、我々は、糖尿病患者に自律神経検査の一つである体位変換試験を施行し、自律神経障害と糖尿病網膜症が密接に関連していると報告した⁶⁾。今回、糖尿病患者に体位変換試験を含め、神経伝導速度、心拍変動測定などの末梢神経検査を施行したので報告する。

II 対象および方法

対象は、インスリン非依存型糖尿病患者で、産業医科大学附属病院内科に糖尿病検査のために入院した網膜症を認めない群をA群、単純網膜症群(福田分類AI, II)をB群、硝子体手術目的で眼科に入院した増殖網膜症群をC群とし、それぞれ15例(男性8例、女性7例)計45例である。なお、これらの群の年齢は各々56.7±12.2歳、59.8±9.9歳、56.8±7.4歳であり、糖尿病罹病期間は各々6.8±5.4年、10.0±7.0年、16.2±7.2年であった。HbA_{1c}は各々9.3±2.7、8.8±1.6、8.5±1.5、入院時に高血圧の治療を受けているものは各々27%、40%、33%、入院時に蛋白尿が陽性であったものは各々13%、20%、40%であった。

増殖網膜症群は黄斑部剝離例や硝子体出血後3か月経過しても出血の消退しない例で、当科における硝子体手術の適応とされる症例であった。これら3群に対し体位変換試験、神経伝導速度計測、心拍変動測定を施行した。体位変換試験は45例全例で行い、チルトテーブルを用いた受動的体位変換試験で、10分間の臥位安静の後、受動的に体位を70°~90°の立位に変換し、この時の上腕血圧を1分毎にMEDEC社製血圧連続監視装置(Universal M-8000)で測定し、収縮期血圧が30 mmHg以上低下した場合を陽性とした。神経伝導速度計測はA群12例、B群13例、C群15例で行い、運動神経として腓骨神経、知覚神経として腓腹神経を選び、Medelec Ms 60を用い測定し、正常者と比較し伝導速度の遅延を10%未満、10~19%、20%以上と分類した⁷⁾。心拍変動測定は心電図R-R間隔変動係数を指標とし、A群中9例、B群中15例、C群中9例で行い、安静時および深呼吸時において測定、年代別の正常下限よりも低下しているものを異常とした⁸⁾。

体位変換試験にはt検定、神経伝導速度と心拍変動には χ^2 検定を用い、統計学的解析を加えた。

III 結 果

体位変換試験での収縮期血圧の低下は、A群で6.8±5.5 mmHg、B群で8.1±8.8 mmHg、C群で33.9±20.7

mmHgであった(図1)。また、図2のごとくA群やB群では20 mmHg以下の低下がほとんどであるのに比べ、C群では20 mmHg以下の低下は27%に過ぎず、30 mmHg以上低下した陽性例が53%となり、統計学的にも明らかな有意差があった(p<0.001)。

神経伝導速度が正常であったものは、A群では運動神経で84%、知覚神経で100%となり、B群では運動神経で69%、知覚神経で92%となり、A群とB群の間では有意差を認めなかった。それに対し、C群では正常であったものが運動神経で13%、知覚神経で47%であり、運動神経と感覚神経ともに20%以上遅延したものが33%となり、A、B群とは明らかな有意差を認めた(図3)(p<0.05)。

心電図R-R間隔変動係数は安静時、深呼吸時ともにA群、B群ともに正常が多数であるのに対し、C群では低下例が増加しているが(図4)、統計学的には安静時のみ有意となった(p<0.05)。

IV 考 按

糖尿病網膜症の発症や進展の危険因子として、従来から最も重要であるといわれている糖尿病罹病期間は、我々の症例でもA群とC群とにおいて1%以下、B群とC群とにおいて5%以下の危険率で有意差があり、血糖コントロール状態を示す入院時のHbA_{1c}では有意差

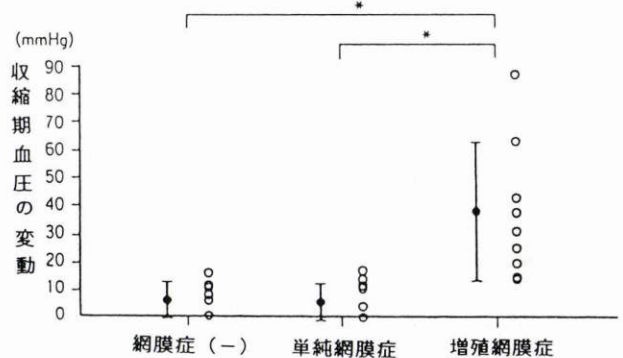


図1 起立性低血圧の結果(その1)。

網膜症を認めない群で6.8±5.5 mmHg、単純網膜症群で8.1±8.8 mmHg、増殖網膜症群で33.9±20.7 mmHgで統計学的に有意差を認めた。*: p<0.001。

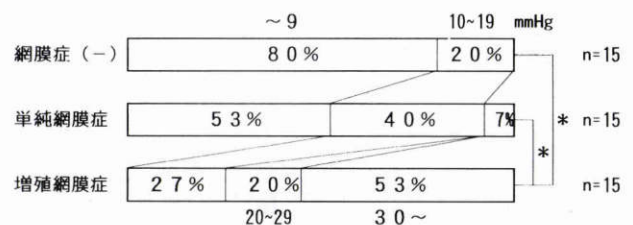


図2 起立性低血圧の結果(その2)。

増殖網膜症群は53%が陽性となり、他の2群とは有意差を示した。*: p<0.01

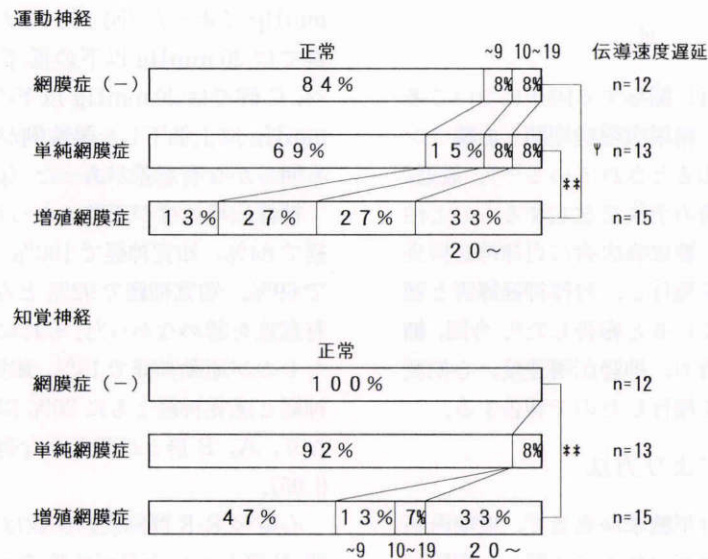


図3 神経伝導速度の結果。

増殖網膜症群は他の2群と比較し、明らかに運動神経、知覚神経ともに伝導速度が遅延していた。** : p < 0.05, Ψ : p < 0.01

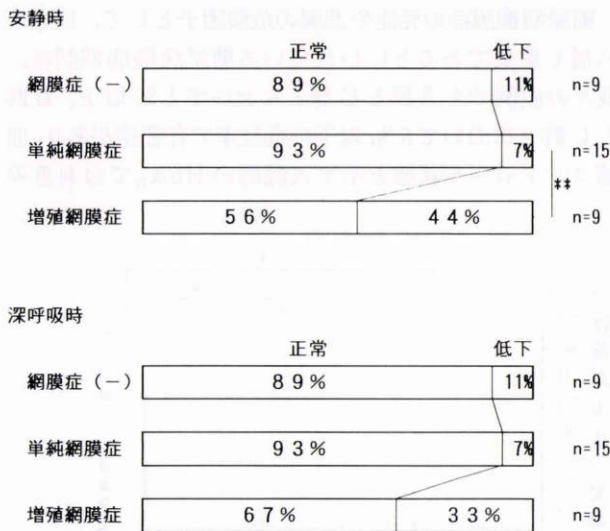


図4 心電図 R-R 間隔変動係数の結果。

増殖網膜症群では他の2群と比較し、変動係数が低下している例が多かった。** : p < 0.05

は認められなかったが、C群は手術目的で入院してきた症例で、入院前に通常より厳格にコントロールした症例であると考えられる。したがって、入院時の糖尿病治療法を検討するとインスリンの使用率は、A群では0%、B群では20%、C群では47%と有意差が認められた (p < 0.01)。このことは入院に至るまでの期間、糖尿病コントロールが不良であったことを示唆し、糖尿病のコントロール状態と網膜症の発症・増悪にはやはり相関性があると思われる。また、高血圧と糖尿病性腎症も網膜症との相関性について既に確認されている因子であるが^{1)~3)}、今回の症例では高血圧の有無には有意差を認めなかった。腎機能障害の1つの指標である蛋白尿を見る

と、入院時に陽性であったものはC群で陽性例が増加し、透析患者もC群のみに2例認められ、腎機能障害の有無は統計学的に有意であった (p < 0.05)。

今回は以上のごとき症例を対象として糖尿病性神経障害との関連を検討した。運動および知覚神経機能の検査として、神経伝導速度を自律神経機能の検査として心拍変動測定と体位変換試験を行った。心拍変動測定は、交感神経はほとんど関与せず迷走神経系を反映し⁹⁾、体位変換試験は、交感神経と副交感神経の両者が関与するが交感神経が主となる。正常者では起立すると静脈血が両下肢に移動し、大動脈弓、頸動脈洞の圧受容体を刺激し、交感神経を介して末梢血管の収縮、心拍数の増加、心筋収縮力の増加などにより血圧を保持し、この時の心拍数の増加は、副交感神経による initial reaction と交感神経による early steady-state とに分けられる。一方、糖尿病性神経障害のある患者では、これらの反射に異常があり血圧を保持することができず、起立性低血圧を併発するのであるが、今回行った受動的体位変換試験では下肢の筋肉によるポンプ作用が働かないため起立性低血圧が一層顕著となり、先に述べた副交感神経による initial reaction が起きないため、より交感神経機能を反映するものとなる。宇井ら⁹⁾は、糖尿病性自律神経障害は副交感神経、α-adrenergic system, β-adrenergic system の順に発生するとし、起立性低血圧を有する患者はすべて心電図 R-R 間隔変動係数が低下していたことを報告している。また、Clark¹⁰⁾は、網膜症を認めない群と増殖網膜症群での自律神経機能を検討し、交感神経には有意差はなく、副交感神経のみに有意差があったと報告している。しかし、今回の症例では変動係数が安静時または深呼吸時で低下したのみがA群で11%、B群で7%、C群で

44%であるのに対し、30 mmHg以上の収縮期血圧の低下を示した例はA群で0%、B群で7%、C群で53%と、C群では交感神経に異常を示した症例の方が多かった。このことが、網膜症と自律神経障害との関連を報告した他の研究と異なる点であるが、今回の症例の増殖網膜症群は硝子体切除術目的に入院した例であり、他の研究より末期の症例であるためと思われる。

糖尿病網膜症の発症機序は、従来から血管性因子と代謝性因子が述べられてきた。すなわち、糖化蛋白の増加により毛細血管壁の基底膜が肥厚し、同時に血液の凝固能亢進、粘弾性上昇、線溶能低下などが起こり血管が閉鎖するとする血管性因子説と、ポリオール代謝系の亢進によりソルビトールが異常に増加し、壁細胞やMüller細胞を変性させるとする代謝性因子説とである。糖尿病網膜症においては血管性因子のみを注目しがちであるが、網膜症をneurosensory disorderとして考える研究もあり¹¹⁾¹²⁾、網膜症の初期には網膜電図律動小波の潜時延長など代謝性因子が主体であるようである。そして、網膜症の進行は、これら2つの因子が密接にからみながら影響を与えるものと思われる。糖尿病性神経障害の発症機序も網膜症と同様に血管性因子と代謝性因子によるものと考えられており、網膜症と神経障害はなんの相互関係もなく、高血糖により独立して進行して行くという仮説も成り立つ。Krolewskiら¹³⁾は、インスリン依存性糖尿病の患者162名に対し綿密な研究を行い、この仮説を否定、インスリン依存性糖尿病において、自律神経障害は網膜症の進展因子であるという結果を得ている。そして、機序として網膜の血流の調節不全による網膜の虚血と、交感神経系の麻痺により網膜の血管径が無反応になったためであると推測している。本邦における糖尿病性神経障害と糖尿病網膜症の関連についての報告は少なく、高橋ら⁶⁾は網膜症と起立性低血圧との関連について報告し、その他、眼循環との関連についての報告がある。小川ら¹⁴⁾は起立性低血圧と眼底血圧を測定し、網膜循環の障害の可能性を示唆し、永谷ら¹⁵⁾は白内障手術後や硝子体手術後に高眼圧が生じ、起立時に視力低下を訴えた虚血性視神経症の症例を報告し、perfusion pressureの低下による視神経乳頭部の循環障害であると推測し、高橋ら¹⁶⁾は糖尿病性起立性低血圧を伴った血管新生緑内障の1例を報告し、同様の結果を記載している。今回の研究の結果でも、自律神経障害と網膜症とは何らかの関係があると思われるが、症例数も少なく、多変量解析などの統計学的解析が行われておらず、進展因子とはいいい切れない。しかし、自律神経障害、特に、後期の交感神経障害が網膜血管の血流調節不全および全身的な低血圧により網膜のperfusion pressureが低下し、虚血を来し網膜症を悪化させることは十分考えられると思われる。また、糖尿病による眼合併症は網膜症以外にも瞳孔異常、調節力低下、角膜知覚低下、眼球運動障害、視神経障害、

白内障などが知られているが、特に瞳孔異常においては交感神経系の優位な障害がその重要な機序と考えられており、網膜症の重症度との相関も報告されている¹²⁾。今回の研究では残念ながら瞳孔に関する実験が行われていないが、今後は対象を増やし、時間的にも経過を追って行きながら、交感神経障害による瞳孔異常との関連についても研究されれば、網膜症の進展と自律神経障害との関係がより明らかなものとなると思われる。

文 献

- 1) Pirart J: Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1972. *Diabetes Care* 1: 168-188, 1978.
- 2) 船津英陽, 山下英俊: 糖尿病網膜症の発症と進展に關与する因子. 1. 全身的因子. 堀 貞夫 (編) 眼科 Mook No. 46 糖尿病と眼科診療, 金原出版, 東京, 17-33, 1991.
- 3) 菊地方利: 血糖コントロールと合併症の発症・進展. 診断と治療 80: 1630-1637, 1992.
- 4) Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF: Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 92: 308-311, 1980.
- 5) Dobkin BH: Orthostatic hypotension as a risk factor for symptomatic occlusive cerebrovascular disease. *Neurology* 39: 30-34, 1989.
- 6) 高橋 広, 周 正喜, 永谷 建, 濱田恒一, 秋谷 忍: 糖尿病網膜症と自律神経障害一起立性低血圧との関連について. あたらしい眼科 10: 1565-1568, 1993.
- 7) 蜂須賀研二: 骨格筋疾患に関する検査法 臨床筋電図. 日本臨牀 48: 86-90, 1990.
- 8) 藤本順子, 弘田明成, 畑 美智子, 近藤まみ子, 島 健二: 心電図 R-R 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) 宇井政彦, 山田希子, 梨本いずみ, 津田晶子, 伊藤正毅, 柴田 昭: 糖尿病による心臓血管系の自律神経障害の段階的評価—特に起立性低血圧との関連について—. 基礎と臨床 1: 41-44, 1989.
- 10) Clark CV: Autonomic neuropathy in proliferative diabetic retinopathy. *Eye* 1: 496-499, 1987.
- 11) Bresnick GH: Diabetic retinopathy viewed as a neurosensory disorder. *Arch Ophthalmol* 104: 989-990, 1986.
- 12) 向野和雄, 難波龍人, 坂本則敏: 糖尿病とニューロパチー—特に眼球運動障害 (診断と治療). 堀 貞夫 (編) 眼科 Mook No. 46, 糖尿病と眼科診療. 金原出版, 東京, 213-222, 1991.
- 13) Krolewski AS, Barzilay J, Warram JH, Martin BC, Pfeifer M, Rand LI: Risk of early-onset proliferative retinopathy in IDDM is closely related to cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes* 41: 430-437, 1992.
- 14) 小川葉子, 鴨下 泉, 陳 志堂, 森 秀樹, 鈴木吉彦: 糖尿病性起立性低血圧と眼底血圧. *眼紀* 40: 641-645, 1989.

15) 永谷 建, 魚住博彦, 高橋 広, 秋谷 忍: 起立性低
 血圧を伴う透析患者において, 白内障術後高眼圧を
 契機として虚血性視神経症が生じた1例. 臨眼
 46: 686-687, 1992.

16) 高橋 広, 周 正喜, 永谷 建, 秋谷 忍, 蜂須賀研
 二: 糖尿病性起立性低血圧を伴った血管新生緑内障
 の1例. あたらしい眼科 10: 1025-1029, 1993.

Figure 1. Intraocular pressure and the degenerative
 changes of the optic nerve head in a patient
 with orthostatic hypotension, diabetes mellitus and HIV infection.
 (Fig. 1) (continued)

Figure 2. Intraocular pressure and the degenerative
 changes of the optic nerve head in a patient
 with orthostatic hypotension, diabetes mellitus and HIV infection.
 (Fig. 2) (continued)

Figure 3. Intraocular pressure and the degenerative
 changes of the optic nerve head in a patient
 with orthostatic hypotension, diabetes mellitus and HIV infection.
 (Fig. 3) (continued)

Figure 4. Intraocular pressure and the degenerative
 changes of the optic nerve head in a patient
 with orthostatic hypotension, diabetes mellitus and HIV infection.
 (Fig. 4) (continued)