

糖尿病性神経因性膀胱と心電図R-R間隔変動係数について

国立金沢病院泌尿器科（部長：勝見哲郎）

勝 見 哲 郎

村 山 和 夫

A CLINICAL STUDY ON THE R-R INTERVAL OF ECG
IN DIABETIC NEUROGENIC BLADDER

Tetsuo KATSUMI and Kazuo MURAYAMA

From the Department of Urology, Kanazawa National Hospital

(Chief: Dr. T. Katsumi)

Urodynamic investigations and the measurement of the R-R interval on ECG have been applied to assess the extent of autonomic and peripheral neuropathy in 12 patients with diabetes mellitus. Objective evidence of neuropathic bladder dysfunction was detected in 6 patients (50%) and these cases were included under 2% of the coefficient of R-R interval variation. The commonest abnormality was hypotonic, large bladder and marked residual urine, which was usually asymptomatic. It is concluded that in diabetic patients this simple autonomic function test is a good guide to vesical function.

Key words: Bladder dysfunction in DM, R-R interval variation

糖尿病性自律神経障害は、糖尿病性末梢神経障害、脳神経障害とともに糖尿病性ニューロパチーの一つとして知られ、糖尿病患者の社会復帰を妨げる要因にもなる重要な合併症の一つであるが、今までは患者の自覚症状の表現にのみ頼っていた。今回著者は、副交感神経機能の定量的指標となるといわれている安静時心電図 R-R 間隔の変動の度合い（変動係数—以下 CV 値と略す—）を測定し、糖尿病性神経因性膀胱との関連を検討したので報告する。

対 象

対象は国立金沢病院泌尿器科外来を受診し、CV 値測定、尿水力学検査を行ないえた36歳～69歳（平均56.8歳）の12例の糖尿病患者である。なおこれらは、本院内科あるいは他医で糖尿病と診断され、食事療法や経口あるいはインシュリン注射治療を受けている。心電図の記録は、被検者を15分以上安静仰臥位とし、MEcommercial 製 AutonomicR-100 を使用し、連続する100個の心拍の R-R 間隔を測定し、CV 値を計算した。CV 値の計算は Fig. 1 のごとく計算

される。また尿水力学検査は DISA 社製 2100 uro-system を使用した。

成 績

成績は Table 1 のごとく、平均2.66と健常者に比し低い値が得られ、特に症例8～12は1以下と極端に低い値が得られた。これらを CV 値正常（4以上）、境界域（4未満～2以上）、異常（2未満）のそれぞれ A, B, C 群に大別し、膀胱機能と比較検討した。膀胱機能を最も端的に表す残尿量について見ると、Table 2 のごとく C 群の CV 値は A, B 群のそれに比し有意の低下を示した（ $p < 0.005$ ）。また全例に行なった膀胱内圧曲線では、糖尿病性神経因性膀胱に特徴的パターンとされる大きな膀胱容量で、低圧の膀胱内圧曲線は得られず、C 群においても膀胱容量は平

$$CV (\%) = (SD/M) \times 100$$

SD: 標準偏差
M: R-R間隔の平均値

Fig. 1. Coefficient variation (CV)

Table 1. 症 例

氏 名	性 別	年 齢	CV値	
1 K. S	W	56	7.26	A 群 5.42±1.15
2 T. T	M	57	5.43	
3 T. N	W	57	4.16	
4 R. F	W	69	4.83	
5 S. O	M	63	3.26	B 群 2.95±0.30
6 E. I	M	51	2.65	
7 S. I	M	36	1.41	C 群 0.74±0.32
8 M. Y	M	51	0.67	
9 M. M	M	67	0.38	
10 H. K	M	67	0.72	
11 S. K	M	51	0.56	
12 S. M	M	57	0.70	
			56.8 ±8.8	2.66 ±2.21

Table 2. 残尿量と CV 値

	A 群 (5.42)	B 群 (2.95)	C 群 (0.74)
残 尿	0 0 0 0	20 ml 40	550-尿閉 200-300 150 250-尿閉 200 50-100
			
* A群とC群で有意差あり (P<0.005) ** B群とC群で有意差あり (P<0.005)			

Table 3. 膀胱容量と CV 値

A 群	B 群	C 群
142 ml (93) 70 (60) 170 (150) 115 (81)	247 ml (219) 80 (69)	441 ml (303) 389 (232) 228 (171) 281 (160) 300 (207) 245 (185)
124±36.8 (96±33.3)	163±83.5 (144±75)	327±76.7 (214±51.1)
()	最小尿意	*
*	A群とC群で有意差あり (P<0.005)	**
**	A群とC群で有意差あり (P<0.005)	

Table 4. 蛋白尿, 血清クレアチニン値と CV 値

	A 群 (5.42)	B 群 (2.95)	C 群 (0.74)
蛋白尿	- (+)	+++ (-)	+++ (+)
(膿尿)	- (-)	+	+++ (-)
	- (-)	(+)	+++ (++)
	- (+)		+++ (-)
			+++ (-)
			+++ (-)
Cr	1.2 1.1 ?	1.2 1.0	? 1.6 3.3
mg/dl	1.1		4.4 11.6 6.8

均 327 ml であった。しかし、C 群は A, B 群に比し有意に容量は増加していた ($p<0.005$)。最小尿意に関しても同様の成績が得られ、われわれの検査方法では一応 C 群が糖尿病性病変を示しているものと考えられた (Table 3)。また糖尿病による死因として重要な位置を占める糖尿病性腎症と CV 値の関係をみると、Table 4 のごとく、持続的蛋白尿、血清 Cr の異常は C 群において認められている。更に糖尿病性網膜症も C 群では、失明 4 例、見えにくい症例 2 例が含まれているが、A, B 群では明らかな自覚症状は認められなかった。

考 察

本邦における健常者の CV 値は、野呂ら¹⁾は 4.81±1.13、影山ら²⁾は 5.84±2.11%と報告しているが、糖尿病患者では、0.76~7.71%の間で変動し、影山らは平均 3.15、野呂らは 3.77±2.39%と報告し、柴田ら³⁾も同様の成績で、われわれの値は 2.66±2.21と、これらの報告より低い傾向にあるが、症例数や重症度にも関係し、結論づけられない。また健常者においては CV 値は年齢とともに低下するとされ、影山らは Table 5 のごとく成績を発表しているが、糖尿病患者の CV 値は健常者のそれと異なり、年齢や性によ

Table 5. 健康人の CV

年齢	teens	20s	30s
C V	6.09±2.35 (17)	5.95±1.89(18)	5.02±1.89(20)
	40s	50s	60s
	3.23±1.04(18)	3.32±0.99(14)	2.48±1.21(15)
	SD, () : number (影山ら)		

Table 6. 膀胱機能

	A 群	B 群	C 群
F DV	65.5 %	88.7 %	68.7 %
MD V	76.0	59.6	75.0
	88.2	75.0	56.9
	70.4	69.0	75.6
	77±9.6	87±1.2	*67±7.0
内 圧	1.6 cmH ₂ O/ml	8.6 cmH ₂ O/ml	2.3 cmH ₂ O/ml
注 入 量	10.0	3.2	2.8
	5.2	8.3	1.7
			1.3
			1.7
	5.6±3.4	8.4±0.1	*2.2±0.6

* B 群と C 群で有意差あり (P<0.005)

る差は認められないとする説¹⁾もあり、今後検討されるべきと考える。糖尿病性神経因性膀胱と CV 値の関係について述べた文献は少なく、糖尿病の悪化とともに自律神経機能も低下し、それとともに膀胱機能も低下し、残尿、尿路感染を伴った吉田ら⁴⁾の1例報告だけのようである。彼らは、自律神経機能検査は non invasive であり、膀胱機能検査は膀胱内圧測定をはじめ invasive な検査が多く、無症状の症例には容易に施行することができないと述べ、まず non invasive な R-R 間隔測定を行なう配慮が必要であると述べている。われわれの症例においても、C 群 (CV 値が2未満) においては残尿量が多く、自律神経機能障害が充分に考えられ、植木ら⁵⁾は CV 値2%という値は神経障害による症状発現の clinical point であると述べており、尿路系においても2%以下の症例においては正確な病状把握が必要と考える。一般に糖尿病性神経因性膀胱は容量が大きく、圧が低いのが特徴とされ、Buck ら⁹⁾は、60例の糖尿病症例中43例に異常を認め、容量は平均 937 ml で、最小尿意は最大尿意の 78.7±3.4%であるのに対し、健康者では容量はすべて 500 ml 以下で、最小尿意も 47.7±6.6%であったと述べ、膀胱容量 600 ml 以上の症例に注目している。また Fagerberg ら⁷⁾は、膀胱内圧曲線上健康者は 100 ml 注入ごとに 1.3~1.8 cmH₂O 上昇するのに対し、糖尿病性神経因性膀胱患者ではそれより低く 0.5~1.5 cmH₂O であったと報告している。

われわれの症例においては、C 群では 2.2±0.6 cmH₂O と B, C 群に比し低い値が得られたが、最大、最小尿意の関係では Buck らの述べる条件を満足させることができなかった (Table 6)。これはわれわれが施行している CO₂ 100 ml/min の注入速度が大きな関係を持っているのかもしれない。一方 Bradley ら⁸⁾は、糖尿病性神経因性膀胱の利尿筋機能は areflexia ながことが多いが、過緊張性の場合があると述べ、われわれの症例2, 5, 6はともに同様な所見が見られ、特に症例6は1カ月後の再検においても同様な所見が得られ、大脳皮質、脊髄障害も考慮されるべきと考えている。また Frimodt-Møller⁹⁾は、糖尿病性神経因性膀胱では排尿前及び排尿時内圧は、ほぼ正常であると述べ、われわれの症例の最高排尿圧も正常よりやや低いが、ほぼ正常域に含まれていた。また Faerman ら¹⁰⁾は膀胱自律神経線維につき検討し、組織学的には beaded or spindle-shaped fibers or small vacuolated or uniformly thickend fibers などの神経変性と組織化学的には筋層や神経内 cholinesterase activity の減弱ないし消失を認めたと述べており、初期には myelin sheath の biochemical phase、後期には神経線維そのものを障害すると結論づけている。著者が先に行なった神経因性膀胱作成ラットにおいて、膀胱筋層内 acetylcholinesterase 活性は術後4日目には組織化学的、生化学的にも対象に比し著明に低下していることを既に報告¹¹⁾しており、脊損あるいは骨盤神経障害による神経因性膀胱においても、CV 値との関連に興味を持たれる。また糖尿病性網膜症や腎症については、諸家の報告と同様に CV 値の低下が認められ、更に罹病期間と CV 値は強い負の相関をなし、罹病期間とともに自律神経障害はほぼ直線的に進行する²⁾といわれている。この勾配をなだらかにする方向にもっていく治療法や努力が重要で、植木ら、里神ら¹²⁾、野呂らは罹病期間が短く、コントロールが良好で、腎障害のないうちに、mecobalamin 投与をすることにより、かなりの割合で神経障害を予防できるのではないかと述べている。最後に CV 値の再現性の問題であるが、一応 R-R 間隔の変動を見

ているが、この変動は一定ではなく、植木らは同一人を続けて数回測定して CV 値では20%前後の変動があったと述べており、今後も更に検討すべき事項と思われる。

結 語

糖尿病患者12名に CV 値測定と尿水力学の検査を施行した。CV 値2%以下の症例では残尿量も多く、膀胱容量も拡大し腎機能障害や視力障害などの合併症を有していた。症例数も少なく断定的なことはいえないが、自律神経機能検査法の一つである R-R 間隔変動係数は膀胱機能と密接に関連し、膀胱症状のない症例においても定期的に本検査法を施行することにより、膀胱機能障害を早期に発見し、これら症例に精密な尿水力学の検査を施行することにより、適切な尿路管理を行なうことも可能であると考えらる。

文 献

- 1) 野呂純一・牧野克俊・金丸正泰：糖尿病性自律神経障害とメチコパールの効果。診療と新薬 20：1160～1169, 1981
- 2) 影山 茂・清水光行・笹生文雄・斎藤宣彦・種瀬富男・阿部正和：糖尿病性自律神経障害の定量的分析に関する研究。糖尿病 22：627～633, 1979
- 3) 柴田 好彦・伊藤千賀子：心電図 R-R 間隔の変動幅を指標とした糖尿病症例の副交感神経機能。糖尿病 25：320, 1982
- 4) 吉田途男・中西宣文・荒木 躋・泉 寛治・下江庄司：Diabetic neurogenic bladder の1例—Neurogenic bladder と他の自律神経機能検査—。医療 35：463～468, 1981
- 5) 植木彬夫・佐藤潤一・沢近 実・伊藤久雄：糖尿病性神経障害と R-R 間隔変動係数、特に Me-cobalamin の効果について。新薬と臨床 33：1360～1366, 1984
- 6) Buck AC, Reed PI, Siddiq YK, Chisholm GD and Russell FT : Bladder dysfunction and neuropathy in diabetes. Diabetologia 12: 251～258, 1976
- 7) Fagerberg SE, Kock NG, Petersen I and Steiner I: Urinary bladder disturbance in diabetics. Scand J Urol Nephrol 1: 19～27, 1967
- 8) Bradley WE: Diagnosis bladder dysfunction in diabetes mellitus. Ann Int Med 92: 323～326, 1980
- 9) Frimodt-Møller C: Diabetic cystopathy I: A clinical study of the frequency of bladder dysfunction in diabetics. Dan Med Bull 23: 267～278, 1976
- 10) Faerman I, Celener D, Fox D, Maler M and Alvarz E: Autonomic nervous system and diabetes. histological and histochemical study of the autonomic nerve fibers of the urinary bladder in diabetic patients. Diabetes 22: 225～237, 1973
- 11) 勝見哲郎・川口光平・村山和夫・黒田恭一：実験的神経因性膀胱作成ラットにおける acetylcholinesterase 活性の検討。泌尿紀要 28：249～260, 1982
- 12) 里神永一・三家登喜夫・古谷和代・宮崎円津・森山悦裕・近藤 溪・南条輝志夫・江本正直・宮村敬：糖尿病患者における自律神経障害について。新薬と臨床 32：2019～2022, 1983

(1985年9月11日受付)