

# 心拍数変動を用いた心臓血管系の 自律神経障害に関する研究

—糖尿病ならびに非糖尿病透析患者を中心として—

新潟大学医学部第一内科学教室（主任：柴田 昭教授）

宇井 政彦

Studies on Cardiovascular Autonomic Neuropathy by  
Measurement of Heart Rate Variations

Masahiko UI

*The First Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Akira SHIBATA)*

The cardiovascular autonomic neuropathy was studied by measurement of variation in R-R intervals of ECG at deep breathing, maximum increase in heart rate at standing, and presence/absence of orthostatic hypotension, in 79 diabetic patients and 30 non-diabetic hemodialysis patients.

The results were as follows:

- 1) The development of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes was divided into four stages: group A without autonomic neuropathy, group B with parasympathetic neuropathy, group C with parasympathetic and  $\alpha$ -adrenergic neuropathy, group D with parasympathetic and  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic neuropathy.
- 2) The non-diabetic hemodialysis patients had no parasympathetic neuropathy. Dialysis-induced hypotension probably reflected a sympathetic insufficiency, that is, an impairment of the vaso constriction response of the vascular wall.
- 3) The pathophysiology of diabetic patients with orthostatic hypotension resembled that of idiopathic orthostatic hypotension (IOH). On the other hand, the pathophysiology of non-diabetic patients with orthostatic hypotension after a dialysis (dialysis-induced hypotension group II, that is, group G) resembled that of patients with sympathotonic orthostatic hypotension (SOH).

---

Key words: cardiovascular autonomic neuropathy, heart rate variation, orthostatic hypotension.

心臓血管系自律神経障害, 心拍数変動, 起立性低血圧.

---

Reprint requests to: Masahiko UI,  
the First Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine,  
Asahimachidori 1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部第一内科学教室  
宇井 政彦

## 1. 結 言

圧受容体反射に関する心臓血管系の自律神経は、起立時の血圧調節に深く関与している<sup>1)</sup>。つまり起立時の血圧変動は、起立による下肢への血液貯留に対する総合的な心臓血管反射を反映しており、特に圧受容体反射による末梢血管収縮と頻脈が起立時の血圧調節に重要である<sup>1)</sup>。

心拍数変動を指標とした自律神経検査は簡便であり、非侵襲的、定量性のある検査として広く実施されている。今回、糖尿病患者と慢性腎不全にて透析療法を受けている患者を対象として、深呼吸時の心拍変動<sup>2)3)</sup>、起立時の最大心拍数増加数<sup>4)</sup>、および起立性低血圧の有無を調べ、心臓血管系の自律神経を検索し、いくつかの知見を得たので報告する。

## 2. 対象と方法

対象は79名の糖尿病患者と30名の非糖尿病透析患者である。糖尿病患者の中で、糖尿病性腎症による慢性腎不全にて透析療法を受けている者（以下糖尿病透析群と略す）は7名であった。上記30名の非糖尿病透析患者は、透析低血圧のない群（非低血圧群）9名と、透析低血圧のある群21名に分かれた。更に透析低血圧のある群を透析療法終了時において、起立性低血圧のない群（透析低血圧Ⅰ群）9名と、起立性低血圧のある群（透析低血圧Ⅱ群）12名に分けた。なお、透析低血圧のある群には、おおむね収縮期血圧が95mmHg以下の、常時低血圧者<sup>5)</sup>8名が含まれている。

これらの患者には中枢神経疾患（脳血管障害、Multiple Systemic Atrophy (MSA) 等）、心肺機能障害はなく、又、交感神経作動薬（ $\alpha$ -blocker,  $\beta$ -blocker,  $\alpha_2$ -stimulant 等）や抗コリン薬は服用していなかった。

心臓血管系の自律神経障害を評価するため3つの方法を用いた。

### ① 深呼吸時の心電図R-R間隔の変動<sup>2)3)</sup>。

安静仰臥位にて、1分間あたり6回の割合で深呼吸をさせて、R-R間隔の変動係数（以下CVと略す）を求めた。正常値は藤本らの報告<sup>6)</sup>によった。

### ② 起立後2分間における最大心拍数増加数<sup>4)</sup>。（以下 $\Delta$ HRmaxと略す）

起立前、仰臥位の心拍数を基準値とし、起立後2分以内における最大心拍数との差を求めた。 $\Delta$ HRmaxの正常下限は、20歳、40歳、60歳では、それぞれ、17、14、11（拍/分）<sup>4)</sup>とした。

### ③ 起立性低血圧の有無

起立後血圧を1分間おきに測定し、10分以内において、収縮期血圧の低下が糖尿病患者では30mmHg以上の場合を、又、非糖尿病患者では20mmHg以上の場合を、起立性低血圧があるとみなした。

なお、数値は平均値 $\pm$ 標準偏差で表し、統計学的検定にはStudent's-t testを用いた。（一部、母分散に差があったが、この際にはWelchの検定法を用いた。）

## 3. 結 果

### 糖尿病患者（透析療法を受けていない）

CV,  $\Delta$ HRmax, 起立性低血圧の3点より、心臓血管系の自律神経を検索したが、これらには次の関係が見出された。

- (1) 起立性低血圧を有するときは、すべてCVが低下していた。
- (2)  $\Delta$ HRmaxが低下しているときは、すべてCVが低下していた。
- (3)  $\Delta$ HRmaxが低下しているときは、すべて起立性低血圧があった。
- (4) CVが低下し、起立性低血圧があっても、 $\Delta$ HRmaxが低下していない群があった。

これらのことより、糖尿病における心臓血管系の自律神経障害を4段階に分類した。

- A: CV 正常, 起立性低血圧なし,  $\Delta$ HRmax 正常  
 B: CV 低下, 起立性低血圧なし,  $\Delta$ HRmax 正常  
 C: CV 低下, 起立性低血圧あり,  $\Delta$ HRmax 正常  
 D: CV 低下, 起立性低血圧あり,  $\Delta$ HRmax 低下

表1に各群の臨床像を示した。

A群は37名、B群は10名、C群は14名、D群は11名であった。

### ①血圧（安静仰臥位）

収縮期血圧は、A群114 $\pm$ 17、B群121 $\pm$ 16、C群135 $\pm$ 16、D群145 $\pm$ 26（mmHg）であった。A、C群間及びA、D群間では有意差がみられた（それぞれ $p < 0.001$ ）。又、B、C群間、及びB、D群間でも有意差がみられた（それぞれ $p < 0.05$ ）。拡張期血圧はA群69 $\pm$ 13、B群75 $\pm$ 8、C群82 $\pm$ 9、D群85 $\pm$ 15（mmHg）であった。A、C群間、及び、A、D群間では有意差がみられた（それぞれ $p < 0.01$ ）。

### ②深呼吸時 CV（図1）

A群、B群、C群、D群では、それぞれ6.73 $\pm$ 3.42、2.10 $\pm$ 0.91、1.84 $\pm$ 0.46、1.79 $\pm$ 0.67（%）であった。A群と、B群、C群、D群の間には、それぞれ有意差が

表 1

(Mean  $\pm$  SD)

	Age (yr)	Duration of diabetes (yr)	therapy (cases)	HbA <sub>1c</sub> (%)	Retino- pathy (cases)	Persist- ent protein- uria (cases)	CV (%)	$\Delta$ HRmax (beats/min)	臥位血圧 (mmHg)
④群 Diabetics without autonomic neuropathy n=37	38.6 $\pm$ 17.3	9.1 $\pm$ 6.9	D. 9 O. 5 I. 23	10.7 $\pm$ 1.7	Nil 18 SDR 12 PRE 2 PDR 5	4	6.73 $\pm$ 3.42	23.8 $\pm$ 8.4	114 $\pm$ 17 / 69 $\pm$ 13
⑤群 Diabetics with parasympathetic neuropathy n=10	46.0 $\pm$ 11.6	14.9 $\pm$ 5.4	O. 2 I. 8	10.4 $\pm$ 1.7	PRE 1 PDR 9	4	2.10 $\pm$ 0.91	16.4 $\pm$ 3.0	121 $\pm$ 16 / 75 $\pm$ 8
⑥群 Diabetics with $\alpha$ -adrenergic neuropathy n=14	44.5 $\pm$ 12.5	13.7 $\pm$ 5.1	D. 3 O. 5 I. 6	10.1 $\pm$ 3.7	SDR 2 PRE 3 PDR 9	8 (1)	1.84 $\pm$ 0.46	19.4 $\pm$ 7.4	135 $\pm$ 16 / 82 $\pm$ 9
⑦群 Diabetics with $\beta$ -adrenergic neuropathy n=11	41.9 $\pm$ 10.1	16.2 $\pm$ 4.7	O. 2 I. 9	10.5 $\pm$ 1.6	PRE 1 PDR 10	10 (5)	1.79 $\pm$ 0.67	8.2 $\pm$ 3.0	145 $\pm$ 26 / 85 $\pm$ 15

\*I. insulin treatment

O. oral agents

D. diet therapy

\*\*SDR. simple diabetic retinopathy ( ) 内は慢性腎不全の数

PRE. preproliferative diabetic retinopathy

PDR. proliferative diabetic retinopathy

みられた (それぞれ  $p < 0.001$ ). なお, 母分散に差があったので, Welch 検定法を用いた.

### ③ $\Delta$ HRmax (図 2)

A群, B群, C群, D群では, それぞれ, 23.8 $\pm$ 8.4, 16.4 $\pm$ 3.0, 19.4 $\pm$ 7.4, 8.2 $\pm$ 3.0 (拍/分) であった. A, B群間, 及びA, D群間では有意差がみられた (それぞれ  $p < 0.001$ ). なお, 母分散に差があったので Welch 検定法を用いた. B, D群間でも有意差がみられた ( $p < 0.001$ ). 更に, C, D群間でも有意差がみられた ( $p < 0.001$ ). C, D群間でも Welch 検定法を用いた.

### ④年令, 罹病期間

A群, B群, C群, D群では, 年齢はそれぞれ, 38.6 $\pm$ 17.3, 46.0 $\pm$ 11.6, 44.5 $\pm$ 12.5, 41.9 $\pm$ 10.1 (歳) であり, 各群間に有意差はみられなかった. 罹病期間は, それぞれ 9.1 $\pm$ 6.9, 14.9 $\pm$ 5.4, 13.7 $\pm$ 5.1, 16.2 $\pm$ 4.7 (年) であり, A群とB群, C群, D群の間には, それぞれ有意差がみられた (A, B群間  $p < 0.02$ , A, C群間  $p < 0.05$ , A, D群間  $p < 0.01$ ).

⑤C群のうち, 4例の起立前, 後10分の血中ノルエピネフリン (以下 NE と略す) 濃度を表 2 に示した. Cryer らの報告<sup>7)</sup> では, 正常人における起立負荷時の血中 NE 濃度は, 起立前 0.226 $\pm$ 14, 後10分 0.535 $\pm$ 35

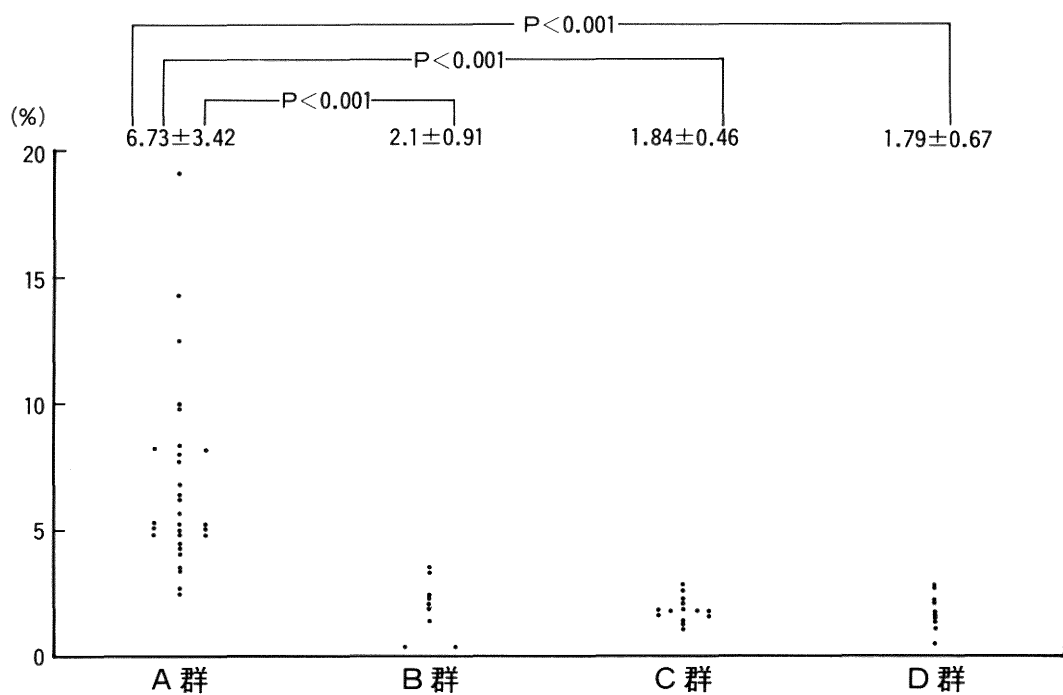


図 1 CV 値

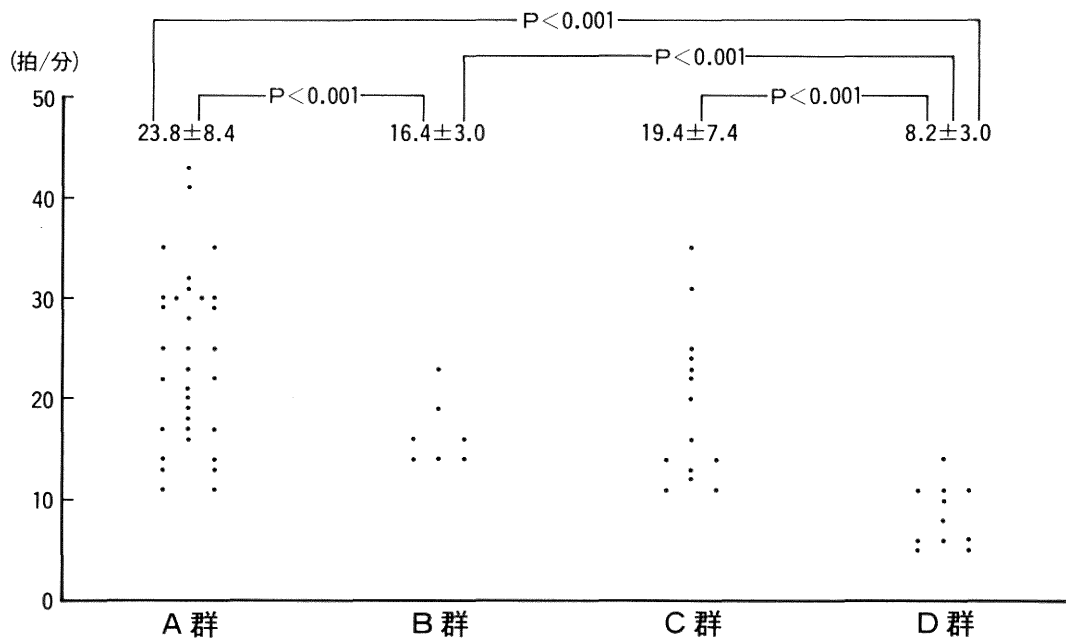


図 2  $\Delta$ HRmax

表 2

症 例	性	年 齢	起立前 NE (ng/ml)	起立後10分 NE (ng/ml)
1	女	24	0.08	0.16
2	女	27	0.11	0.22
3	男	57	0.01	0.15
4	男	58	0.11	0.22

(ng/ml) (被検者35名)であり、これと対比するとC群の4例の起立前、後10分の血中 NE 濃度及び起立負荷後の濃度増加は、それぞれ低下していた。

#### 透析療法患者 (糖尿病透析群を含む)

非低血圧群をE群、透析低血圧Ⅰ群をF群、透析低血圧Ⅱ群をG群、糖尿病透析群をH群と略す。

表 3 に各群の臨床像を示した。

#### ①血圧 (安静仰臥位)

E群、F群、G群では、透析前の収縮期血圧は、それぞれ  $139 \pm 18$ ,  $125 \pm 22$ ,  $108 \pm 27$  (mmHg) であり、E、G群間のみ有意差がみられた ( $p < 0.01$ )。透析前の拡張血圧は、それぞれ  $76 \pm 6$ ,  $66 \pm 5$ ,  $63 \pm 12$  (mmHg)

であり、E、G群間のみ有意差がみられた ( $p < 0.01$ )。透析後の収縮期血圧は、それぞれ  $137 \pm 24$ ,  $100 \pm 9$ ,  $78 \pm 22$  (mmHg) で、各群間にはそれぞれ有意差がみられた (E、F群間  $p < 0.01$ , F、G群間  $p < 0.01$ , E、G群間  $p < 0.001$ )。なお、この際E、F群間、及びF、G群間では Welch 検定法を用いた。透析後の拡張期血圧は、それぞれ  $78 \pm 12$ ,  $62 \pm 5$ ,  $52 \pm 12$  (mmHg) であり、各群間には、それぞれ有意差がみられた (E、F群間  $p < 0.01$ , F、G群間  $p < 0.05$ , E、G群間  $p < 0.001$ )。この際にも、E、F群間、及びF、G群間では、Welch 検定法を用いた。

一方、H群では透析前の収縮期血圧は  $159 \pm 29$  (mmHg) であり、拡張期血圧は  $69 \pm 6$  (mmHg) であった。又、透析後の収縮期血圧は  $130 \pm 37$  (mmHg) であり、拡張期血圧は  $61 \pm 8$  (mmHg) であった。

なお、透析前はE群、F群、G群では、全例、起立性低血圧はなかったが、これに対して、H群では7例中6例に起立性低血圧があった。透析後はE群、F群では起立性低血圧はなかったが、G群では全例に起立性低血圧があり、又、H群でも全例に起立性低血圧があった。

#### ②深呼吸時の CV (図 3) (図 4)

E群、F群、G群では、透析前はそれぞれ  $5.29 \pm 3.23$ ,

表 3

(Mean  $\pm$  SD)

	Age (yr)	Duration of dialysis (yr)	CV(%)		$\Delta$ HRmax (拍/分)		M(拍/分)		血圧(mmHg)		除水率 (%)
			透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後	
㊤群 非低血圧群 n = 9	$50 \pm 12$	$8.2 \pm 6.7$	$5.29 \pm 3.23$	$4.83 \pm 3.56$	$17 \pm 6$	$22 \pm 7$	$69 \pm 9$	$73 \pm 9$	$139 \pm 18$ $76 \pm 6$	$137 \pm 24$ $78 \pm 12$	$5.42 \pm 1.37$
㊦群 透析低血圧Ⅰ群 n = 9	$53 \pm 11$	$9.0 \pm 5.9$	$5.63 \pm 1.94$	$3.90 \pm 1.34$	$11 \pm 5$	$23 \pm 8$	$69 \pm 10$	$84 \pm 9$	$125 \pm 22$ $66 \pm 5$	$100 \pm 9$ $62 \pm 5$	$5.87 \pm 1.08$
㊧群 透析低血圧Ⅱ群 n = 12	$53 \pm 12$	$7.8 \pm 3.8$	$5.36 \pm 2.35$	$3.58 \pm 1.84$	$15 \pm 7$	$21 \pm 6$	$68 \pm 10$	$85 \pm 13$	$108 \pm 27$ $63 \pm 12$	$78 \pm 22$ $52 \pm 12$	$5.73 \pm 1.14$
㊨群 糖尿病透析群 n = 7	$59 \pm 8$	$2.6 \pm 2.0$ ( $19.0 \pm 3.2$ )	$1.47 \pm 0.74$	$1.64 \pm 0.65$	$7 \pm 4$	$9 \pm 5$	$77 \pm 12$	$79 \pm 13$	$159 \pm 27$ $69 \pm 6$	$130 \pm 37$ $61 \pm 8$	$5.19 \pm 1.77$

( ) 内は Duration of diabetes (yr)

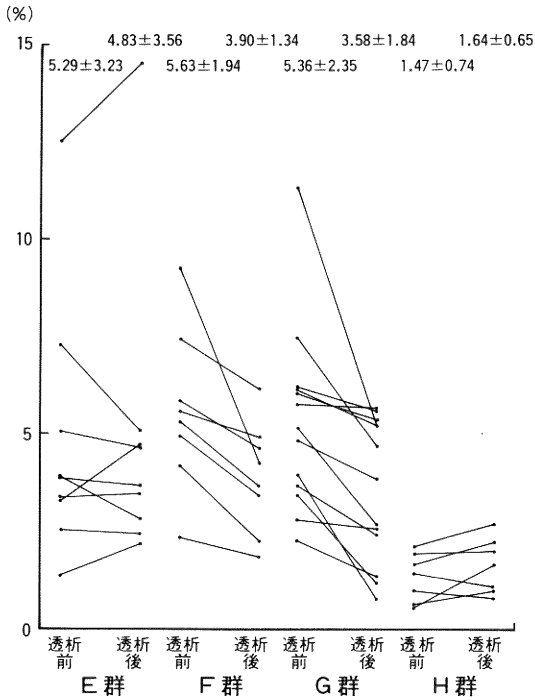


図 3 CV 値

5.63±1.94, 5.36±2.35 (%) であり、各群間に有意差はみられなかった。透析後はそれぞれ 4.83±3.56, 3.90±1.34, 3.58±1.84 (%) であり、同様に各群間に有意差はみられなかった。他方、透析前と後の CV の差はそれぞれ 0.02±1.12, 1.73±1.30, 1.72±1.57 (%) であり、E, F 群間及び、E, G 群間には、有意差がみられた (それぞれ  $p < 0.01$ )。

一方、H 群では透析前は 1.47±0.74 (%) であり、透析後は 1.64±0.65 (%) であった。H 群の、透析前、透析後の CV は、それぞれ他群に比して、有意に低下していた ( $p < 0.001$ )。H 群の透析前と透析後の CV の差は、-0.17±0.50 (%) であり、F 群、G 群に比して、有意に低下していた ( $p < 0.01$ )。

### ③△HRmax (図 5)

E 群、F 群、G 群では、透析前はそれぞれ 17±6, 11±5, 15±7 (拍/分) であり、各群間に有意差はみられなかった。透析後はそれぞれ 22±7, 23±8, 21±6 (拍/分) であり同様に、各群間に有意差はなかった。

一方、H 群では透析前は 7±4 (拍/分) であり、E 群、G 群に比して有意に低下していた ( $p < 0.02$ )。又、H 群では透析後は、9±5 (拍/分) であり、E 群、F

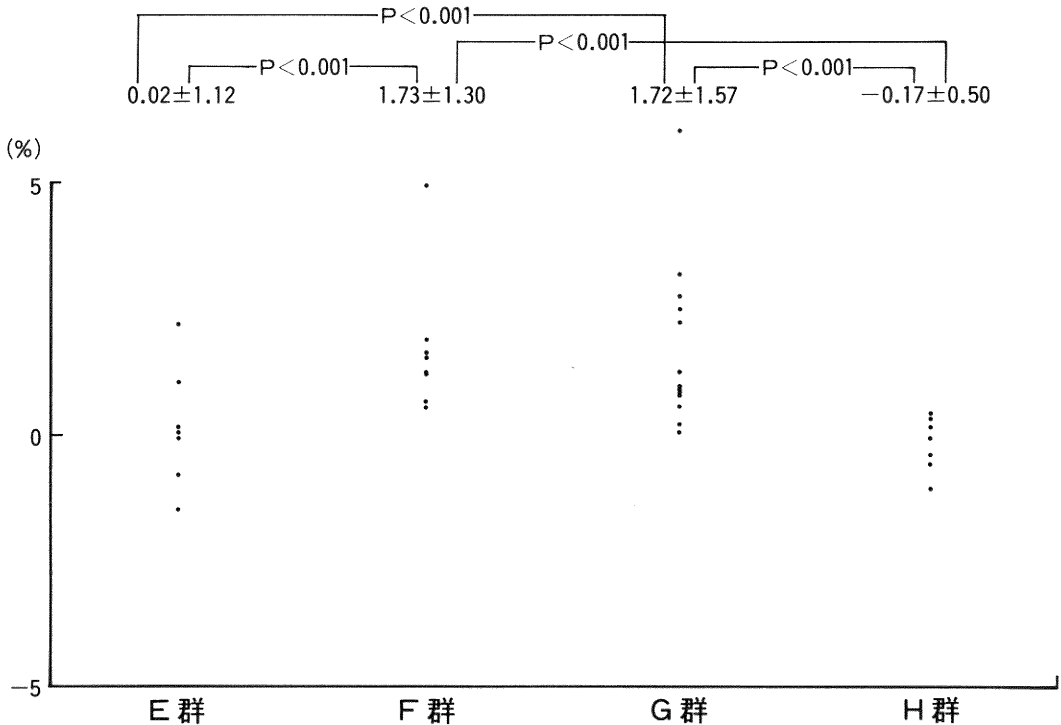


図 4 透析前の CV 値—透析後の CV 値

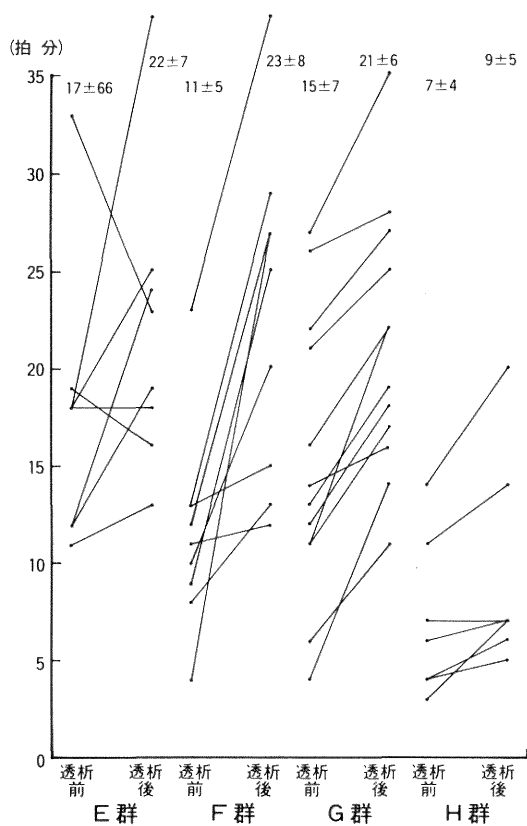
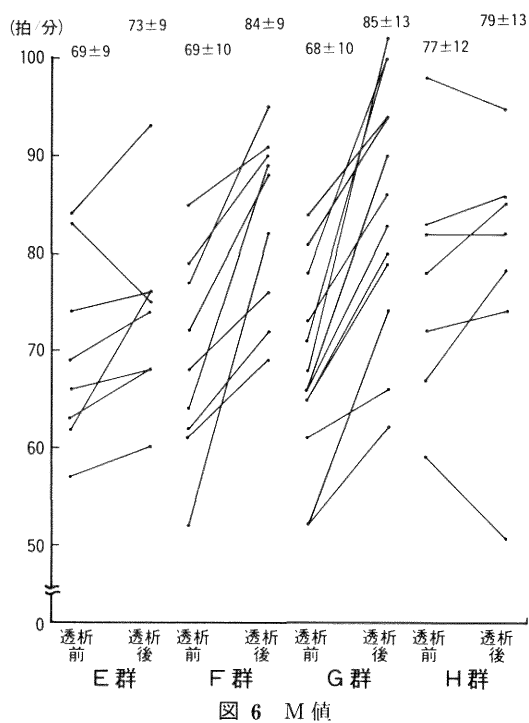
図 5  $\Delta$ HRmax

図 6 M 値

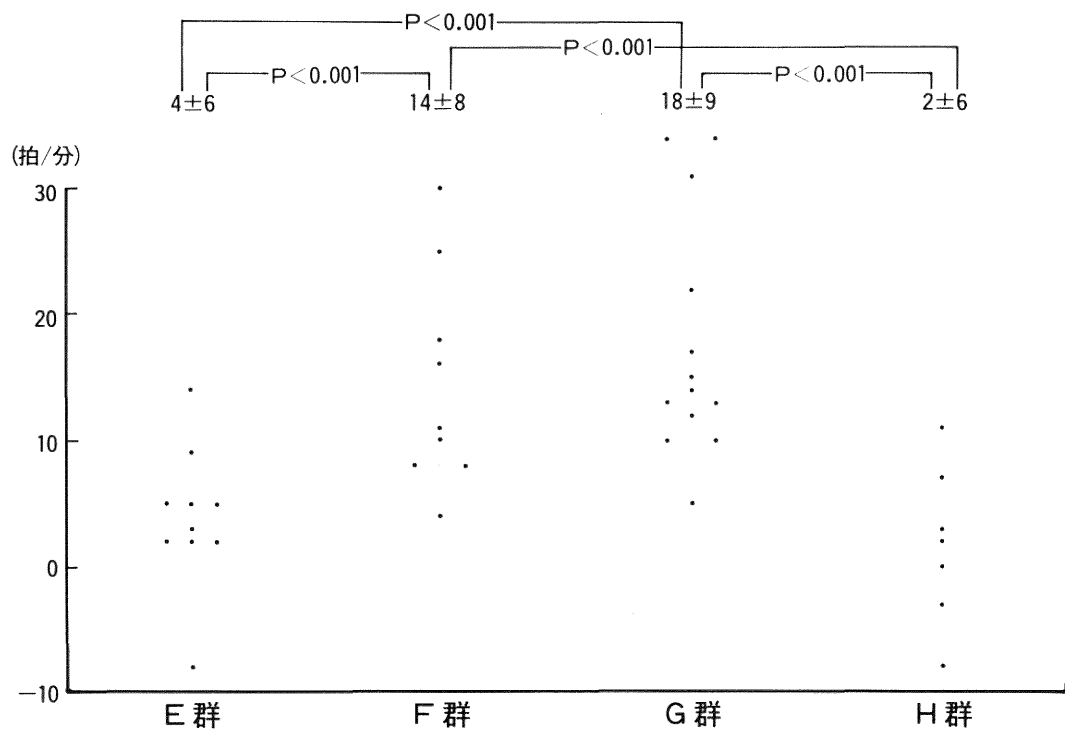


図 7 透析前の M 値—透析後の M 値

群，G群に比して，有意に低下していた ( $p<0.001$ )。

④平均心拍数（安静仰臥位）（以下Mと略す）（図 6）（図 7）

E群，F群，G群では，透析前はそれぞれ $69\pm 9$ ， $69\pm 10$ ， $68\pm 10$ （拍／分）であり，各群間に有意差はなかった。透析後は，それぞれ $73\pm 9$ ， $84\pm 9$ ， $85\pm 13$ （拍／分）であり，E，F群間及び，E，G群間には，有意差がみられた（それぞれ  $p<0.02$ ）。透析前と後の平均心拍数の差はそれぞれ $4\pm 6$ ， $14\pm 8$ ， $18\pm 9$ （拍／分）であり，E，F群間，及び，E，G群間には有意差がみられた（それぞれ  $p<0.01$ ）。

一方，H群では透析前は $77\pm 12$ （拍／分）であり，透析後は $79\pm 13$ （拍／分）であった。H群の透析前と後の平均心拍数の差は $2\pm 6$ （拍／分）であり，F群，G群に比して，それぞれ有意に低下していた ( $p<0.01$ )。

⑤年齢，透析期間

E群，F群，G群では，年齢はそれぞれ $50\pm 12$ ， $53\pm 11$ ， $53\pm 12$ （歳）であり，各群間に有意差はみられなかった。透析期間はそれぞれ $8.2\pm 6.7$ ， $9.0\pm 5.9$ ， $7.8\pm 3.8$ （年）であり，各群間に有意差はみられなかった。

一方，H群の年齢は $59\pm 8$ （歳）であり，E群，F群，G群に比して，有意差はみられなかった。又，H群の透析期間は $2.6\pm 2.0$ （年）であり，E群，F群，G群に比して，有意に低下していた（それぞれ  $p<0.01$ ）。

なお，H群の糖尿病罹病期間は， $19.0\pm 3.2$ （年）であった。

⑥除水率（透析終了時の体重に対する，除水による体重の減少量の割合）

E群，F群，G群では除水率はそれぞれ $5.42\pm 1.37$ ， $5.87\pm 1.08$ ， $5.73\pm 1.14$ （％）であり，各群間に有意差はみられなかった。

一方，H群の除水率は $5.19\pm 1.77$ （％）であり，E群，F群，G群に比して有意差はみられなかった。

⑦常時低血圧

常時低血圧者 8名のうち，7名はG群に属し，1名のみがF群に属していた。

#### 4. 考 察

深呼吸時の CV は，それが安静仰臥位，最もストレスの少ない条件下で測定されたものでは，交感神経系は関与せず，副交感神経を反映している<sup>2)</sup>。深呼吸時の CV は，安静時のそれよりも，副交感神経系の障害をより鋭敏に評価できる方法である<sup>4)8)</sup>。

起立時の最大心拍数増加数 ( $\Delta HR_{max}$ ) は，アトロ

ピン投与では変化がなく，プロプラノロール投与で有意に抑制される<sup>9)</sup>。このことより， $\Delta HR_{max}$  は  $\beta$ -adrenergic system を反映していると考えられている。

起立性低血圧が存在しているということは交感神経の機能低下を意味する<sup>10)~16)</sup>。

これらの報告に基づいて今回の症例を分析してみると，A群には自律神経障害はない。B群には副交感神経の機能低下があるが交感神経の機能低下はない。D群には副交感神経及び  $\beta$ -adrenergic system の機能低下がある。C群では起立時の $\Delta HR_{max}$  は保たれているので， $\beta$ -adrenergic system の機能低下はない。C群において起立性低血圧がおこる機序として，交感神経系の中で末梢血管収縮に関与する  $\alpha$ -adrenergic system の機能低下が考えられる。安静時の血中 NE は交感神経終末に由来する<sup>17)</sup>。又，起立時の血中 NE の増加も主に交感神経終末由来であり，単に起立のみの動作では，副腎髄質はほとんど作動しない<sup>7)</sup>。C群の4例について起立前後10分の血中 NE 濃度を調べたが，起立前の基礎値と起立後の増加は，共に低下していたが，このことはこれらの4例では起立前後において交感神経終末よりの NE の放出が低下していることを意味している。

Polinsky らは交感神経緊張型起立性低血圧 (sympathotonic orthostatic hypotension; SOH) の報告をした<sup>18)</sup>。これは起立性低血圧時に  $\beta$ -adrenergic system の機能亢進がおこり，頻脈を伴い $\Delta HR_{max}$  は30（拍／分）以上としている。C群の中で $\Delta HR_{max}$  が30以上の症例は，14例中2例のみであった。このことより，C群の大多数は交感神経終末よりの NE の放出の低下による， $\alpha$ -adrenergic system の機能低下が関与している割合が高いと思われる。

A，B，C，D，4群を比較すると，この順に CV 値が低下し，Albustix 陽性の持続的蛋白尿の頻度が高くなり，又，罹病期間も長くなる傾向にあると思われる。D群では，ほとんどの症例に，Albustix 陽性の糖尿病性腎症が存在し，慢性腎不全に至った症例が半数もみられた。これらのことより，機能面に着目すれば糖尿病においては心臓血管系の自律神経に関しては，副交感神経の機能低下がまずおこり，次に  $\alpha$ -adrenergic system，ついで  $\beta$ -adrenergic system の順に機能低下がおこるものと推測される。したがって，D群は副交感神経， $\alpha$ -adrenergic system， $\beta$ -adrenergic system の3系の機能低下があると思われる。

次に，非糖尿病透析患者（E群，F群，G群）においては，透析前は CV は全例正常範囲であった。又，こ



これらの3群間にはそれぞれ有意差はなかった。したがって、非糖尿病透析患者では心臓血管系の中の副交感神経の機能低下はないものと思われる。

透析前に $\Delta$ HRmax が低下している症例が、F群で1例、G群で2例あったが、これは volume retention の程度が強かった影響<sup>19)</sup>と思われる。透析後は全例 $\Delta$ HRmax は低下していなかった。

F群、G群では、透析前と後を比較すると透析後は、深呼吸時 CV は全例減少していた。R-R間隔変動は、イソプロテレノール投与により変動が小さくなることから、交感神経系の中の $\beta$ -adrenergic system の機能亢進ではR-R間隔変動は小さくなる<sup>20)</sup>。このことより、F群、G群では共に透析後は $\beta$ -adrenergic system の機能亢進があると思われる。F群、G群では共に透析前と後を比較すると、全例M値、 $\Delta$ HRmax は増加していた。これらの事項も透析後の $\beta$ -adrenergic system の機能亢進を示唆しているものと思われる。

除水率はE群、F群、G群の間には有意差がなく、又、今回の対象者では左室機能低下はなかった。単に起立のみの動作では副腎髄質は関与せず、起立時のNEの増加は交感神経終末由来である<sup>7)</sup>。これらのことより、G群では透析後に起立性低血圧が存在するが、 $\beta$ -adrenergic system は、透析後は機能亢進状態にあることから、起立性低血圧には $\alpha$ -adrenergic system の機能低下が大きく関与していると思われる。

腎不全の状態でも交感神経終末よりのNEの放出の障害はなく、又、血中のNE濃度も健常者と比較して有意差がないと言われている<sup>21)22)</sup>。又、腎不全の状態では外因性のNEの負荷に対しては、末梢血管の収縮性が低下していて、特に透析低血圧者ではその傾向が強い<sup>5)</sup>。これらのことより、G群では $\alpha$ -adrenergic system の中でも末梢血管の $\alpha_1$ 受容体のNEに対する反応性の低下が主因をなすものと推測される。

常時低血圧者はほとんどがG群に属していたので、常時低血圧には、末梢血管の $\alpha_1$ 受容体の障害が大きく関与するものと思われる。

F群においても、透析後は $\beta$ -adrenergic system の機能亢進があるが、透析前と後を比較すると、透析後は血圧の低下傾向が存在しているので、 $\alpha$ -adrenergic system の機能低下はある程度存在しているものと思われる。

他方、 $\beta$ -adrenergic system の機能亢進が起立性低血圧に関与する場合があるという報告がある<sup>23)24)</sup>。これは $\beta$ -adrenergic system の機能亢進により能動的な血

管拡張が生じ起立性低血圧をきたすということである。このことよりG群では、 $\alpha$ -adrenergic system の機能低下を代償しようとする $\beta$ -adrenergic system の機能亢進がかえって起立性低血圧に拍車をかけている可能性もあると思われる。

一方、H群では透析前後ともにCVは全例が低下しており、透析前後ではその値にはほとんど変化がなかった。起立性低血圧は透析前は7例中6例が更に、透析後は全例にみられた。 $\Delta$ HRmax は7例中5例が透析前、後ともに低下していた。つまり、 $\beta$ -adrenergic neuropathy (D群)に類似していた。この5例には透析前後ともに起立性低血圧がみられた。他方、残りの2例においては、 $\Delta$ HRmax は透析前後ともに正常範囲であった。つまり、 $\alpha$ -adrenergic neuropathy (C群)に類似していた。この2例中1例には、透析前は起立性低血圧はみられなかったが、これにはvolume retentionの影響<sup>25)</sup>も考えられる。

糖尿病患者における $\beta$ -adrenergic neuropathy では、血中のNEは起立前の基礎値と起立後の増加は、ともに低下している<sup>26)</sup>。今回の成績(表2)より $\alpha$ -adrenergic neuropathy においても同様のことが言える。

他方、非糖尿病透析患者では、交感神経終末よりのNEの分泌は正常に保たれている<sup>22)</sup>。透析低血圧群では、末梢血管の $\alpha_1$ 受容体の反応性が低下しているし、又、透析後は $\beta$ -adrenergic system は機能亢進状態にあり、特に起立時には頻脈を呈していた。

Polinsky らは原疾患を認めない“機能的障害”により起立性低血圧を有するものは、交感神経非緊張型(idiopathic orthostatic hypotension: IOH)と、交感神経緊張型(sympathotonic orthostatic hypotension: SOH)に分けられ、前者は血中NEは起立前の基礎値と起立後の増加はともに低下するが、後者は血中NEは起立前の基礎値は正常であり、起立後の増加は正常又は過大であり、又、後者では起立後は頻脈を呈していたと報告した<sup>18)</sup>。

起立性低血圧を有する糖尿病患者(C群、D群、H群)は交感神経非緊張型(IOH)に類似し、透析後に起立性低血圧を有する透析低血圧II群(G群)は交感神経緊張型(SOH)に類似すると思われる。

## 5. 結 語

①糖尿病においては、心臓血管系の自律神経は最初に副交感神経の機能低下がおこり、次に、 $\alpha$ -adrenergic system、ついで $\beta$ -adrenergic system の順に機能低下

がおこると思われる。

②非糖尿病透析患者では、心臓血管系の副交感神経の機能低下はなく、透析低血圧には、末梢血管の  $\alpha_1$  受容体の障害が深く関与しているものと思われる。

③起立性低血圧を有する糖尿病患者は、交感神経非緊張型 (IOH) に類似し、他方、透析後に起立性低血圧を有する、非糖尿病透析患者は、交感神経緊張型 (SOH) に類似していた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師柴田昭教授に深甚なる感謝の意を表します。

また、本研究に直接の御指導を頂きました当第1内科伊藤正毅講師、及び御協力を頂きました当第1内科と信楽園病院の諸兄に深謝致します。

## 参 考 文 献

- 1) **Currens, J.H.**: Comparison of blood pressure in lying and standing positions: study of 500 men and 500 women. *Amer. Heart J.*, **35**: 646~654, 1948.
- 2) **Wheeler, T. and Watkins, P.J.**: cardiac denervation in diabetes. *Br. Med. J.*, **4**: 584~586, 1973.
- 3) **Page, M.McB. and Watkins, P.J.**: The heart in diabetes: Autonomic neuropathy and cardiomyopathy. *Clin. Endocrinol. Metab.*, **6**: 377~388, 1977.
- 4) 及川 登: 心拍数変動を用いた糖尿病性自律神経障害の定量的評価 (第一報), 自律神経障害判定のための基準値の設定. *糖尿病*, **26**: 1123~1131, 1983.
- 5) 平沢由平, 田尻正記, 相沢義房: 透析低血圧. 腎と透析, **10**: 301~309, 1981.
- 6) 藤本順子, 弘田明成, 島 健二, 他: 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及び標準予測式. *糖尿病*, **30**: 167~174, 1987.
- 7) **Cryer, P.E.**: Isotope-derivative measurements of plasma norepinephrine and epinephrine in man. *Diabetes*, **25**: 1071~1082, 1976.
- 8) **Dyrberg, T., Benn, J., Christiansen, J.S., et al.**: Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bedside tests. *Diabetologia*, **20**: 190~194, 1981.
- 9) 及川 登: 心拍数変動を用いた糖尿病性自律神経障害の定量的評価 (第二報). *糖尿病*, **27**: 489~495, 1983.
- 10) **Barnett, A.J. and Wagner, G.R.**: Severe orthostatic hypotension, Case report and description of response to sympathetomimetic drugs. *Am. Heart J.*, **56**: 412~424, 1958.
- 11) **Chokroverty, S., Barron, K.D., Sharp, J.T., et al.**: The syndrome of primary orthostatic hypotension. *Brain*, **92**: 743~768, 1969.
- 12) **Graham, J.G. and Oppenheimer, D.R.**: Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **32**: 28~34, 1969.
- 13) **Johnson, R.H., Lee, G.D.J., Spalding, J.M.K., et al.**: Autonomic failure with orthostatic hypotension due to intermediolateral column degeneration. *Quart. J. Med.*, **35**: 276~292, 1966.
- 14) **Nanda, R.N. and Keogh, H.J.**: Idiopathic orthostatic hypotension from failure of noradrenaline release in a patient with vasomotor innervation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **40**: 11~19, 1977.
- 15) **Spokes, E.G.S., Bannister, R., Oppenheimer, D.R.**: Multiple system atrophy with autonomic failure, Clinical, histological and neurochemical observations on four cases. *J. Neurol. Sect.*, **43**: 59~82, 1979.
- 16) **Stead, E.A. Jr., Ebert, R.V.**: Postural hypotension, disease of the sympathetic nervous system. *Arch. Intern. Med.*, **67**: 546~562, 1941.
- 17) **Von Euler, U.S., Franksson, C. and Hellstrom, J.**: Adrenaline and noradrenaline output in urine after unilateral and bilateral adrenalectomy in man. *Acta Physiol. Scand.*, **31**: 1~5, 1954.
- 18) **Pollinsky, R.J., Kopin, I.J., Weise, V., et al.**: Pharmacologic distinction of different orthostatic hypotension syndromes. *Neurology (Ny)*, **31**: 1~7, 1981.
- 19) **Cannella, G., Picotti, G.B., Monilli, E., et al.**: Plasma Catecholamine Response to Postural Stimulation in Normotensive and Dialysis Hypotension-Prone Uremic Patients. *Nephron.*, **27**: 285~291, 1981.

- 20) 景山 茂: 心電図 R-R 間隔の変動と自律神経系 (生理的意義と糖尿病性自律神経障害への応用). 神経内科, **19**: 119~126, 1983.
- 21) Henneman, H., Hevendehl, G., Horler, E., et al.: Toxic sympatheticopathy in uremia. Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc., **10**: 166~170, 1973.
- 22) 福田祐幹: カテコールアミン. 腎と透析, **24**: 935~939, 1988.
- 23) Abboud, F.M. and Eckstein, J.W.: Active reflex vasodilation in man. Fed. Proc., **25**: 1611~1616, 1966.
- 24) 田村直俊, 島津邦男, 浜口勝彦, 他: 起立性低血圧における起立時の血圧下降パターンの検討. 日内会誌, **72**: 54~62, 1983.
- 25) Hirakata, H., Onoyama, K., Fufishima, M., et al.: The hemodynamic and humoral responses to tilting in diabetic patients on chronic hemodialysis treatment. Clinical Nephrology, **27**: 298~303, 1987.
- 26) 及川 登, 佐藤英幸, 後藤由夫, 他: 心拍数変動を用いた糖尿病性自律神経障害の定量的評価 (第六報). 糖尿病, **29**: 395~402, 1986.

(平成元年3月8日受付)

---