

## 原著 有痛性糖尿病性神経障害における疼痛の強さは 自律神経障害の程度を反映する

昭和大学医学部内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科学部門）

樋口 明子\* 林 俊行 長池 弘江  
山本 咲 友安 雅子 原 賀子  
小原 信 山本 剛史 福井 智康  
平野 勉

抄録：糖尿病性神経障害において患者の自覚症状である痛みとしびれの強さが、他覚的検査である自律神経障害の程度と関連するかについてはこれまでに検討されていない。そこで2型糖尿病患者42例を対象に、神経障害に伴う痛みとしびれの数値評価スケール（numerical rating scale：NRS）と自律神経障害の指標である心電図R-R間隔変動係数（coefficient of variation of R-R interval：CVR-R）、Schellong試験での血圧変化量との関連性を検討した。Schellong試験は臥床時に血圧、脈拍を測定し、起立直後から2分ごとに10分後まで血圧と脈拍を測定した。起床時の血圧から臥床時の平均血圧を減じた血圧を $\Delta$ 血圧とし、最大変化量を $\Delta$ 最大血圧とした。末梢神経障害を有さない患者をNo DPN（diabetic polyneuropathy：DPN）、末梢神経障害を有するが、痛みやしびれを自覚していない患者をPainless DPN、末梢神経障害を有し、痛みやしびれを伴う患者をPainful DPNに分類した（各々19, 12, 11名）。各群のHbA1cに有意差はなかったが、糖尿病の罹病期間はPainless DPN、Painful DPNでNo DPNより有意に長かった。No DPNのCVR-Rは他2群より有意に低値であり、Schellong試験の反応性 $\Delta$ 最大血圧はNo DPN  $-13.4 \pm 11.1$ 、Painless DPN  $-11.8 \pm 7.8$  mmHgに対して、Painful DPNで $-26.9 \pm 20.2$  mmHgと有意に低値であった。痛みとしびれのNRSと $\Delta$ 最大血圧との間は、それぞれ有意な負の相関を認めた（ $r = -0.47$ ,  $p < 0.01$ ）（ $r = -0.48$ ,  $p < 0.01$ ）。本研究によりPainful DPNの自覚症状である疼痛の強さが他覚所見である自律神経障害の程度を反映することが初めて示された。

キーワード：2型糖尿病，有痛性糖尿病性神経障害，自律神経障害，起立性低血圧

糖尿病性末梢神経障害（Diabetic polyneuropathy：DPN）は糖尿病による合併症のうち最も早期から出現し、かつ高頻度に引き起こされる合併症である。糖尿病性末梢神経障害では神経の異常インパルの発生により痛みやしびれといった不快な症状が出現する。さらに進行すると神経線維の脱落に伴い感覚鈍麻や無知覚に至り、足壊疽や下肢切断の誘因ともなる。DPNのうち、痛みやしびれを伴う神経障害は有痛性神経障害と称され、不眠や抑うつの原因ともなり、糖尿病患者のQOLを著しく低下させる。さらに糖尿病は自律神経も障害し、無痛性心筋梗塞や致死性不整脈の誘因ともなり、生命予後を悪化させる<sup>1-3)</sup>。

近年、Singletonらは末梢神経障害が糖尿病の前段階である耐糖能異常（impaired glucose tolerance：IGT）の時期から出現することと、これら患者の特徴として有痛性神経障害が多いことを報告した<sup>4)</sup>。さらに有痛性神経障害では、高率に自律神経障害を伴うことが報告されており<sup>5,6)</sup>、神経障害の評価については末梢神経障害の有無だけでなく、痛みやしびれの自覚症状についても問診することの重要性が明らかにされている。

しかし、糖尿病患者における痛みやしびれの自覚症状は非常に主観的で、かつ複雑であるため客観的な評価が困難である。そのため痛みやしびれの強さが、他覚的検査である自律神経障害の程度と関連す

\*責任著者

るかについては、これまで検討されていない。そこで今回われわれは、当院に教育入院した2型糖尿病患者を対象に有痛性神経障害に伴う痛みとしびれの数値的評価スケール (numerical rating scale : NRS) と、副交感神経障害の指標である心電図 R-R 間隔の変動係数 (coefficient of variation of R-R interval : CVR-R)、交感神経障害の指標である Schellong 試験による血圧変化量との関連性を検討した。

## 研究方法

対象は当院に入院し、目的ならびに方法など説明したうえで同意を得られた2型糖尿病患者42名 (男性28名/女性14名) であった。末梢神経障害の有無については、両側アキレス腱反射と振動覚の測定を行い、「糖尿病性神経障害を考える会」が提唱する簡易診断基準<sup>7)</sup>に基づいて判定した。次に、末梢神経障害を有している患者のうち、両下肢末端左右対称性の「痛み」と「しびれ」について、それぞれ“痛みが全くないものを0”、“考えられる中で最悪の痛みを10”とした11段階の数値的評価スケール (numerical rating scale : NRS) を用いて定量評価を行った (Fig. 1)。これらの結果から末梢神経障害を有さない患者を No DPN、末梢神経障害を有するが、痛みやしびれを自覚していない患者を Painless DPN、末梢神経障害を有し、痛みやしびれを伴う患者を Painful DPN に分類した。

対象患者のうち、25名には神経伝導速度 (nerve conduction study : NCS) を施行した。脳血管障害の既往のある患者や整形外科的疾患、神経疾患を有している患者、不整脈を有する患者、 $\alpha$ 遮断薬や $\beta$ 遮断薬を服用中の患者は除外した。患者の血液は早朝空腹時に採取し、血糖、HbA1c、血清脂質を測定した。

なお、本研究は昭和大学医学部医の倫理委員会の承認のもと行った。

### 1. 神経障害関連検査

1) アキレス腱反射：膝立位にて両側アキレス腱反射を施行し、両側アキレス腱反射の低下あるいは消失を陽性とした。

2) 振動覚：両側下肢内踝に C-128Hz アルミ音叉を用いた振動覚を施行し、10秒以下を振動覚低下とした。

3) 神経伝導速度 (nerve conduction study : NCS) :

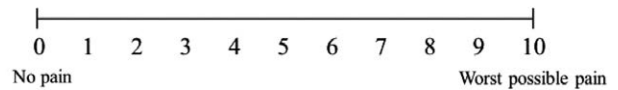


Fig. 1 NRS (numerical rating scale)

腓骨神経の感覚神経伝導速度 (sensory nerve conduction velocity : SCV) と脛骨神経の運動神経伝導速度 (motor nerve conduction velocity : MCV)、F波最小潜時を測定した。NCS測定患者のうち、3名はSCVが計測できなかったため欠損データとした。

4) 心電図 R-R 間隔変動係数 (CVR-R) : 安静時および深呼吸時 (1分間6回の調整呼吸) 100心拍の R-R 間隔から変動係数を算出した。心拍数は吸気時に増加、呼気時に減少することを利用した定量評価であり、糖尿病性自律神経障害患者では CVR-R が低値であることが明らかにされている<sup>8,9)</sup>。

5) Schellong 試験 : 10分間の安静臥床時に血圧、脈拍を3回測定し、その平均値を臥床時の平均血圧、平均脈拍とした。その後自力で起立させ、起立直後から2分ごとに10分後まで自動血圧モニターを用いて収縮期血圧、拡張期血圧と脈拍を測定した<sup>10)</sup>。起床時の各時点での血圧から臥床時の平均血圧を減じた血圧を $\Delta$ 血圧とし、起床後最も収縮期血圧が低下した時点での収縮期血圧の変化量を $\Delta$ 最大血圧とした。

両側アキレス腱反射と振動覚検査、Schellong 試験はすべて同一医療従事者が実施した。

## 2. 統計解析

神経障害病期の比較には分散分析 (ANOVA) を用いた。CVR-R および $\Delta$ 血圧と各因子との相関は回帰分析で評価し、Pearson の相関係数を用い、有意差検定を行った。いずれの場合も、有意水準は5%未満とした。すべての統計処理は JMP 11 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。結果は平均と標準偏差で示した。

## 結 果

Table 1 に患者背景を示す。年齢  $58 \pm 11$  歳、BMI  $26.0 \pm 5.7$  kg/m<sup>2</sup>、病歴  $12 \pm 11$  年、HbA1c  $10.3 \pm 2.2\%$  であった。細小血管合併症については、網膜症は33%の患者が有しており、腎症の病期分類は1期24名、2期10名、3期5名、4期2名で

あった。NCS 測定患者の SCV は  $45.8 \pm 4.7$  m/s, MCV は  $40.4 \pm 5.6$  m/s, F 波最小潜時は  $50.7 \pm 8.9$  ms であった。

Table 2 に神経障害分類別の患者背景を示す。No DPN, Painless DPN, Painful DPN はそれぞれ 19, 12, 11 名であり, 各群で年齢, 病歴, HbA1c 値に差はなく, Painful DPN で eGFR が No DPN と比較して有意に低値であった。網膜症については, Painless DPN, Painful DPN で No DPN と比較して合併率が高く, 腎症については No DPN と比較して Painless DPN, Painful DPN で病期が進展している患者が多かった。NCS を施行した 25 名での検討では, SCV と F 波最小潜時は各群間で有意差を認めず, MCV は Painful DPN で No DPN 群と比較して有意に低下していた。Painful DPN の痛みの NRS は  $3.3 \pm 3.8$ , しびれの NRS は  $4.8 \pm 3.4$  であった。

Table 3 に痛みの NRS, しびれの NRS と NCS 検査項目との相関を示す。痛みの NRS は NCS の検査項目とはいずれも相関を認めず, しびれの NRS は MCV とのみ相関を認めた。

Fig. 2 に神経障害各群の CVR-R を, Table 4 に CVR-R と臨床的指標との相関関係を示す。CVR-R

Table 1 General characteristics in patients with type 2 diabetes

n (M/F)	42 (28/14)
Age (years)	58 ± 11
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.0 ± 5.7
Duration (years)	12 ± 11
retinopathy (n (%))	14 (33)
nephropathy (stage 1/2/3/4)	(24/10/5/2)
Hypertention (%)	17 (40)
Dyslipidemia (%)	18 (43)
FPG (mg/dl)	147 ± 46
HbA1c (%)	10.3 ± 2.2
Cre (mg/dl)	0.98 ± 1.56
eGFR	81.1 ± 25.2
TG (mg/dl)	136 ± 58
HDL-C (mg/dl)	52 ± 27
LDL-C (mg/dl)	113 ± 42
SCV (m/s) (n = 22)	45.8 ± 4.7
MCV (m/s) (n = 25)	40.4 ± 5.6
F wave (ms) (n = 25)	50.7 ± 8.9
Pain NRS	1.2 ± 2.8
Numbness NRS	1.5 ± 3.0

Table 2 Diabetic patients profiles in No DPN (Diabetic polyneuropathy), Painless DPN and Painful DPN

	No DPN	Painless DPN	Painful DPN	P (ANOVA)
n (M/F)	19 (12/7)	12 (8/4)	11 (8/3)	
Age (years)	57 ± 12	58 ± 9	60 ± 11	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.8 ± 6.0	28.6 ± 5.2	24.3 ± 4.4	NS
Duration (years)	9.9 ± 9.5	14.1 ± 11.2a	14.2 ± 11.6ab	NS
retinopathy (n (%))	3 (16)	5 (42) a	6 (55) a	NS
nephropathy	14/5/0/0	8/2/1/1	3/4/3/1	NS
FPG (mg/dl)	147.9 ± 46.5	130.5 ± 22.0	162.5 ± 61.9	NS
HbA1c (%)	9.9 ± 2.1	10.0 ± 1.8	11.2 ± 2.5	NS
eGFR	92.0 ± 20.8	76.7 ± 19.0	70.3 ± 30.5a	< 0.05
TG (mg/dl)	149.3 ± 60.6	129.1 ± 41.2	127.9 ± 68.1	NS
HDL-C (mg/dl)	56.5 ± 35.9	40.7 ± 10.2	50.7 ± 18.3	NS
LDL-C (mg/dl)	121.6 ± 45.7	126.0 ± 33.5	87.0 ± 33.1	< 0.05
SCV (m/s) (n = 22)	46.7 ± 4.5 (10)	47.5 ± 5.1 (7)	41.5 ± 1.4 (5)	NS
MCV (m/s) (n = 25)	42.2 ± 1.5 (11)	42.2 ± 1.9 (7)	35.9 ± 1.9 (7) a	< 0.05
F wave (ms) (n = 25)	49.7 ± 2.7 (11)	48.0 ± 3.4 (7)	55.0 ± 3.4 (7)	NS
Pain NRS	0	0	3.3 ± 3.8ab	< 0.0001
Numbness NRS	0	0	4.8 ± 3.4ab	< 0.0001

NRS : numerical rating scaie

a : compared with No DPN, b : compared with Painless DPN, NS : not significant

Table 3 Univariate analyses of relationship between Pain NRS (numerical rating scale), Numbness NRS and NCS (nerve conduction study) parameters

Variable	Pain NRS		Numbness NRS	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
SCV (m/s) (n = 22)	- 0.09	NS	- 0.37	NS
MCV (m/s) (n = 25)	- 0.29	NS	- 0.54	< 0.01
F wave (ms) (n = 25)	0.16	NS	0.38	NS

SCV : sensory nerve conduction velocity

MCV : motor nerve conduction velocity

Table 4 Univariate analyses of relationship between CVR-R (coefficient of variation of R-R interval) and type 2 diabetic atiens rofiles

Variable	<i>r</i>	<i>P</i>
Age (years)	- 0.13	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.26	NS
Duration (years)	- 0.01	NS
SBP (mmHg)	- 0.38	< 0.05
FPG (mg/dl)	- 0.25	NS
HbA1c (%)	- 0.18	NS
eGFR	0.01	NS
Pain NRS	- 0.35	< 0.05
Numbness NRS	- 0.39	< 0.05

NRS : numerical rating scale

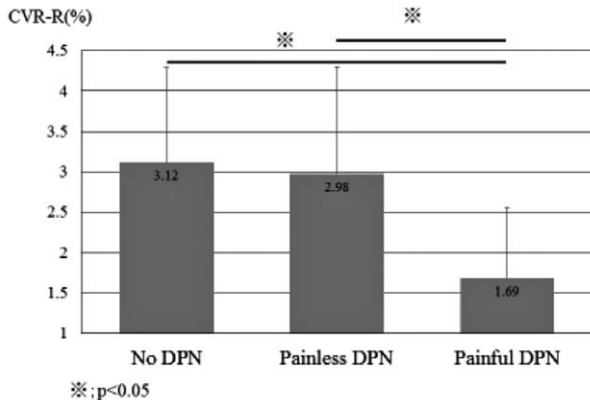


Fig. 2 CVR-R (coefficient of between variation of R-R interval) No DPN (Diabetic polyneuropathy), Painless DPN and Painful DPN

は No DPN  $3.12 \pm 1.17\%$ , Painless DPN  $2.98 \pm 1.32\%$  に対して, Painful DPN は  $1.69 \pm 0.87\%$  であり, 他の 2 群と比較して有意に低値であった. CVR-R は年齢や病歴, HbA1c とは相関を認めず, 収縮期血圧, 痛みの NRS, しびれの NRS とのみ相関を認めた.

Table 5 に神経障害各群における Schellong 試験の血圧, 脈拍と  $\Delta$ 血圧を示す. Schellong 試験開始時の安静臥床血圧と脈拍は 3 群で差を認めなかった. No DPN と Painless DPN の  $\Delta$ 血圧は 0 分から 10 分のうち, 0 分でそれぞれ 8.3, 7.4 mmHg の最大低下を認め, その後比較的速やかに回復した. しかし Painful DPN の  $\Delta$ 血圧は, 0 分で 22.2 mmHg の著明な低下を認め, その後 10 分まで約 20 mmHg

の低下量のままで経過した. Schellong 試験 0 分から 10 分までの  $\Delta$ 血圧は, No DPN, Painless DPN と比較して, Painful DPN でいずれの時点でも有意に低下していたが, No DPN と Painless DPN とは, いずれの時点でも両群間に有意差を認めなかった.

Table 6 に  $\Delta$ 最大血圧と臨床的指標との相関関係を, Fig. 3 に痛みとしびれの NRS と Schellong 試験の  $\Delta$ 最大血圧との関係を示す. 直接回帰による単相関では  $\Delta$ 最大血圧は年齢や病歴, HbA1c 値といずれも相関を認めず, 試験開始時の収縮期血圧と痛みの NRS ( $r = -0.47, p < 0.01$ ), しびれの NRS ( $r = -0.48, p < 0.01$ ) とのみ相関を認めた.

## 考 察

本研究は, 2 型糖尿病患者のうち, Painful DPN では高頻度に自律神経も障害されており, さらに糖尿病患者の痛みとしびれの NRS はいずれも自律神経障害の程度を鋭敏に反映することを初めて示した.

糖尿病性末梢神経障害は細小血管障害のうち, 最も早期から, かつ高頻度に出現する合併症である. 本邦において「糖尿病性神経障害を考える会」が提唱する簡易診断基準を用いて行われた疫学調査では 35.8% に合併することが報告されている<sup>11)</sup>. 本研究における糖尿病性末梢神経障害の罹患率は 55% であり, これまでの報告と比較して末梢神経障害を有する患者の割合が多かった. その理由として, 本研究の対象が入院患者であり, 平均 HbA1c 値が 10.3% と高値であったことが挙げられる. 一方で,

Table 5 SBP (systolic blood pressure), DBP (diastolic blood pressure), HR (heart rate) and  $\Delta$ BP changes during schellong test between No DPN (Diabetic polyneuropathy), Painless DPN and Painful DPN

	No DPN	Painless DPN	Painful DPN
SBP (mmHg)	117.6 ± 16.1	114.1 ± 8.7	128.0 ± 26.4
DBP (mmHg)	71.9 ± 9.5	70.7 ± 6.8	71.1 ± 11.7
HR (bpm)	69.5 ± 8.3	71.0 ± 8.8	70.1 ± 5.5
0minSBP (mmHg)	109.3 ± 18.7	106.6 ± 15.8	105.8 ± 23.6
0minDBP (mmHg)	68.9 ± 9.5	67.9 ± 11.4	62.2 ± 10.7
0minHR (bpm)	84.9 ± 14.3	81.6 ± 16.2	80.3 ± 12.7
2minSBP (mmHg)	113.6 ± 15.1	113.7 ± 13.1	108.7 ± 24.1
2minDBP (mmHg)	71.1 ± 11.1	72.9 ± 10.5	63.9 ± 12.1
2minHR (bpm)	79.9 ± 14.4	83.5 ± 13.9	79.0 ± 11.6
4minSBP (mmHg)	114.9 ± 17.7	112.5 ± 13.7	108.3 ± 22.5
4minDBP (mmHg)	71.2 ± 8.5	74.2 ± 9.6	63.7 ± 13.6
4minHR (bpm)	79.9 ± 14.0	85.5 ± 14.3	77.5 ± 10.8
6minSBP (mmHg)	114.4 ± 16.2	112.7 ± 7.3	110.3 ± 25.1
6minDBP (mmHg)	71.9 ± 9.5	74.2 ± 9.5	63.5 ± 12.9a
6minHR (bpm)	80.5 ± 12.7	85.4 ± 15.0	77.7 ± 11.5
8minSBP (mmHg)	113.1 ± 18.4	112.7 ± 12.6	108.2 ± 21.3
8minDBP (mmHg)	72.1 ± 10.4	74.3 ± 9.2	63.9 ± 13.8
8minHR (bpm)	79.6 ± 13.2	85.5 ± 16.0	78.7 ± 11.5
10minSBP (mmHg)	112.7 ± 19.3	115.6 ± 8.2	105.8 ± 17.0
10minDBP (mmHg)	72.3 ± 9.0	75.4 ± 10.4	62.8 ± 14.5b
10minHR (bpm)	82.4 ± 13.5	85.5 ± 14.9	78.1 ± 12.1
$\Delta$ 0minSBP (mmHg)	- 8.3 ± 15.3	- 7.4 ± 11.3	- 22.2 ± 16.6ab
$\Delta$ 2minSBP (mmHg) *	- 4.0 ± 12.2	- 0.3 ± 9.8	- 19.4 ± 16.3ab
$\Delta$ 4minSBP (mmHg) *	- 2.7 ± 11.3	- 1.5 ± 10.9	- 19.7 ± 20.4ab
$\Delta$ 6minSBP (mmHg)	- 3.2 ± 14.8	- 1.3 ± 5.4	- 17.6 ± 22.5ab
$\Delta$ 8minSBP (mmHg)	- 4.5 ± 13.9	- 1.3 ± 9.2	- 19.9 ± 24.9ab
$\Delta$ 10minSBP (mmHg)	- 4.9 ± 15.0	1.6 ± 9.2	- 22.2 ± 22.5ab
$\Delta$ maxSBP (mmHg)	- 13.4 ± 11.1	- 11.8 ± 7.8	- 26.9 ± 20.2ab

a : compared with No DPN, b; compared with Painless DPN

末梢神経障害を有するもののうち、Painful DPN の割合は48%であり、これまでの欧米での40～50%という報告と同等の結果であった<sup>12)</sup>。

本研究で自律神経障害の程度を評価する方法として用いた心拍変動は、脳幹から迷走神経心臓枝に至る経路により生じており、心拍変動係数の低下は副交感神経障害を反映する<sup>8)</sup>。さらに起立時の血圧調整に中心的な役割を果たしているのが圧受容体反射であり、起立性低血圧患者ではこの圧受容体反射機能が低下しており、交感神経障害を反映する<sup>13)</sup>。一方で、末梢神経障害の自覚症状に関わる求心性神経

線維は、A $\beta$ 線維(直径8 $\mu$ m)、A $\delta$ 線維(直径3 $\mu$ m)、C線維(直径0.5 $\mu$ m)に分類される<sup>14)</sup>。糖尿病患者ではこれらの神経線維のうち小径線維と呼ばれるA $\delta$ 線維とC線維が障害されることで異常インパルスが生じ、痛みやしびれが発生する。Painful DPNで高度に障害された交感神経と副交感神経の直径はいずれも3 $\mu$ m程度であり、小径線維に分類される<sup>14)</sup>。そのため、Painful DPNで障害されるA $\delta$ 線維やC線維と同様の小径線維である自律神経が高度に障害されたものと推測される。

RajivらはPainful DPNでは、Painless DPNと比

較して心拍変動パワースペクトル解析により自律神経障害を認めることを報告しており<sup>15)</sup>、糖尿病患者における自律神経障害の病理学的検討においては、交感神経ならびに副交感神経の節後線維に軸索変性が強くみられることが報告されている<sup>16)</sup>。これらの知見は本研究の結果と一致する。

しかし、これまでに患者の主観的な指標であり、情動や痛覚閾値により大きく影響されるものと考えられていた痛みやしびれのNRSとCVR-Rや起立性低血圧の程度の関連性について研究したデータは、われわれが検索した範囲においては報告されていない。そのため本研究は、糖尿病患者における自覚症状である痛みやしびれについて、その有無だけでなく、強さについて定量的評価を行うことの重要

Table 6 Univariate analyses of relationship between  $\Delta$ max SBP (systolic blood pressure) and type 2 diabetic patients profiles

Variable	<i>r</i>	<i>P</i>
Age (years)	0.02	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.29	NS
Duration (years)	-0.18	NS
SBP (mmHg)	-0.53	< 0.001
FPG (mg/dl)	-0.1	NS
HbA1c (%)	-0.09	NS
eGFR	0.28	NS
Pain NRS	-0.47	< 0.01
Numbness NRS	-0.48	< 0.01

NRS : numerical rating scale

性を明らかにした初めての研究である。

DPNにおける特徴的な神経系病理学変化としては、遠位側有意の軸索変性と小径線維の脱落が挙げられる。糖尿病性末梢神経障害の定量評価に用いられるNCSは、有髄神経のなかでも直径10  $\mu$ m以上のA $\alpha$ 線維(15  $\mu$ m)やA $\beta$ 線維(8  $\mu$ m)といった大径有髄神経線維の活動のみが記録される。MCVやSCVの低下やF波最小潜時の遅延は神経線維の軸索変性と消失を反映し、その定量評価が可能であるものの小径線維の機能は反映しない。そのため、本研究において痛みやしびれのNRSがNCSの検査項目と強い相関を認めなかったものと推測される。

近年、小径線維障害については表皮神経線維密度や角膜神経密度からも観察可能となり、早期診断の有用性が報告されている<sup>17-19)</sup>。しかし、表皮神経線維密度検査は侵襲的な皮膚生検を要し、角膜神経密度は特殊な機械を必要とするためにすべての施設で検査は不可能である。今回われわれが用いた疼痛の数値的評価スケール(NRS)は簡便であり、口頭でも使用可能である。さらに最近では有痛性神経障害の新たな治療薬も発売されており、NRSは疼痛のスクリーニングとしてだけでなく、疼痛治療の効果判定にも有用である。

Maserらはメタ解析の結果から心血管自律神経障害を有する患者は有さない患者と比較して死亡率の相対危険度は2.14倍に高まることを報告している<sup>20)</sup>。そのため、患者の生命予後にも関与する心血管自律神経障害については、評価のために1年ごと

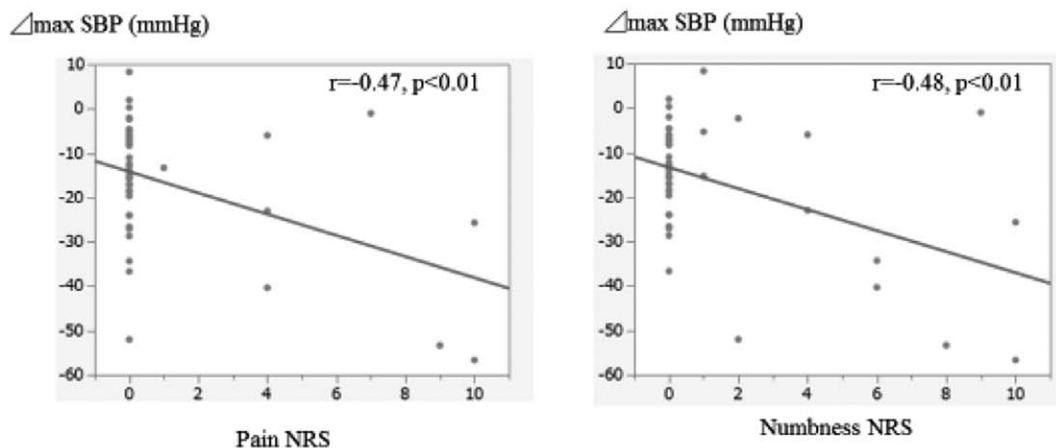


Fig. 3 Univariate analyses of relationship between  $\Delta$ max SBP (systolic blood pressure) and Pain, Numbness NRS (numerical rating scale)

の Schellong 試験を実施することが推奨されている。しかし、患者数が増加傾向にある糖尿病患者の診療を行ううえで、全例に1年ごとの Schellong 試験を行うことは困難であり、Painful DPN の疼痛の定量的評価が心血管自律神経障害合併患者の抽出につながることを明らかにすることは、増加傾向にある糖尿病患者の診療を行ううえで有益であると言える。

本研究にはいくつかの限界がある。1つ目に対象患者の小径線維障害について、病理学観察が行えていないことが挙げられる。2つ目に本研究の対象患者は腎症4期まででありさらに腎症進展とともに神経線維が廃絶し、無知覚に至った患者については十分評価できていない可能性が挙げられる。

本研究により、糖尿病患者における有痛性神経障害での疼痛の強さと自律神経障害との関連性が明らかにされた。痛みやしびれについてはその有無だけでなく、強さについても定量的評価を行うことは、生命予後にも大きく影響する自律神経障害の程度を推測するために有用である。

#### 利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

#### 文 献

- 1) Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, *et al.* Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003; **26**:1553-1579.
- 2) Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, *et al.* Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB prospective complications study (PCS). *Diabetes Care.* 2008; **31**:1360-1366.
- 3) 麻生好正. 糖尿病性心血管自律神経障害の病態生理と対策. *Diabetes Fronti.* 2009; **20**:61-67.
- 4) Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care.* 2001; **24**:1448-1453.
- 5) Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, *et al.* Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONINA/KORA Augsburg Surveys S3 and S3. *Diabetes Care.* 2008; **31**:464-469.
- 6) Gandhi RA, Marques JL, Selvarajah D, *et al.* Painful diabetic neuropathy is associated with greater autonomic dysfunction than painless diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2010; **33**:1585-1590.
- 7) 糖尿病性神経障害を考える会. 糖尿病性多発神経障害 (distal symmetric polyneuropathy) の簡易診断基準 2000年3月24日改訂. 末梢神経. 2000; **11**:150.
- 8) 景山 茂. 心電図 R-R 間隔変動を用いた自律神経機能検査法. 脳と神経. 1984; **36**:433-439.
- 9) 持尾聰一郎, 岡 尚省. 老年者の糖尿病性ニューロパチー. 老と疾. 1993; **6**:175-183.
- 10) Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Clin Auton Res.* 1996; **6**:125-126.
- 11) 佐藤 譲, 馬場正之, 八木橋操六, ほか. 糖尿病神経障害の発症頻度と臨床診断におけるアキレス腱反射の意義 東北地方 15,000 人の実態調査. 糖尿病. 2007; **50**:799-806.
- 12) Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, *et al.* Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011; **27**:629-638.
- 13) Mattace-Raso FU, van den Meiracker AH, Bos WJ, *et al.* Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens.* 2007; **25**:1421-1426.
- 14) Kimura J. Electrodiagnosis in disease of nerve and muscle: principles and practice. 2nd ed. Davis FA Co: Philadelphia; 1989.
- 15) Gandhi RA, Marques JL, Selvarajah D, *et al.* Painful diabetic neuropathy is associated with greater autonomic dysfunction than painless diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2010; **33**:1585-1590.
- 16) Yagihashi S. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Rev.* 1995; **11**:193-225.
- 17) Smith AG, Ramachandran P, Tripp S, *et al.* Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. *Neurology.* 2001; **57**:1701-1704.
- 18) Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, *et al.* Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia.* 2003; **46**:683-688.
- 19) Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, *et al.* Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2007; **56**:2148-2154.
- 20) Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, *et al.* The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2003; **26**:1895-1901.

THE STRENGTH IN PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY REFLECTS  
THE DEGREE OF AUTONOMIC DYSFUNCTION

Akiko HIGUCHI, Toshiyuki HAYASHI, Hiroe NAGAIKE,  
Saki YAMAMOTO, Masako TOMOYASU, Noriko HARA,  
Makoto OHARA, Takeshi YAMAMOTO, Tomoyasu FUKUI  
and Tsutomu HIRANO

Department of Medicine, Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology,  
Showa University School of Medicine

**Abstract** — No previous studies have examined whether pain and numbness, subjective symptoms of diabetic neuropathy patients, are related to the degree of autonomic dysfunction. We investigated the correlation between an index for pain accompanying diabetic neuropathy (numerical rating scale: NRS) and an index for autonomic dysfunction (coefficient of variation of R-R interval: CVR-R, Schellong test) in 42 type 2 diabetes patients. The Schellong test comprises measurement of blood pressure and heart rate in (1) supine position, and (2) directly after standing up every 2 minutes for a total of 10 minutes. (Standing up -supine position) blood pressure was defined as  $\Delta$ blood pressure, and maximum change was defined as  $\Delta$ maximum blood pressure. Patients with no peripheral neuropathy was categorized as the No Diabetic polyneuropathy (DPN) group (n=19), patients with peripheral neuropathy but no pain was categorized as the Painless DPN group (n=12), and patients with peripheral neuropathy and pain were in the Painful DPN group (n=11). No significant differences were noted for HbA1c. The duration of diabetes was significantly longer in the Painless DPN and Painful DPN groups than in the No DPN group. CVR-R in the No DPN group was significantly lower than in the other two groups, and Schellong test reactive  $\Delta$ maximum blood pressure was significantly lower in Painful DPN group ( $-26.9 \pm 20.2$  mmHg) than in No DPN ( $-13.4 \pm 11.1$ ) and Painless DPN ( $-11.8 \pm 7.8$ ). A significant negative correlation was noted between pain and numbness on the NRS with  $\Delta$ maximum blood pressure ( $r = -0.47$ ,  $p < 0.01$ ) ( $r = -0.48$ ,  $p < 0.01$ ). This study is the first to suggest that the strength of pain, which is the subjective symptom of the Painful DPN, reflects the extent of autonomic dysfunction as an objective finding.

**Key words:** type 2 diabetes, diabetic peripheral neuropathic pain, autonomic dysfunction, orthostatic hypotension

[受付：2月1日，受理：2月5日，2016]