— 原 著 —

糖尿病性神経障害の早期診断に関する研究

電気生理学的面よりの検討

路川 健

日本医科大学第2内科学教室 (主任: 柿 彰郎教授)

The study of early diagnosis of diabetic neuropathy

Electrophysiological studies

Ken Michikawa

The Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

The early diagnosis of diabetic neuropathy, which is the most common diabetic complication, was studied electrophysiologically. Motor nerve conduction velocity (MCV), sensory nerve conduction velocity (SCV), vibratory threshold by vibrometer and the coefficient of variation of R-R interval in ECG (CV_{R-R}) were measured in 127 diabetics and 62 normal subjects. These parameters were examined with respect to the clinical features of diabetes mellitus, especially neurological findings. The results obtained were as follows:

1) MCV, SCV and CV_{R-R} were significantly lower and the vibratory threshold significantly higher in the diabetics, as compared to normal subjects in any age group.

2) The number of abnormal findings concerning vibratory sense and CV_{R-R} was noted to be high within 1-year duration of diabetes, but the number of abnormal findings concerning MCV and SCV was low within 1-year and rose gradually as the duration of diabetes increased.

3) MCV and SCV were closely correlated with the diabetic control. Especially in patients whose blood sugar level during fasting exceeded 200 mg/dl and whose hemoglobinA_{1c} exceeded 11%, abnormal MCV and SCV occurred more frequently.

4) The exacerbation of microangiopathy was significantly correlated to MCV and SCV.

5) Subjective symptoms of autonomic nerve dysfunction were closely correlated to CV_{R-R} .

6) The absence of ankle jerk was closely correlated to the disturbance of the vibratory sense.

These results suggest that the measurements of the vibratory threshold and CV_{R-R} and ankle jerk were useful for the early diagnosis of diabetic neuropathy, and those of MCV and SCV were useful also for the evaluation of exacerbation of diabetic neuropathy.

Key words: diabetic neuropathy, autonomic neuropathy, nerve conduction velocity, vibratory sense, R-R interval of ECG

緒 言

糖尿病性神経障害は糖尿病の合併症のなかで最も高率に出現するとされている¹⁾。また、本症は糖負荷試験の成績が糖尿病型になる以前より発症することも指

摘されており、さらに早期治療が神経障害の進展を阻止するともいわれている²⁾。したがって、本症の早期診断は臨床上千わめて重要と思われる。

糖尿病性神経障害は末梢神経障害のみならず、脊髓や大脳にも障害が起こり、さらに広汎な自律神経障害も起こす。したがって、その臨床像は多種多様である。診断としては、これらの臨床症状のほか、他覚的症状には膝蓋腱反射、アキレス腱反射などの深部反射の減

Present address: Department of Internal Medicine, Nippon Medical School First Hospital, 3-5-5, Iidabashi, Chiyoda-ku, Tokyo, 102 Japan

弱・消失、振動覚をはじめとする知覚の障害などがある。また、客観的、定量的診断法の試みとしては Mulder ら³⁾、Downie ら⁴⁾の末梢神経伝導速度を用いての報告があり、また Collens ら⁵⁾は定量的振動覚計を用いて本症での振動覚異常を報告している。近年、Wheeler ら⁶⁾は心電図 R-R 間隔の変動より、糖尿病性自律神経障害の検討を行っている。しかし、多種多様な神経症状を呈する糖尿病性神経障害の自・他覚的症狀に電気生理学的検査法をも加えての早期診断法の検討は、いまだ十分なされていない。そこで今回、糖尿病患者の末梢神経伝導速度、振動覚閾値、心電図 R-R 間隔の変動係数を測定し、これらと糖尿病の諸病態、特に神経学的自覚症状との関連性の検討と、これら検査間の関連性より糖尿病性神経障害の早期診断法の検討を行ったので報告する。

研究対象および方法

対象は日本医科大学付属第一病院内科に入院または

外来に通院している糖尿病患者 127 名（平均年齢 58.8 ± 11.9 歳、平均糖尿病罹病年数 9.0 ± 7.4 年）で、うち男性 78 名（平均年齢 56.1 ± 12.4 歳、平均糖尿病罹病年数 8.8 ± 7.6 年）、女性 49 名（平均年齢 63.3 ± 9.7 歳、平均糖尿病罹病年数 9.3 ± 7.0 年）である。対象者の年代ごとの罹病年数、糖尿病治療のコントロール状況、治療方法、神経学的自覚症状、アキレス腱反射の有無、眼底所見、持続性蛋白尿の有無などの背景因子は別表のとおりである (Table 1)。

糖尿病治療のコントロール状況は、過去 2～3 ヶ月間の空腹時血糖（以下 FBS と略す）がいずれも 150 mg/dl 以下のものを Good, 200 mg/dl 以下のものを Fair, 一度でも 200 mg/dl を超えたものを Poor とした。その結果、Good 43 名、Fair 39 名、Poor 45 名であった。

治療方法別では、食事療法のみ 40 名、経口血糖降下剤使用 60 名、インシュリン療法中 17 名、無治療 10 名であった。

神経学的自覚症状については、他に原因があると思

Table 1 The age distribution of number of diabetic subjects, duration, control, therapy of diabetes, neurological symptom, ankle jerk, retinopathy and proteinuria

		<40	40～49	50～59	60～69	≥70	Total
No. of cases		6	24	32	39	26	127
Duration of diabetes (yr)	<1	2	8	2	7	2	21
	1～4	2	5	8	6	5	26
	5～9	2	5	6	11	5	29
	≥10	0	6	16	15	14	51
Control	Good	2	9	6	15	11	43
	Fair	1	4	10	15	9	39
	Poor	3	11	16	9	6	45
Therapy	Food	2	11	8	12	7	40
	Drug	0	5	19	21	15	60
	Insulin	3	6	4	1	3	17
	none	1	2	1	5	1	10
Neurological symptom	I	4	10	20	21	16	71
	II	0	5	4	7	3	19
	III	1	1	4	4	5	15
	IV	1	8	4	7	2	22
Ankle jerk	normal	4	12	6	13	8	43
	abnormal	2	12	26	26	18	84
Retinopathy (Scott)	0	4	12	16	19	12	63
	1～2	2	6	7	13	7	35
	3～5	0	3	8	7	6	24
Proteinuria	+	1	3	6	7	6	23
	—	4	20	25	32	20	101

われない四肢の自発痛、しびれ感、錯感覚、知覚鈍麻などを有するものを体性神経障害陽性とし、自律神経障害の判定には排尿異常、便秘、無痛性下痢、発汗異常、立ちくらみ、60歳以下のインポテンツ、足冷感のうち二つ以上を有するものを陽性とした。そして、これらの症状の有無より、次の4群に分類することを試みた。すなわち、

I群：体性神経障害と自律神経障害の両者とも有する者、71名（平均年齢 59.3 ± 12.0 歳、平均糖尿病罹病年数 9.9 ± 7.9 年）。

II群：体性神経障害の自覚症状のみ有する者、19名（平均年齢 58.5 ± 10.4 歳、平均糖尿病罹病年数 9.4 ± 5.9 年）。

III群：自律神経障害の自覚症状のみ有する者、15名（平均年齢 63.3 ± 12.7 歳、平均糖尿病罹病年数 6.6 ± 4.2 年）。

IV群：体性神経障害と自律神経障害のいずれの自覚症状も有しない者、22名（平均年齢 55.2 ± 11.6 歳、平均糖尿病罹病年数 7.6 ± 7.7 年）である。

アキレス腱反射は消失例を異常としたが、アキレス腱反射正常例 43 名、異常例 84 名であった。

眼底所見は Scott の分類を用いたが、0 期 63 名、1～2 期 35 名、3 期以上 24 名であった。

蛋白尿の有無は持続的に蛋白尿を認めたものを陽性としたが、蛋白尿陽性 23 名、陰性 101 名であった。

対照例として、神経疾患、糖尿病を含めた代謝性疾患を有さない健常者の男性 36 名（平均年齢 56.8 ± 14.4 歳）、女性 26 名（平均年齢 50.2 ± 16.9 歳）の合計 62 名（平均年齢 54.0 ± 15.7 歳）を選んだ。

(1) 末梢神経伝導速度 (NCV)

1) 運動神経伝導速度 (MCV)

正中神経と脛骨神経にて測定した。正中神経 MCV は肘関節部と手関節部で刺激し、拇指球にて M 波を導出して、M 波の起始部までの潜時の差から求めた。脛骨神経 MCV も同様に膝窩と足関節部で刺激し足背内側部にて M 波を導出して求めた。

2) 知覚神経伝導速度 (SCV)

正中神経にて測定した。順行性に示指を刺激し、手関節部と肘関節部で電位を導出し、コンピューターで 8 回平均加算した波形のピークまでを潜時としてその差より求めた。

NCV の測定に当たっては、筋電計 medelec MS-6 を用いて室温 25°C 以上を保って行った。正常範囲は

健常者の Mean-2SD までとした。

(2) 振動覚閾値

外踝にて振動覚計バイプロメーター・G-175 を用いて測定した。測定は刺激増強時に振動を感知した時の値をみる方法と、刺激減弱時に振動を感じなくなった時の値をみる方法とを行い、その再現性を確認して両者の平均値を測定値とした。正常範囲は健常群の Mean+2SD までとした。

(3) 心電図 R-R 間隔の変動係数 ($\text{CV}_{\text{R-R}}$)

患者を 15 分間以上安静仰臥位とした後、エム・イー・コマーシャル製 Autonomic R-100 を用いて、連続する 100 個の R-R 間隔につき平均値と標準偏差値を算出して次の式より求めた。

R-R 間隔の変動係数 (Coefficient of variant : $\text{CV}_{\text{R-R}}$) = 標準偏差値 / 平均値 $\times 100 (\%)$

測定は 2 回以上行い、その再現性を確認してその平均値を測定値とした。正常範囲は健常群の Mean-2SD までとした。

結 果

1. 各検査結果と加齢との関係 (Table 2, 3)

(1) NCV (Fig. 1～3)

健常群では上下肢 MCV は 60 歳以上で、SCV は 70 歳以上でそれ以下の者と比較して有意の低下を認めたが、糖尿病群では MCV, SCV とともに加齢による低下は認めなかった。また、糖尿病群における MCV の異常頻度は 60 歳未満では各年代とも 60% 前後と高いが、60 歳以上では 40% 以下に低下した。SCV の異常頻度は低く、全体では MCV より 10% 以上低い 35.3% であり、40 歳未満の SCV の異常頻度のみが 66.7% と高かったが、40 歳以上 60 歳未満の症

Fig. 1 Relation between age and disturbance of medial MCV

例では 50% 以下であり、さらに 60 歳以上では 30% 以下と低かった。しかし、誘発できなかった例が下肢 MCV で 6 例 (4.7%), SCV で 25 例 (19.7%) あった。また、上下肢 MCV, SCV のうち一つでも異常を認めたものは全体で 65.4% で、MCV, SCV それ

Fig. 2 Relation between age and disturbance of tibial MCV

ぞれの異常頻度が一番低い 60 歳代でも 53.8% と高かった。

(2) 振動覚閾値 (Fig. 4)

健常群、糖尿病群とも年代ごとに振動覚閾値の有意の上昇を認めた。その異常頻度は 70 歳未満例では各

Fig. 3 Relation between age and disturbance of SCV

Table 2 Mean values and range of electrophysiological parameters in normal control subjects

	<40	40~49	50~59	60~69	≥70	Total
Medial MCV (m/sec)						
Mean±SD	59.5±3.2	58.2±3.5	58.0±3.1	54.8±3.0	54.0±2.1	57.4±3.4
Normal range	>53.1	>51.2	>51.8	>48.8	>49.8	
Tibial MCV (m/sec)						
Mean±SD	49.7±2.7	49.6±2.5	51.8±4.4	46.9±2.8	44.2±2.5	49.1±3.9
Normal range	>44.3	>44.6	>43.0	>41.3	>39.2	
SCV (m/sec)						
Mean±SD	60.7±2.7	61.1±4.5	58.8±3.7	58.2±4.5	55.2±3.0	59.1±4.2
Normal range	>55.3	>52.1	>51.4	>49.2	>49.2	
Threshold of vibratory sense (dB)						
Mean±SD	20.4±7.2	32.8±11.8	41.4±8.9	65.0±23.5	152.6±25.8	57.1±46.6
Normal range	<34.8	<56.4	<59.2	<112.0	<203.6	
CV _{R-R} (%)						
Mean±SD	5.57±1.22	4.02±0.83	3.43±0.51	2.53±0.32	1.86±0.40	3.81±1.60
Normal range	>3.13	>2.26	>2.31	>1.89	>1.06	

Table 3 Mean values of electrophysiological parameters in patients with diabetes mellitus

	<40	40~49	50~59	60~69	≥70	Total
Medial MCV (m/sec)	50.6±3.3*	51.4±5.4**	50.7±4.2*	50.3±5.0**	49.9±3.6**	50.6±4.5
Tibial MCV (m/sec)	42.3±2.3*	41.5±6.9**	41.7±5.1*	42.3±4.5*	40.0±4.3****	41.5±5.1
SCV (m/sec)	53.1±5.2**	54.7±5.6**	51.3±6.7**	52.7±3.9*	52.3±2.6**	52.9±5.4
Threshold of vibratory sense (dB)	58.5±36.2****	118.8±66.5**	140.4±67.0**	184.8±62.4*	229.0±60.3*	162.3±85.2
CV _{R-R} (%)	3.10±1.56***	1.63±0.66*	1.57±0.83*	1.54±0.55**	1.49±0.85	1.62±0.81

*: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.02$, ****: $p < 0.05$, ○: $p < 0.10$; compared with control

年代とも 80% 前後と高く、70 歳以上ではやや低下するがそれでも 52.6% であった。

(3) CV_{R-R} (Fig. 5)

健常群では年代ごとに有意の低下を認めた。一方、糖尿病群の 40 歳以上例は 40 歳未満例と比較して有意の低下を認めたが、40 歳以上例では加齢による低下は認めなかった。異常頻度は 70 歳未満例では各年代とも 60% 以上と高かったが、70 歳以上例では 37.5% と低かった。

Fig. 4 Relation between age and disturbance of vibratory threshold

Fig. 5 Relation between age and disturbance of CV_{R-R}

Table 4 Relation between incidence of abnormality in electrophysiological examinations and duration of diabetes mellitus (years)

	Abnormal MCV		Abnormal SCV	Abnormal vibratory sense	Abnormal CV_{R-R}
	Medial n.	Tibial n.			
<1	23.8%	25.0%	23.8%	69.2%	72.7%
1~4	46.2%	45.8%	31.6%	71.4%	75.0%
5~9	48.3%	44.8%	36.4%	65.0%	73.3%
≥10	56.9%**	62.5%*	42.5%***	n.s. 85.4%	n.s. 58.1%

*: $p < 0.005$, **: $p < 0.025$, ***: $p < 0.05$, n.s.: not significant; compared with <1-year

2. 糖尿病の罹病期間と NCV, 振動覚閾値, CV_{R-R} との関係 (Table 4)

罹病期間よりみると、振動覚閾値と CV_{R-R} は罹病期間 1 年未満でも異常頻度はそれぞれ 69.2, 72.7% と高く、10 年まではほぼ同頻度であったが、10 年以上の例になると振動覚異常は 85.4% とより高くなったが、 CV_{R-R} では 58.1% と低下した。NCV の異常頻度は MCV, SCV とともに罹病期間 1 年未満では約 25% と低く、その後しだいに増加し 10 年以上では上肢 MCV 56.9%, 下肢 MCV 62.5%, SCV 42.5% と高かった。

3. 糖尿病のコントロール状況と諸検査値との関係 (Table 5)

コントロール Good 群では MCV, SCV とともに異常頻度は比較的 low だったが、Poor 群では上肢 MCV で 80.0%, 下肢 MCV で 75.6%, そして SCV では 65.7% と著明に高かった。振動覚, CV_{R-R} における異常頻度は Good 群でもそれぞれ 60.6, 63.3% と高く、Poor 群では振動覚異常は 87.1% とさらに高かったが、 CV_{R-R} 異常は 60.0% とほぼ同頻度であった。

また、 HbA_{1c} との関連をみると、MCV, SCV とともに 11% を境に異常頻度の著明な上昇を認めたが、振動覚, CV_{R-R} では著明な差は認めなかった。

4. 網膜症、腎症と諸検査値との関係 (Table 6)

網膜症の程度との関連では、Scott 0 群における異常頻度は NCV では、上肢 MCV 33.3%, 下肢 MCV 36.1%, SCV 28.3% とやや低かったが、振動覚, CV_{R-R} の異常頻度はそれぞれ 71.1, 64.7% と高かった。網膜症の進行に従い NCV の異常頻度は高くなり、Scott 3 群以上では上肢 MCV 75.0%, 下肢 MCV 73.9%, SCV 58.8% と高くなった。振動覚異常は Scott 0, 1~2 群はほぼ同頻度とともに高く 71.1, 73.1% でありさらに 3 群以上では 90.0% と著しい高値を示した。しかし、 CV_{R-R} は網膜症の程度とはあまり関連を認めなかった。

持続性蛋白尿陰性群でも振動覚, CV_{R-R} の異常頻度は高く、また NCV

の異常頻度も比較的高かった。しかし陽性群では陰性群に比し、いずれの検査にても異常頻度は高く、特に振動覚、 CV_{R-R} の異常頻度は 89.5, 80.0%と著しい高値を示した。

5. 神経学的自覚症状、アキレス腱反射と諸検査値との関係 (Table 7)

神経学的自覚症状の有無と諸検査値との関係を見ると、I、II群すなわち、体性神経障害を有する群では、MCVで60%前後、SCVで45%前後の異常を認めたが、自律神経障害の自覚症状のみを有するIII群でも上肢 MCV 26.7%, 下肢 MCV 38.5%, SCV 28.6%の異常を認めた。しかし、神経学的自覚症状を有さないIV群では上肢 MCV の異常頻度は 18.2%と低く、また下肢 MCV 9.5%, SCV 4.8%と著しく低かった。しかし、振動覚異常の頻度はIV群でも 64.7%と高く、その他の群でも70%以上の高頻度であった。

CV_{R-R} の異常頻度は、自律神経障害の自覚症状を有する I 群とIII群では、それぞれ 70.6, 91.7%と高く、自覚症状を有さないII群とIV群ではそれぞれ 22.2, 37.5%と低く、著明な差を認めた。

アキレス腱反射正常群におけるNCVの異常頻度は上肢 MCV 34.9%, 下肢 MCV 33.3%, SCV 25.0%であるが、消失群ではいずれも正常群に比し異常頻度は有意に高かった。振動覚異常は正常群でも 52.0%と高値を示したが、消失群では 84.3%と著明に高かった。しかし、 CV_{R-R} の異常頻度とアキレス腱反射の有無とは相関がなかった。

6. 自律神経障害と CV_{R-R} 値との関係 (Table 8, 9)

自律神経障害を疑わせる症状の出現頻度は糖尿病全例に対して、排尿障害 28.3%, 便秘 38.6%, 無痛性下痢 7.9%, 発汗異常 22.0%, 立ちくらみ 25.2%,

Table 5 Relation between incidence of abnormality in electrophysiological examinations and diabetic control and HbA_{1c}

	Abnormal MCV		Abnormal SCV	Abnormal vibratory sense	Abnormal CV_{R-R}
	Medial n.	Tibial n.			
Control					
Good	23.2%	28.6%	16.2%	60.6%	63.3%
Fair	35.9%	42.1%	21.9%	80.6%	76.9%
Poor	80.0%*	75.6%*	65.7%**	87.1% n.s.	60.0% n.s.
HbA_{1c}					
<9%	20.0%	29.2%	26.1%	75.0%	78.9%
9~11%	18.8%	31.3%	14.3%	61.5%	36.4%
11~13%	81.3%*	61.5%**	50.0%**	80.0% n.s.	55.6% n.s.
≥13%	68.8%*	85.7%*	84.6%*	81.8% n.s.	80.0% n.s.

*: $p < 0.005$, **: $p < 0.01$, n.s.: not significant, Control: compared with Good or Fair, HbA_{1c} : compared with $HbA_{1c} < 11\%$

Table 6 Relation between incidence of abnormality in electrophysiological examinations and retinopathy and proteinuria

	Abnormal MCV		Abnormal SCV	Abnormal vibratory sense	Abnormal CV_{R-R}
	Medial n.	Tibial n.			
Retinopathy					
Scott 0	33.3%	36.1%	28.3%	71.1%	64.7%
Scott 1~2	54.3%	56.3%	35.7%	73.1%	65.2%
Scott 3~5	75.0%*	73.9%*	58.8%**	90.0% n.s.	72.7% n.s.
Proteinuria					
positive	65.2%	63.6%	52.9%	89.5%	80.0%
negative	42.6%	45.0%	31.7%	72.6%	64.4%

*: $p < 0.005$, **: $p < 0.025$, n.s.: not significant; compared with Scott 0

60歳以下のインポテンツ 31.9%, 足冷感 35.4%とあり、無痛性下痢の頻度が低く、便秘と発汗異常の頻度がその他よりやや高かった。 CV_{R-R} の異常、正常ごとにこれらの症状の出現頻度をみると、無痛性下痢を除くと、他はいずれも CV_{R-R} の異常例に多くみられたが、しかし推計学的には、有意の差はみられなかった。

7. 検査相互の関係 (Table 10)

上下肢 MCV, SCV 間には推計学的に有意の関係を

Table 7 Relation between incidence of abnormality in electrophysiological examinations and neurological symptom and ankle jerk

	Abnormal MCV		Abnormal SCV	Abnormal vibratory sense	Abnormal CV _{R-R}
	Medial n.	Tibial n.			
Neurological symptom					
I	57.1%*	58.8%*	47.2%*	n.s.	70.0%****
II	52.6%***	63.2%*	42.9%**	n.s.	n.s.
III	n.s.	38.5%***	28.6%***	n.s.	91.7%**
IV	18.2%	9.5%	4.8%	64.7%	37.5%
Ankle jerk					
normal	34.9%	33.3%	25.0%	52.0%	64.7%
abnormal	53.6%****	57.0%***	n.s.	84.3%*	n.s.

*: $p < 0.005$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.025$, ****: $p < 0.05$, n.s.: not significant, Neurological symptom: compared with IV, Ankle jerk: compared with normal

Table 8 Incidence of symptoms relate to autonomic nerve dysfunction in all diabetics

bladder disturbance	28.3%
constipation	38.6%
diarrhea	7.9%
sudoral disturbance	22.0%
orthostatic dizziness	25.2%
impotence (under 60 years old)	31.9%
cold sensation in lower limbs	35.4%

Table 9 Incidence of symptoms relate to autonomic nerve dysfunction in normal and abnormal CV_{R-R}

	normal CV _{R-R}	abnormal CV _{R-R}
bladder disturbance	34.8%	43.5%
constipation	39.1%	52.2%
diarrhea	13.0%	4.3%
sudoral disturbance	21.7%	39.1%
orthostatic dizziness	21.7%	43.5%
impotence (under 60 years old)	62.5%	78.6%
cold sensation in lower limbs	30.4%	50.0%

認めた。振動覚閾値と MCV, SCV の間にも有意の関係を認めた。しかし、CV_{R-R} と NCV, 振動覚閾値の間にはなんら関係を認めなかった。

8. MCV の推移と糖尿病の諸病態 (Table 11, 12)

糖尿病患者 57 例に対して、28~682 日 (平均 217 ± 46 日) の間隔で上肢 MCV を 2 回以上測定し、糖尿病の諸病態、特にその間のコントロール状態の変化との関連について検討した。

経過中に MCV が正常化したもの 8 例、正常が持続したもの 24 例、異常が持続したもの 21 例、異常化したもの 4 例であった。

MCV が正常化または正常が持続したものは、コントロール Fair 以上が持続した群では 33 例中 26 例 (78.8%)、Poor からコントロール良好となった群では 11 例中 5 例 (45.5%) に認めたが、しかし Poor の持続または

コントロール不良となった群の 13 例中からはわずかに 1 例 (7.7%) のみであった。これに対して、MCV が異常化または異常が持続したものは、コントロール Fair 以上持続群ではわずかに 7 例 (21.2%)、コントロール良好となった群では 6 例 (54.5%)、一方、コントロール不良持続群あるいは不良となった群では 12 例 (92.3%) と MCV の異常化または異常の持続の頻度が著明に高かった。

経過観察中体性神経障害の自覚症状を認めなかった例では全例で MCV の正常の持続または正常化を示したのに対して、自覚症状を認めたものでは 25 例 (53.2%) に異常の持続または異常化を示した。しかし、アキレス腱反射の有無とは明らかな関連は認めなかった。

考 察

糖尿病性神経障害の出現頻度については種々の報告がある。沖中⁷⁾はなんらかの神経症状を有する者は 96% に及ぶと述べており、また他覚的検査の異常頻度については Mulder ら⁸⁾の 42.7%、松岡⁹⁾の 73% などの報告がある。このように、報告者によりその出現頻度は異なるが、これは対象者の罹病期間、コントロール状況などの違いによるものと考え、著者の研究では、なんらかの神経学的自覚症状を有する例は 82.7% であり、さらに電気生理学的検査で異常を認めた例は 86.9% であった。

糖尿病性神経障害時における NCV の低下のうち, MCV については 1961 年の Mulder ら⁸⁾以来, Lawrence⁹⁾, Skillman ら¹⁰⁾により, そして SCV については 1961 年の Downie ら⁴⁾以来, Mayer¹¹⁾, Gilliatt ら¹²⁾により報告されており, わが国でも多数の報告がある。

今回の検討でも, 上下肢 MCV, SCV のいずれも, ほとんどの年代において糖尿病群で有意の低下を認めたが, その異常頻度は上下肢 MCV, SCV と比較的低かった。MCV の異常頻度については馬場ら¹³⁾は 21~35%, 広瀬¹⁴⁾は 39%, 松岡⁸⁾は 37%, SCV では馬場ら¹³⁾は 18~31% と報告しており, 著者の成績もほぼ同頻度であった。

Table 10 Interrelation between electrophysiological examinations

	Abnormal MCV		Abnormal SCV	Abnormal vibratory sense	Abnormal CV _{R-R}
	Medial n.	Tibial n.			
Medial MCV					
Normal	—	23.1%*	16.9%*	65.4%**	n.s. 71.4%
Abnormal	—	78.6%	61.4%	88.4%	59.3%
Tibial MCV					
Normal	19.4%*	—	11.5%*	60.9%*	n.s. 70.6%
Abnormal	74.6%	—	62.2%	91.1%	59.4%
SCV					
Normal	27.3%*	26.6%*	—	65.5%***	n.s. 70.3%
Abnormal	72.2%	80.0%	—	90.3%	61.9%
Vibratory sense					
Normal	21.7%**	18.2%*	13.6%***	—	n.s. 60.0%
Abnormal	52.8%	59.4%	43.1%	—	66.7%
CV _{R-R}					
Normal	n.s. 34.8%	n.s. 44.2%	n.s. 33.3%	n.s. 75.7%	—
Abnormal	47.8%	56.5%	42.1%	70.7%	—

* : $p < 0.005$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.025$, n.s. : not significant

Table 11 Relation between situation of diabetic control and the change of MCV

		MCV			
		AN→N 8	N→N 24	AN→AN 21	N→AN 4
G→G, F→G F→F, G→F	33	6 18.2%	20 60.6%	5 15.2%	2 6.1%
		26 78.8%		7 21.2%	
P→G P→F	11	2 18.2%	3 27.3%	5 45.5%	1 9.1%
		5 45.5%		6 54.5%	
P→P F→P	13	0 0.0%	1 7.7%	11 84.6%	1 7.7%
		1 7.7%		12 92.3%	

G : Good, F : Fair, P : Poor, N : Normal,
AN : Abnormal

糖尿病群の NCV は各年代とも健常群より低値を示したが, 健常群で認めた 60 歳以上での NCV の著明な低下が糖尿病群では認められず, 各年代間の差も全くなく, また 60 歳以上の糖尿病群では異常頻度の低下を認めた。このことは, 60 歳未満の糖尿病患者の NCV の変化は加齢による変化より, 糖尿病による影響がより強く反映しているものと考ええる。しかし, 60 歳以上の糖尿病患者の NCV の変化は加齢による影響も大きく受けているものと思われる。

糖尿病患者の振動覚異常については, 1922 年 Williamson¹⁵⁾ が最初の報告を行い糖尿病患者の約 30% が音叉による振動覚異常があることを指摘した。次い

Table 12 Relation between somatic neuropathy, ankle jerk and the change of MCV

		MCV			
		AN→N 8	N→N 24	AN→AN 21	N→AN 4
Symptom of Somatic neuropathy	⊕	6 12.8%	16 34.0%	21 44.7%	4 8.5%
	47	22 46.8%		25 53.2%	
	⊖	2 20.0%	8 80.0%	0 0.0%	0 0.0%
	10	10 100.0%		0 0.0%	
ankle jerk	normal	1 9.1%	7 63.6%	2 18.2%	1 9.1%
	11	8 72.7%		3 27.3%	
	abnormal	7 15.2%	17 37.0%	19 41.3%	3 6.5%
	46	24 52.2%		22 47.8%	

AN : abnormal, N : normal

で, 1946 年 Collens ら¹⁶⁾により電氣的に定量的に振動覚を測定する方法が開発され, それを用いての多くの報告がみられた。それによる糖尿病患者の異常頻度は Collens ら¹⁶⁾が上肢で 90%, 下肢で 98%, Steiness¹⁷⁾は 50%, 堀内ら¹⁷⁾は 70%, 松岡⁸⁾は 42% であり, 特に下肢に異常が多いと指摘している。

今回の測定は 128 Hz の音叉を使用し, 振動の強さを電氣的に変化させて定量的に閾値の測定を行う振動覚計で行った。堀内ら¹⁷⁾は 60 歳以上では 128 Hz の音叉では糖尿病群と健常群で差を認めないため 50 Hz の振動覚計を使用したと述べている。しかし, 著者の

成績では 60 歳以上でも対照群に比し推計学的に有意の差を認めたので、検査の一貫性を保つため 128 Hz の音叉による振動覚計を使用した。また、糖尿病性神経障害の振動覚異常は、男女の差はなく下肢での異常が特徴的とされており、そこで今回の研究も外踝にて測定を行った。

健常群、糖尿病群とも加齢により閾値の上昇を認めたが、しかし、両群を各年代別に比較すると糖尿病群で著明な閾値の上昇を認めた。異常頻度は 60 歳代までは 80% 前後と高いが、70 歳以上では低下した。これは、NCV と同様、高齢者糖尿病群の振動覚の変化は加齢による影響をも受けているものと考ええる。NCV に比し、各年代とも異常頻度が高いのは、NCV の低下をきたさないような軽度の有髄線維の変化によっても振動覚は障害されるためと考える。このことより、振動覚閾値の測定は糖尿病性神経障害の早期診断には有効であると思われた。

1973 年、Wheeler ら⁶⁾は糖尿病性自律神経障害を有する患者では、心電図 R-R 間隔変動が小さくなることを報告した。そして、この変動は硫酸アトロピン投与により消失することから、副交感神経が関与していることが知られている。R-R 間隔の変動については、安静時、深呼吸時、起立負荷、Valsalva 負荷試験などが行われているが、景山¹⁹⁾は安静時心電図 R-R 間隔の変動係数 (CV_{R-R}) を算出し糖尿病性自律神経障害時における CV_{R-R} の低下を報告している。

今回は、簡便で再現性が優れているといわれている安静時 CV_{R-R} を測定し糖尿病性神経障害との関連をみた。健常群では加齢により CV_{R-R} は低下するが、糖尿病群では 40 歳以降では加齢による低下は認めなかった。このことは、糖尿病では早期より、年齢因子を上回る強い自律神経障害をきたすためと考えた。

これらの種々の電気生理学的諸検査値と糖尿病諸病態との関連の検討は、糖尿病性神経障害の病態解明とともに、早期診断法の確立にとって重要であると推察した。

罹病期間と諸検査値との関係では、Gregersen¹⁹⁾ は MCV において、若年者では罹病期間が長いほど低下するが、45 歳以上では差がなかったとしている。一方、沖中⁷⁾、鬼頭²⁰⁾、松岡⁹⁾は罹病期間と MCV との有意の相関を認めている。著者の今回の検討でも、MCV、SCV とともに罹病期間が長いほど異常頻度の増加を認めた。しかし、罹病期間 1 年未満でも何らかの神

経学的自觉症状を有する例は 74.1% あるのに対して、MCV、SCV の異常頻度はともに 25% であり、MCV、SCV いずれかで異常を認めたものでも 38.1% にすぎなかった。この点、MCV、SCV の測定は、糖尿病性神経障害の早期診断より、その後の進展状態を把握するのに有効であると考ええる。1 年未満ですでに異常頻度が高かった者は振動覚閾値と CV_{R-R} であったが、しかし NCV とは異なり、両者とも罹病期間の長さとは明らかな関係はなかった。これは、松岡⁹⁾、北村²¹⁾の罹病期間が長くなるほど振動覚異常が増加するとの説とは異なっているが、しかし 1 年未満の異常頻度は著者の成績と同様であった。 CV_{R-R} については、Fraser²²⁾ も、糖尿病と診断された時にはすでに R-R 間隔の変動が減少していると述べており、著者の成績とほぼ一致している。以上より、糖尿病性神経障害の早期診断には CV_{R-R} と振動覚閾値の測定が適切であると考ええる。しかし、その後の進展状態をみるのには NCV のほうがより適切な検査法と思われた。このことは、Bischoff²³⁾ も述べているごとく、糖尿病の初期における神経の変化は軸索変性が主体であり、特に無髄神経線維と小径有髄神経線維が侵され、長期になると節性脱髄が支配的になる。ゆえに無髄神経線維と小径有髄神経線維に属する自律神経線維は糖尿病初期より障害され、 CV_{R-R} が早期から低下するものと推察した。また、振動覚は比較的太い有髄神経線維により伝導されるが、複数の線維により伝導されるため、有髄神経線維の障害が軽度でも各線維の障害の程度が異なると、各線維間の振動のリズムがずれてしまい、振動として認識されなくなるものと考ええる。したがって、 CV_{R-R} と同様に振動覚も早期より障害されるものと思われる。一方、太い有髄神経線維の障害は遅れて出現するため、NCV の異常頻度は初期には低く、罹病期間が長くなるにつれて高くなるのである。したがって、神経障害の進展をみる上では NCV が適していると思われた。

Lamontagne ら²⁴⁾は NCV とコントロール状況は無関係であると述べているが、著者の成績では MCV、SCV とともに過去 2~3 ヶ月間の FBS が 150 mg/dl を超えたことがなかった例では異常頻度は低く、200 mg/dl を超えたことがある例では著明に高かった。これについては、Gregersen¹⁹⁾、松岡⁹⁾、吉田²⁵⁾などと一致している。HbA_{1c} についても検討したが、11% 以上になると MCV、SCV とともに異常頻度の著明な増加

を認めた。また、上肢 MCV のみの検討であるが、良好なコントロールの維持または改善により MCV の正常化または正常の維持が可能と思われた。振動覚について、堀内ら¹⁷⁾、松岡⁹⁾は FBS の上昇により異常頻度が増加すると述べているが、今回の検討では、振動覚異常は FBS が 150 mg/dl を超えなかった例でも 60.6% と高く、FBS がこれ以上になっても軽度増加したのみであった。しかし、CV_{R-R} はコントロール状況とはほとんど関係を認めなかった。以上より、糖代謝異常の是正により NCV の改善はありうるが、神経障害自体の完全な回復はあまり期待できないことを示唆しているのではないと思われる。

糖尿病性神経障害が代謝障害によるとする説と細小血管症に由来するとの説がある。コントロール状況と NCV、振動覚異常との関係からは、糖尿病性神経障害の成因として代謝障害によるとする説を支持するものである。一方、著者の血管障害である網膜症と神経障害との関係の検討では、NCV の異常頻度は MCV、SCV と網膜症の程度が強い例ほど高く、また振動覚異常も Scott 3 以上では著明に高かった。また、持続性蛋白尿陽性例では NCV、振動覚異常も多い傾向がみられた。このように、血管障害を認めたものは、いずれも神経障害の頻度が高いことより、神経障害のもう一つの成因と考えられている神経組織内の栄養をつかさどる血管の障害によるとする説も否定しえない。

神経学的自覚症状との関連について、松岡⁹⁾、吉田ら²⁵⁾は NCV と関係があると述べている。今回の検討でも、MCV、SCV は体性神経障害の自覚症状を有するⅠ、Ⅱ群で異常頻度が高かったが、自律神経障害の自覚症状のみを有するⅢ群では異常頻度は低かった。しかし、振動覚異常と自覚症状の有無とは堀内ら¹⁷⁾も述べているように関連を認めず、神経学的自覚症状を有さない例でも高頻度に異常を認めた。このことから、糖尿病性神経障害の早期診断として、振動覚閾値の測定と自律神経障害を良く反映する CV_{R-R} の測定は有用であると考ええる。また、自覚症状より体性神経障害を有さないと思われる例でもアキレス腱反射の消失を認めた例が 62% あり、また振動覚異常とアキレス腱反射とは有意の相関があったことから、アキレス腱反射の有無も早期診断にとり有用であると考ええる。さらに、神経学的自覚症状がなく、アキレス腱反射が保たれている例では NCV の異常例はほとんど認めな

かったことより、体性神経障害の有無の判定にも役立つと考えた。

Page ら²⁰⁾、Murray ら²⁷⁾は自律神経症状がない糖尿病患者でも心電図 R-R 間隔の変動は減少していると述べているが、今回の検討では、自覚的に自律神経障害を有する例でのみ CV_{R-R} の異常頻度は著明に高かった。そして、アキレス腱反射、体性神経障害の自覚症状の有無とはほとんど関連を認めなかった。

自律神経障害を疑わせる症状と CV_{R-R} との関連については、景山¹⁸⁾は特に起立性低血圧、インポテンツ、無痛性下痢、発汗異常、残尿感と関連を認めたとしているが、今回の検討では排尿障害、便秘、発汗異常、立ちくらみ、インポテンツ、足冷感の出現頻度は CV_{R-R} 正常群に比し異常群で高い傾向にあったが、有意差は認めなかった。

また、罹病期間、コントロール状況と CV_{R-R} 値との間には一定の関係はなく、罹病期間 1 年未満の例においても CV_{R-R} の異常頻度は高く、40 歳未満、40 歳代の例においても異常頻度が高いことより、自律神経障害は糖尿病の初期症状となりうるものと考ええる。したがって、自覚症状と関係のある CV_{R-R} 値の測定は糖尿病性自律神経障害の早期診断に有用である。

以上より、糖尿病性神経障害は多種多様な神経症状を早期よりとるが、著者の成績からその診断には、① NCV よりは、振動覚、CV_{R-R} が有用である。②アキレス腱反射の有無も一助となると考えた。

結 論

糖尿病患者 127 名に対して MCV、SCV、振動覚閾値、CV_{R-R} を測定し、これら検査値と糖尿病の諸病態、特に神経学的所見との関係より、糖尿病性神経障害の早期診断法の検討を行った。

1) 糖尿病群では健常群と比較して、各年代とも MCV、SCV、CV_{R-R} の有意の低下と振動覚閾値の有意の上昇を認めた。

2) 振動覚閾値と CV_{R-R} の異常頻度は罹病期間 1 年未満ですでに高いが、MCV と SCV の異常頻度は 1 年未満では低く、その後しだいに増加した。

3) 糖尿病のコントロール状況と関係が深かったのは MCV と SCV であり、特に FBS 200 mg/dl 以上、HbA_{1c} 11% 以上で異常頻度の著明な上昇を認めた。

4) 細小血管症の進展と MCV, SCV は有意の相関を認めた。しかし、振動覚閾値と CV_{R-R} とは相関を認めなかった。

5) 自律神経障害の自覚症状の有無と CV_{R-R} は関連が強かったが、NCV と振動覚閾値とは関連がなかった。

6) アキレス腱反射の有無と振動覚閾値は関連が強かった。

以上より、糖尿病性神経障害の早期診断には、振動覚閾値と CV_{R-R} の測定とアキレス腱反射の有無が有用であり、その進展状態をみるのには NCV が適していると思われた。

稿を終るに当たり、本研究に御協力を頂いた北村伸博士をはじめとする当教室末梢神経グループ各位に深く感謝致します。

なお、本論文の要旨は昭和 57 年、第 23 回日本神経学会総会(東京)、第 24 回日本老年医学会総会(京都)で発表した。

文 献

- 堀内光, 田中剛二, 仁木豊: 糖尿病の合併症; 特に Triopathy の初発徴候について。診断と治療, **37**, 1485~1492, 1962.
- Ellenberg, M.: Diabetic neuropathy; A consideration of factors in onset. Ann. Intern. Med., **52**, 1067~1075, 1960.
- Mulder, D.W., Lambert, E.H., Bastron, J.A. and Sprague, R.G.: The neuropathies associated with diabetes mellitus; A clinical and electromyographic study of 103 unselected diabetic patients. Neurology, **11**, 275~284, 1961.
- Downie, A.W. and Newell, D.J.: Sensory nerve conduction in patients with diabetes mellitus and controls. Neurology, **11**, 876~882, 1961.
- Collens, W.S., Zilinsky, J.D. and Boas, L.C.: Impaired vibratory sense in diabetes. Am. J. Med., **1**, 638~641, 1946.
- Wheeler, T. and Watkins, P.J.: Cardiac denervation in diabetes. Br. Med. J., **IV** (5892), 584~586, 1973.
- 沖中重雄: 糖尿病患者の神経障害。糖尿病, **5**, 3~22, 1962.
- 松岡健平: 糖尿病性神経障害の定量的検査法。糖尿病, **16**, 213~225, 1973.
- Lawrence, D.G. and Locke, S.: Motor nerve conduction velocity in Diabetes. Arch. Neurol., **5**, 483~489, 1961.
- Skillman, T.G., Johnson, E.W., Hamwi, G.J. and Driskill, H.J.: Motor nerve conduction velocity in Diabetes Mellitus. Diabetes, **10**, 46~51, 1961.
- Mayer, R.F.: Nerve conduction studies in man. Neurology (Minneapolis), **12**, 1021~1030, 1962.
- Gilliat, R.W. and Willison, R.G.: Peripheral nerve conduction in diabetic neuropathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, **25**, 11~18, 1962.
- 馬場正之, 成田祥耕, 松永宗雄: 糖尿病患者の末梢神経伝導速度。"糖尿病性神経障害" (後藤由夫, 堀内光編), p. 54~61, 文光堂, 東京, 1979.
- 広瀬久也: 糖尿病患者の運動神経最大伝導速度。慶応医, **47**, 177~184, 1970.
- Williamson, R.T.: The vibratory sensation in diseases of the nervous system. Am. J. Med. Sci., **164**, 715~727, 1922.
- Steiness, I.B.: Vibratory perception in Diabetics. A biothesiometric study. Acta Med. Scand., **158**, 327~335, 1957.
- 堀内光, 仁木豊, 北村信一, 田中剛二: 糖尿病患者の振動覚異常。糖尿病, **11**, 139~145, 1968.
- 景山茂: 心電図 R-R 間隔の変動と自律神経系; 生理学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.
- Gregersen, G.: Vibratory perception threshold and motor conduction velocity in diabetics and non-diabetics. Acta Med. Scand., **183**, 61~65, 1968.
- 鬼頭昭三, 山本みゆき: 糖尿病性神経障害。臨床と研究, **52**, 39~43, 1975.
- 北村信一: 糖尿病性ノイロパシー。"糖尿病のすべて" (葛谷信貞編), p. 370~379, 南江堂, 東京, 1971.
- Fraser, D.M., Campbell, I.W., Ewing, D.J., Murray, A., Neilson, J.M.M. and Clarke, B.F.: Peripheral and autonomic nerve function in newly diagnosed diabetes mellitus. Diabetes, **26**, 546~550, 1977.
- Bischoff, A.: Ultrastructural pathology of peripheral nervous system in early diabetes. Adv. Metab. Disord., **2** (Suppl. 2), 441~449, 1973.
- Lamontagne, A. and Buchthal, F.: Electrophysiological studies in diabetic neuropathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, **33**, 442~452, 1970.
- 吉田忠義, 石橋浩明, 宮城隆, 田辺晃久, 菅野仁平: 糖尿病患者の末梢神経伝導速度。糖尿病, **21**, 449~458, 1978.
- Page, M.M. and Watkins, P.J.: The heart in diabetes; Autonomic neuropathy and cardiomyopathy. Clin. Endocrinol. Metab., **6**, 377~388, 1977.
- Murray, A., Ewing, D.J., Campbell, I.W., Neilson, J.M.M. and Clarke, B.F.: R-R interval variations in young male diabetics. Br. Heart J., **37**, 882~885, 1975.

(受付: 1985 年 1 月 9 日)