

糖尿病患者の心拍変動に及ぼす

背景因子の検討

— 多変量解析を用いて —

東京医科大学内科学教室 (指導: 伊藤久雄主任教授)

藤 邑 雅 子

【要旨】 ホルター心電図記録より得た R-R 間隔のパワースペクトル解析から求めた平均 24 時間高周波成分 (HF), 低周波成分 (LF) が如何なる因子により影響を受けるか重回帰分析により検討した。対象は 108 例 (男 73 例, 女 35 例) のインスリン非依存型糖尿病患者である。年齢 57.9 ± 8.6 (mean \pm SD) 歳, 罹病期間 8.8 ± 5.8 年であった。検討した因子は心拍数, 深呼吸時の心拍変動係数 (以下 CV_{RR}), 罹病期間, HbA_{1c} , 蛋白尿, 糖尿病性網膜症, 神経伝導速度, 振動覚, 起立試験, 虚血性心疾患, 高血圧, 年齢, アルコール, 肥満度である。HF, LF の重回帰分析ではともに心拍数, CV_{RR} , 糖尿病性網膜症, 蛋白尿, 年齢が有意の変数であった。決定係数は 0.57 (HF), 0.62 (LF) であった。分割決定係数では HF では CV_{RR} 0.12, 心拍数 0.221, 網膜症 0.097, 蛋白尿 0.124, 年齢 0.005, LF では各々 0.239, 0.108, 0.129, 0.081, 0.042 であった。自律神経機能は HF, LF の変動の約 35% と, 糖尿病合併症は約 20% と関連した。LF/HF の明らかな低下は LF の低下, LF/HF の明らかな増加は HF の低下が関与する事が示唆された。

はじめに

糖尿病患者において自律神経障害はその quality of life を損なうだけでなく, 予後をも著しく悪化させる因子として重要視されている¹⁾。そのため自律神経機能の検査は重要であるが, 従来から用いられている CV_{RR} や起立試験では, 自律神経の評価には不十分であった。最近, R-R 間隔変動のパワースペクトル解析により自律神経機能の活動を弁別定量評価する事が可能となった²⁾。本法をホルター心電図より得た 24 時間 R-R 間隔の解析に応用し, 自律神経機能の日内変動が検討されるようになった。その結果, 糖尿病以外でも心筋梗塞, うっ血性心不全, アルコール依存症等で自律神経機能の低下が認められるとの報告³⁾⁴⁾ がなされるようになった。糖尿病患者には虚血性心疾患の合併も多く, 糖尿病患者の自律神経機能に糖尿病性神経症の他に虚血性心疾患等の影響が考えられる。しかし自律神経機能と背景因子に関しての多変量解析の報告は検索した範囲では

見られなかった。日常診療にあたっては時間毎の解析よりも 24 時間の平均値の方が利用し易い。そこでホルター心電図記録より得た R-R 間隔のパワースペクトル解析を用い高周波成分, 低周波成分の 24 時間の平均値が糖尿病患者の自律神経機能をどの程度表しているか, どのような背景因子と関連しているか, 多変量解析により検討した。

対象および方法

対象は, 東京医大病院糖尿病外来に通院中のインスリン非依存型糖尿病患者 108 例 (男 73 例, 女 35 例) である。第 1 表の如く, 年齢は 57.9 ± 8.6 歳 (33~73 歳), 罹病期間 8.8 ± 5.8 年 (9 カ月~22 年) であった。糖尿病性網膜症については非合併 60 例, 単純性網膜症合併 32 例, 前増殖性および増殖性網膜症合併 16 例であった。蛋白尿については微量アルブミン尿陰性 64 例, 微量アルブミン尿陽性 27 例, 持続性蛋白尿 17 例であった。ただしネフローゼ症候群を呈するもの, 血清クレアチニン 1.3 mg/dl 以上の

1995 年 1 月 20 日受付, 1995 年 2 月 13 日受理

キーワード: 心拍変動, パワースペクトル解析, 糖尿病性網膜症, 糖尿病性腎症, 多変量解析。

(別刷請求先: 〒160 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学病院第三内科学教室)

ものは除外した。高血圧は非合併 76 例，合併 32 例，高血圧合併例では Ca 拮抗剤，ACE 阻害剤服用例を含むが， α および β 遮断剤服用例は含まれていない。

1) 心拍変動のパワースペクトル解析

ホルター心電計により記録された 24 時間心電図を Marquette 社製 8000T にて解析し心拍変動を求め，FFT パワースペクトル解析より，24 時間平均の低周波数成分 (0.04~0.15 Hz，以下 LF)，高周波数成分 (0.15~0.40 Hz，以下 HF) を求めた。また非スペクトル解析により 24 時間の平均心拍数を求めた。

2) 神経学的検査

神経伝導速度として後脛骨神経伝導速度 (以下 MCV) を用いた。振動覚は，チェスト エム アイ社製振動感覚測定装置 TM-31 を用い，内側頰で測定した値を用いた。心電図 R-R 間隔変動は深呼吸時の値 (以下 CV_{RR}) を用いた。起立試験は起立 10 分後の血圧が 20 mmHg 以上低下した時を陽性とした。

3) その他の検査項目

(1) 肥満度: 体重/[身長-100)×0.9]×100 として算出した。

(2) 血圧: ホルター心電図を記録した前後 3 回の平均値より収縮期血圧 160 mmHg 以上，拡張期血圧 95 mmHg 以上の者，及び降圧剤を服用治療中の者を高血圧ありとした。高血圧なしを 1，ありを 2 とした。

(3) HbA_{1c}: ホルター心電図記録前 1 年間の平均値で示した。

(4) 糖尿病性網膜症: 網膜症を認めないものを 1，単純性網膜症を 2，前増殖性網膜症以上を 3 と数量化した。

(5) 蛋白尿: 微量アルブミン尿陰性を 1，微量アルブミン尿陽性を 2，持続性蛋白尿を 3 と数量化した。

(6) 虚血性心疾患: 運動負荷により，0.1 mV 以上の水平或は下向き型の ST 低下又は陰性 U 波の出現を認め陽性と判定された者，狭心症を有する者，並びに心筋梗塞の既往歴のある者を 2 とし，認めない者を 1 とした。

(7) アルコール: アルコールを摂取しないか時に摂取するものを 1，一日の摂取量が 60 ml 以下を 2，61 ml 以上を 3 と数量化した。

糖尿病性網膜症，蛋白尿，高血圧の有無，虚血性心疾患の有無，アルコール摂取量，起立試験は前期の如く数量化し単相関，重回帰分析に用いた。

多群間の検定は DUNNETT 検定を用い，p<0.05 を統計上有意とした。単相関は Pearson，多変量解析は重回帰分析に変数増減法を適用し，有意水準 0.10 で統計学的に有意な変数を選択した。

結 果

背景因子については第 1 表に示した。

1) HF, LF と種々の検査項目との単相関

24 時間平均 LF, HF, 心拍数, CV_{RR}, 年齢, 罹病期間, HbA_{1c}, 肥満度, 糖尿病性網膜症, 蛋白尿,

第 1 表 患者の背景因子と検査成績 (mean±SD)

年齢	57.9±8.6 歳	高血圧	{ 無 76 例 有 32 例
性	{ 男 73 例 女 35 例	虚血性心疾患	{ 無 78 例 有 27 例
罹病期間	8.8±5.8 年	QTc の延長	{ 無 9 例 有 99 例
糖尿病性網膜症	{ 無 60 例 単純性 32 例 増殖性 16 例	アルコール飲酒歴	{ 無~極少 57 例 60 ml/日以下 21 例 61 ml/日以上 30 例
蛋白尿	{ 無 64 例 微量アルブミン尿 27 例 持続性蛋白尿 17 例	心拍数	75.3±9.6/min
HbA _{1c}	8.5±1.6%	LF	5.06±1.12 ln (ms ²)
肥満度	111.4±20.6%	HF	4.06±0.96 ln (ms ²)
神経伝導速度	40.7±4.5 m/sec	LF/HF	1.26±0.20
振動覚	36.8±33.8 μ m	CV _{RR}	3.9±2.2%
起立試験	陰性 71 例 陽性 28 例		

第2表 検査成績，背景因子各々の単相関

	LF	HF	HR	CV _{RR}	AGE	DURA	HbA _{1c}	OI	DR	UP	HT	IHD	ALC	MCV	VS	STA
LF	1.00	0.85	-0.29**	0.46****	-0.09	-0.20*	-0.21*	-0.02	-0.45****	-0.24*	-0.25**	-0.24*	0.18	0.12	-0.30**	-0.16
HF	0.85****	1.00	-0.49****	0.26*	-0.05	-0.29**	-0.27**	0.01	-0.38****	-0.23*	-0.14	-0.21*	0.04	0.15	-0.16	-0.02
HR	-0.29**	-0.49****	1.00	0.04	-0.37**	0.22*	0.22*	-0.01	0.14	0.08	0.01	0.14	0.08	-0.18	0.06	-0.07
CV _{RR}	0.46****	0.26*	0.04	1.00	-0.32**	-0.01	0.03	-0.02	-0.14	-0.24*	-0.17	-0.34**	0.03	0.22*	-0.26*	-0.04
AGE	-0.09	0.05	-0.37***	-0.32**	1.00	-0.08	-0.16	-0.09	-0.09	-0.04	0.08	0.15	-0.16	-0.17	0.27**	-0.03
DURA	-0.20*	-0.29**	0.22*	-0.01	-0.08	1.00	0.19*	-0.17	0.18	0.20*	-0.08	0.08	-0.03	-0.21	0.15	-0.11
HbA _{1c}	-0.21*	-0.27**	0.22*	0.03	-0.16	0.19*	1.00	0.10	0.30**	0.21*	0.01	0.04	-0.03	-0.32**	0.05	-0.02
OI	-0.02	0.01	-0.01	-0.02	-0.09	-0.17	0.10	1.00	-0.05	0.20	0.24*	0.01	-0.16	0.22	0.14	0.20
DR	-0.45****	-0.38****	0.14	-0.14	-0.09	0.18	0.30**	-0.05	1.00	0.17	0.11	0.20	-0.10	-0.17	0.36***	0.10
UP	-0.24*	-0.23*	0.08	-0.24*	-0.04	0.20*	0.21*	0.20	0.17	1.00	0.17	0.34***	-0.08	-0.08	0.14	-0.01
HT	-0.25**	-0.14	0.01	-0.17	0.08	-0.08	0.01	0.24*	0.11	0.17	1.00	0.15	-0.12	-0.09	0.01	0.13
IHD	-0.24*	-0.21*	0.14	-0.34**	0.15	0.08	0.04	0.01	0.20	0.34***	0.15	1.00	0.07	-0.18	0.21*	0.07
ALC	0.18	0.04	0.08	0.03	-0.16	-0.03	-0.03	-0.16	-0.10	-0.08	-0.12	0.07	1.00	-0.14	-0.22*	0.02
MCV	0.12	0.15	-0.18	0.22*	-0.17	-0.21	-0.32**	0.22	-0.17	-0.08	-0.09	-0.18	-0.14	1.00	-0.11	0.09
VS	-0.30**	-0.16	0.06	-0.26*	0.27**	0.15	0.05	0.14	0.36***	0.14	0.01	0.21	-0.22*	-0.11	1.00	0.05
STA	-0.16	-0.02	-0.07	-0.04	-0.03	-0.11	-0.02	0.20	0.10	-0.01	0.13	0.07	0.02	0.09	0.05	1.00

*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001 ****P<0.0001

LF は 24 時間の平均低周波成分，HF は 24 時間の平均高周波成分，HR は心拍数，CV_{RR} は探呼吸時の心拍変動係数，AGE は年齢，DURA は罹病期間，OI は肥満度，DR は糖尿病性網膜症の程度，UP は蛋白尿の程度，HT は高血圧の有無，IHD は虚血性疾患の有無，ALC はアルコール摂取量，MCV は後脛骨神経伝導速度，VS は振動覚，STA は起立試験を表す。

高血圧の有無，虚血性心疾患の有無，アルコール摂取量，神経伝導速度，振動覚，起立試験の単相関を第 2 表に示した。HF は心拍数，CV_{RR}，罹病期間，HbA_{1c}，糖尿病性網膜症，蛋白尿，虚血性心疾患の有無と有意の相関を認めた。LF も HF とほぼ同様に心拍数，CV_{RR}，罹病期間，HbA_{1c}，糖尿病性網膜症，蛋白尿，高血圧の有無，虚血性心疾患の有無，振動覚，と有意の相関を示した。

2) HF, LF を目的変数とした重回帰分析

HF を目的変数とし，単相関を認めた心拍数，CV_{RR}，罹病期間，HbA_{1c}，蛋白尿，糖尿病性網膜症，虚血性心疾患，それに年齢，高血圧を加えた因子について，変数増減法を用いた重回帰分析の結果を第 3 表に示した。年齢，糖尿病性網膜症，心拍数，CV_{RR}，蛋白尿が有意な変数として選ばれた。各々の偏回帰係数，回帰式は第 3 表に示した。決定係数は 0.57 であった。以上の結果から算出した分割決定係数は，年齢で 0.005，糖尿病性網膜症 0.097，心拍数 0.221，CV_{RR} 0.120，蛋白尿 0.124 であった。

LF についても単相関を認めた心拍数，CV_{RR}，罹病期間，HbA_{1c}，糖尿病性網膜症，蛋白尿，虚血性心疾患，高血圧，振動覚，そして年齢を加えた因子について，HF と同様の方法で行った重回帰分析の結果を第 4 表に示した。HF と同じく年齢，糖尿病性網膜症，心拍数，CV_{RR}，蛋白尿が有意の変数として

選ばれた。各々の偏回帰係数，回帰式は第 4 表に示した。決定係数は 0.62 であった。分割決定係数は年齢 0.042，糖尿病性網膜症 0.129，心拍数 0.108，CV_{RR} 0.239，蛋白尿 0.081 であった。

3) LF/HF の変動と LF, HF, 心拍数の変化

LF, HF のバランスを見るために前述した LF, HF から LF/HF を求め，そのヒストグラムを第 1 図に示した。LF/HF 比の 90% が 1.01-1.54 に分布していた。1.01 未満(減少群)，1.01 以上 1.54 未満(普通群)，1.54 以上(増加群)に分け各々の LF, HF, 心拍数の平均値を第 2 図に示した。減少群の LF, HF, 心拍数は 3.56±1.66 ln (ms²)，3.70±1.37 ln (ms²)，74.4±4.1/min であった。普通群は 5.22±0.94，4.10±0.91，75.5±8.9 であった。増加群は 4.77±0.29，2.7±0.39，84.5±2.6 であった。減少群では普通群より LF が有意に低かった (p<0.01)。一方増加群では HF が普通群より有意に低かった (p<0.01)。心拍数は普通群より，増加群で増加し，普通群と増加群の差は有意であった (p<0.05)。

考 案

心拍の変動周期は，パワースペクトル解析により生理的な呼吸の影響を反映する HF と，血管運動に関係する血圧調節系が持つ周期を反映する LF とから成ることが明らかとなった。交感神経刺激試験で

第 3 表 HF を目的変数とした時の重回帰分析

説明変数	偏回帰係数	標準誤差	Prob>T	分割決定係数
年齢 (X ₁)	-0.02	0.01	0.0708	0.005
糖尿病性網膜症 (X ₂)	-0.34	0.13	0.0098	0.097
心拍数 (X ₃)	-0.05	0.01	0.0001	0.221
呼吸性心拍変動係数 (X ₄)	0.16	0.05	0.0062	0.120
蛋白尿 (X ₅)	-0.38	0.13	0.0053	0.124

決定係数：0.57

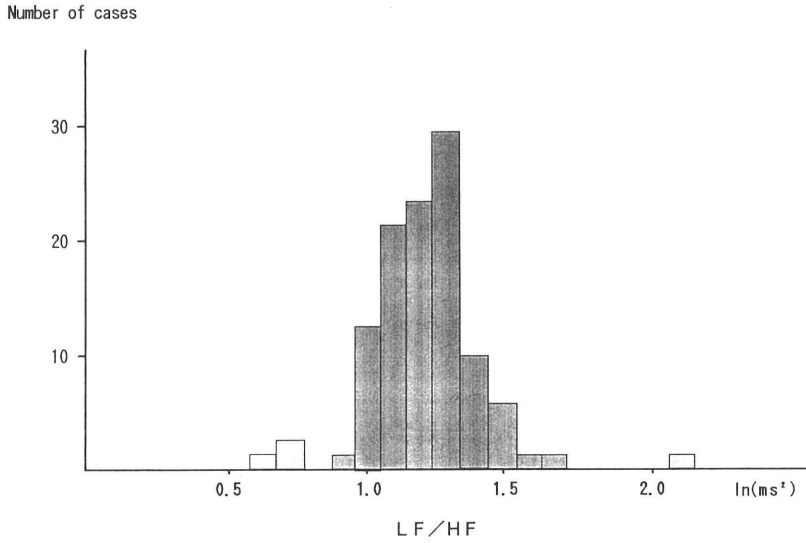
$$y = -0.02 X_1 - 0.34 X_2 - 0.05 X_3 + 0.16 X_4 - 0.38 X_5 + 8.94$$

第 4 表 LF を目的変数とした時の重回帰分析

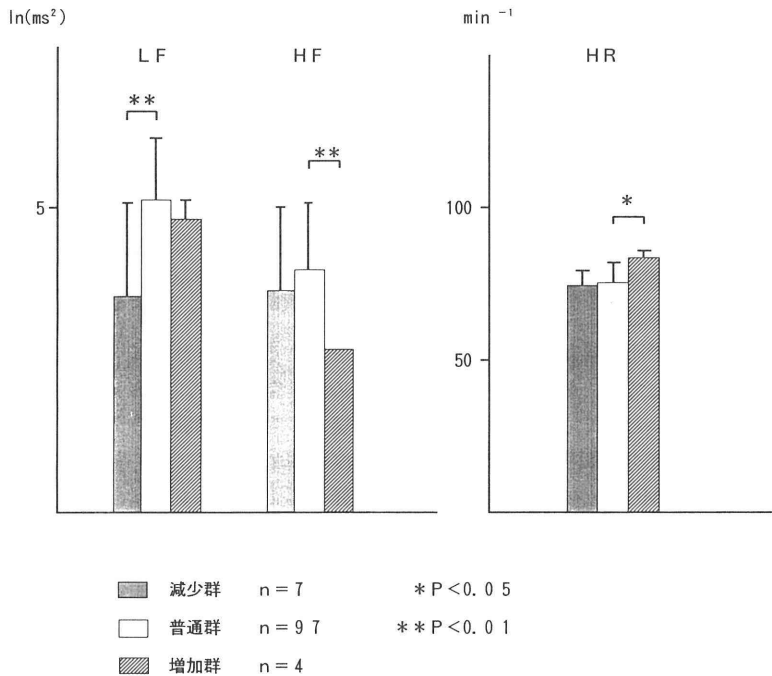
説明変数	偏回帰係数	標準誤差	Prob>T	分割決定係数
年齢 (X ₁)	-0.03	0.01	0.0083	0.042
糖尿病性網膜症 (X ₂)	-0.38	0.14	0.0084	0.129
心拍数 (X ₃)	-0.04	0.01	0.0030	0.108
呼吸性心拍変動係数 (X ₄)	0.26	0.05	0.0001	0.239
蛋白尿 (X ₅)	-0.29	0.13	0.0284	0.081

決定係数：0.62

$$y = -0.03 X_1 - 0.38 X_2 - 0.04 X_3 + 0.26 X_4 - 0.29 X_5 + 9.07$$



第 1 図 LF/HF のヒストグラム



第 2 図 LF/HF 減少群 (n=7), LF/HF 普通群 (n=96), LF/HF 増加群 (n=5) の LF, HF, 心拍数の比較 (mean±SD)

ある起立負荷により LF が有意に増加し HF が有意に減少する事、副交感神経刺激試験である深呼吸負荷により LF が有意に減少し HF が有意に増加する事、交感神経および副交感神経遮断薬の投与実験に

より、HF は副交感神経活動を、LF は副交感神経により修飾された交感神経活動を反映すると考えられる様になった²⁵⁾。日常生活でのホルター心電図の記録は一定条件下ではなく、またサンプリング間隔も

8 msec と粗いため、パワースペクトル解析の材料として疑問視する意見もある⁹⁾。しかし村川ら⁷⁾は精度は落ちるものの HF と心拍数に負の相関を認めた事からホルター心電図記録でも自律神経活動の評価が可能と述べている。中川ら⁸⁾は健康人、糖尿病患者の 24 時間平均の HF, LF が低値のものは 1 時間毎の HF, LF も低値の傾向を示したと述べている。

そこで今回 24 時間の平均 HF, LF と末梢神経検査、背景因子との単相関をみると、HF は糖尿病性網膜症と負の相関、CV_{RR} と弱い正の相関、蛋白尿、糖尿病の罹病期間、1 年間の平均 HbA_{1c}、虚血性心疾患と弱い負の相関を認めた。しかし MCV、起立試験、アルコールの飲酒量、高血圧の有無、とは相関を示さなかった。LF は、糖尿病性網膜症、蛋白尿、罹病期間、虚血性心疾患、HbA_{1c} の他高血圧の有無、振動覚とも相関を認めた点が HF と異なった。これは LF が血管運動を反映する血圧調節系の機能を表現しているためかも知れない。HF と LF が MCV と相関を示さなかったのは、自律神経障害で障害される神経線維は小径無髄神経線維であるが、後脛骨神経は大径有髄神経である事が関与している可能性がある。神経伝導速度は被験神経束のうち最も早く刺激が伝わる神経線維のものを表す。大径線維は伝導速度が大きく、小径線維は小さいこと、障害のない神経線維の方が障害されている神経線維より伝導速度が大きいため、神経伝導速度は被験神経束の中で最も太い径の障害の無い線維の伝導速度を示す。そのため糖尿病性神経障害で小径線維と大径線維のどちらが先に障害されるにしても、神経伝導速度の感度はそれほど良好ではないと考えられる。さらに神経伝導速度の測定法の精度を疑問視する意見もある⁹⁾。そのため LF, HF と MCV が相関しなかったのは、自律神経と末梢神経の障害が平行しないためか、神経伝導速度の測定法に問題があるのか、今後、運動神経刺激後、中枢側に伝わり脊髄前核細胞に達した興奮が、神経細胞の再興奮によって末梢に戻ってきて生じる F 波の潜時等による検討も必要と考えられた。LF と起立試験が相関を示さなかったのは起立試験を tilt table を用いて行わなかった事、20 mmHg 以上の血圧下降を陽性とした判定方法に影響された可能性が考えられる。

Ewing ら¹⁰⁾ は、心電図 R-R 間隔変動と罹病期間が逆相関すること、The Diabetic Control and Complication Trial Research Group¹¹⁾ によれば Val-

salva 法による副交感神経障害が HbA_{1c} との間に有意の相関が認められたと報告している。しかし LF, HF は罹病期間や HbA_{1c} との間に相関を認めないとの報告¹²⁾ もあり、これら検査成績と糖代謝、合併症の関連については一定の見解は得られていない。自律神経機能は年齢が進むに従い低下する事を考えると、年齢と罹病期間は互いに関連し、更にこれらに対し血糖コントロール状態が関与するため HF, LF と年齢、罹病期間、HbA_{1c} 等の関係については各々の要素を厳密に検討する必要がある。そのためには多変量解析が有用と考えた。

そこで重回帰分析の結果を見ると第 3 表、第 4 表に示したように、HF, LF は共に心拍数、CV_{RR}、の他に糖尿病性網膜症、蛋白尿の重症度、年齢が有意に関与していることを示す成績であった。HF の決定係数から心拍数、CV_{RR}、糖尿病性網膜症、蛋白尿、年齢で HF の変動の 57% を説明できると考えられた。HF は心拍数と負の、CV_{RR} と正の有意の相関を認め、分割決定係数から心拍数は HF の変動の 22%、CV_{RR} は 12% 程度説明していると考えられた。LF においても、決定係数から前述した 5 変数で LF の変動の 62% を説明できると考えられた。LF は CV_{RR} と負の、心拍数と正の有意の相関を認め、分割決定係数から CV_{RR} は LF の変動の 24%、心拍数は 11% 程度説明できると考えられた。LF に比し、HF の変動には心拍数が CV_{RR} より関連すると考えられた。これらの値から 24 時間の HF, LF は自律神経機能を表すと考えられた。心拍数は自律神経系のバランスの指標となり、頻脈は副交感神経の抑制と交感神経の緊張を、徐脈はその逆を意味する。しかし、軽度の運動負荷による心拍数増加の多くは、副交感神経の低下によるもので、交感神経の関与は少ない事が健康人で示されている事⁷⁾ から、HF の方がより多く心拍数と関連を示したと考えられる。LF は血管運動に関係する血圧調節系が持つ周期を反映するが、この系には呼吸も作用する。最近、CV_{RR} は副交感神経機能のみならず、交感神経機能も反映していると考えられている事¹³⁾ から LF の変動に CV_{RR} が最も関連したと推測された。岡らも単相関ではあるが LF と CV_{RR} の相関が HF と CV_{RR} との相関よりやや高い相関を示す事を報告¹⁴⁾ している。

単相関で認められた HF, LF と罹病期間、HbA_{1c} の関連は重回帰分析では認められなかった。インスリン非依存型糖尿病では正確な罹病期間を聴取する

のは困難である事、罹病期間は蛋白尿 ($r=0.20$, $p<0.05$) と有意に相関し、HbA_{1c} は糖尿病性網膜症 ($r=0.30$, $p<0.01$), 蛋白尿 ($r=0.21$, $p<0.05$) と有意に相関している事が関連している可能性がある。また HF, LF の変動が 1 年という短期の血糖コントロールより、より長い過去の糖尿病の糖代謝異常、その結果による細小血管障害を含む種々の異常と関連する事を示唆するものと考えられる。

HF, LF の変動に対する網膜症、蛋白尿、年齢の関与は、各々の分割決定係数から HF では網膜症が約 10%、蛋白尿が約 12%、年齢が約 0.5% と考えられた。同様に LF の変動には網膜症が約 13%、蛋白尿が約 8%、年齢が約 4% 関連していると考えられた。年齢の関与が HF より LF で大きかった。Hayano ら¹⁵⁾ は正常者では LF は加齢により減少するとしているが、糖尿病患者においても正常人と同様の年齢の関与が認められた。網膜症、蛋白尿は両者あわせて HF の変動に約 22%、LF の変動に約 21% 関与している。LF, HF の変動には自律神経のみならず中枢神経系、末梢血管抵抗、受容体の障害、心筋の収縮能の影響が考えられる。網膜症、蛋白尿は糖代謝、細小血管症、動脈硬化を介し中枢神経系、末梢血管抵抗、受容体の障害、心筋の収縮能に影響を及ぼし LF, HF の変動に関与する事が示唆された。Hayano ら¹⁵⁾ は特に呼吸依存性の HF の低下は左室機能、心筋梗塞の既往の有無、あるいは洞房結節動脈の狭窄の有無と無関係であることから、冠動脈疾患の結果として二次的に副交感神経機能の低下が生じるといふより、むしろ副交感神経機能の低下が冠動脈硬化を促進する要素になるという考え方を提唱しているが、本研究でも虚血性心疾患は HF, LF と単相関を認めたものの、重回帰分析で有意な相関を示さなかった。Ca 拮抗剤等の薬剤による可能性は心拍数とは単相関を認めないため、否定的であり、Hayano らの考えを支持する成績であった。

LF/HF で交感神経、副交感神経のバランスを見ると LF/HF 減少群、増加群は普通群より LF, HF 共に低い値であったが LF/HF の減少は LF の低下、増加は HF の低下によるものであった。また普通群より増加群で心拍数は有意の増加を示したことから糖尿病患者にみられる頻脈は副交感神経機能低下によるという従来の考え方と一致する結果が得られた。

結 語

108 例のインスリン非依存型糖尿病患者についてホルター心電図 R-R 変動をパワースペクトル解析し、これにより得られた 24 時間平均の LF, HF に対し、いかなる背景因子が関与しているかを重回帰分析により検討した。

1. HF は心拍数, CV_{RR}, 糖尿病性網膜症, 蛋白尿, 年齢と有意の関連を認めた。その決定係数は 0.57 であった。各々の分割決定係数は 0.221, 0.12, 0.097, 0.124, 0.005 であった。

2. LF は心拍数, CV_{RR}, 糖尿病性網膜症, 蛋白尿, 年齢と有意の関連を認めた。その決定係数は 0.62 であった。各々の分割決定係数 0.108, 0.239, 0.129, 0.081, 0.042 であった。

3. HF, LF の変動に自律神経機能が約 35%、糖尿病合併症が約 20% 関連していると考えられた。

4. LF/HF 減少群では LF が有意に低値であった ($p<0.01$)。

5. LF/HF 増加群では HF が有意に低値であった ($p<0.01$)。

6. LF/HF の増加にしたがい心拍数は増加し、普通群と増加群の差は有意であった ($p<0.05$)。

(謝辞)

稿を終えるに臨み、ご指導ご校閲を承りました東京医科大学内科学教室第三講座伊藤久雄教授に深謝致すとともに本研究に対し種々のご指導ご援助を頂いた第二内科学教室松原哲博士、第三内科学教室能登谷洋子博士に感謝致します。また、ご協力頂きました第三内科学教室生化学班各位に心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Ewing DJ, Clarke BF: Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. Clin Endocrinol Metab 15: 855~888, 1986
- 2) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S & Malliani A: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a maker of symptho-vagal interaction in man and conscious dog. Circ. Res. 59: 179~193, 1986
- 3) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ, the Multicenter post-infarction research group: De-

- creased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **59**: 256~266, 1987
- 4) 横山 颯, 高木俊和, 石井裕正, 村松太郎, 桶田哲夫, 丸山勝也, 加藤眞三, 武井 泉, 土谷雅春: アルコール依存症を合併した糖尿病患者における自律神経障害—R-R 間隔変動係数による検討—. *糖尿病* **34**: 395~401, 1991
 - 5) Pomeranz B, Macaulay RBJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger C, Shann on DC, Cohen RJ & Benson H: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* **248**: H151~H153, 1985
 - 6) 矢永尚士: ホルター心電図における自律神経機能研究面から. *Jpn. J. Electrocardiology* **12**: 59~66, 1992
 - 7) 村川裕二, 井上 博: 心拍変動と自律神経機能. *臨床検査* **36**: 623~625, 1992
 - 8) 中川幹子, 藤野孝雄, 高橋尚彦, 石田修二, 渡邊真理, 丹羽祐子, 伊藤康子, 桶田俊光, 犀川哲典, 伊藤盛夫: 糖尿病患者の心拍変動と QT 間隔の検討—特に心臓死との関連について—. *Jpn. J. Electrocardiology* **14**: 177~188, 1994
 - 9) 後藤由夫, 鈴木研一, 大山 武: 糖尿病性神経障害の診断基準. *Parma Medica* **11**: 33~39, 1993
 - 10) Ewing DJ, Campbell IW, & Clarke BF: The natural history diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* **49**: 95~108, 1980
 - 11) The DCCT research group: Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of diabetic control and complication trial (DCCT). *Diabetes* **37**: 476~481, 1988
 - 12) 上田信行: 心電図 RR 間隔のパワースペクトル解析を用いた糖尿病性自律神経障害の評価. *糖尿病* **35**: 17~22, 1992
 - 13) 井上和宏, 緒方 甫, 三宅晋司, 神代雅春: 心電図 R-R 間隔変動係数 (CV_{R-R} 値) における自律神経系の関与. *自律神経* **28**: 95~101, 1991
 - 14) 岡 尚省, 持尾聡一郎, 佐藤健一, 野原 勉, 沼田 明, 磯貝行秀: 脈拍および血圧のスペクトル解析を用いた糖尿病性自律神経障害の検討. *自律神経* **29**: 585~591, 1992
 - 15) Hayano J, Sakakibara Y, Kodama M, Ohe N, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, & Takata, K: Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease; its relation to angiographic severity. *Circulation* **81**: 1217~1224, 1990

Factors Affecting Heart Rate Variability in Patients with Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus Evaluated by Multiple Regression Analysis

Masako FUJIMURA

Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College
(Director: Professor Hisao ITO)

Various factors affecting the average 24-hour high frequency component (HF) and low frequency component (LF) were evaluated using multiple regression analysis determined by using power spectral analysis on the R-R records obtained from 24-hour Holter electrocardiograms in 108 diabetic patients (73 males 35 females, age 59.9 ± 8.6 years (mean \pm SD), duration of diabetes 8.8 ± 5.8 years). The monitored factors were heart rate, the coefficient of variation R-R (CV_{RR}), age, the duration of diabetes, HbA_{1C} , proteinuria, diabetic retinopathy, sural nerve conduction velocity, ischemic heart disease, hypertension and intake of alcohol. The significant explanatory variables in the HF and LF were heart rate, CV_{RR} , diabetic retinopathy, proteinuria and age. The coefficient of determination was 0.57 in the HF, 0.62 in the LF, The coefficients of division were 0.12 in CV_{RR} , 0.221 in heart rate, 0.097 in diabetic retinopathy, 0.124 in proteinuria and 0.005 in age for HF. By comparison, for LF they were 0.239, 0.108, 0.129, 0.081 and 0.05 respectively. These results indicate that the HF or LF express autonomic nerve function and were affected by diabetic microangiopathy. In the group of decreased LF/HF, the LF level was significantly lower than in that of normal LF/HF ($p < 0.01$). In the group of increased LF/HF, the HF level was significantly lower and heart rate was significantly more frequent than in that of normal LF/HF ($p <$

0.01, $p < 0.05$).

These results are in accord with the conventional theory that the decreased LF/HF was induced by a decrease of the LF and the increase of LF/HF was induced by a decrease of the HF.

<Key words> Heart rate variability, Diabetic retinopathy, Diabetic nephropathy, Diabetes mellitus, Multiple regression analysis.
