

非侵襲的検査としての自律神経機能検査法 —心拍変動測定法と手指皮膚温測定法との比較—

内川澄

Non-invasive function tests of the autonomic nervous system — Comparison between heart rate variability and finger skin temperature measurements —

Toru Uchikawa

To find out appropriate non-invasive function tests of the autonomic nervous system, two groups A and B of patients with non insulin-dependent diabetes mellitus were selected, and measured their heart rate variabilities and finger skin temperatures. In group B less complicated patients were selected by excluding patients with proteinuria or hypertension. A multiple regression analysis was performed, using heart rate variability or finger skin temperature as dependent variables and age, sex, body mass index, HbA1c, systolic blood pressure, total cholesterol, triglycerides, nephropathy and retinopathy as independent variables. With this model, heart rate variability was related to nephropathy and finger skin temperature to retinopathy in group A and B. This study indicates that both measurements of heart rate variability and finger skin temperature are appropriate for non-invasive function tests of the autonomic nervous system. Also, this study suggests that disturbances of the autonomic nervous system might be involved differently in pathogenesis of nephropathy and retinopathy, although they are regarded as the same category of microangiopathies of diabetes mellitus.

「はじめに」

人口の高齢化と生活習慣病の増加に伴う健康への強い願望から、適正な食事を摂取することの重要性がますます再認識されて、食品に対する関心が高まり、とくに健康の維持と増進に役立つとされる機能性食品の開発に大きな期待が寄せられている。

機能性食品が厚生省の許可を得て特定保健用食品として市販されるには、その有効性と安全性がヒトを対象とした臨床試験によって科学的に証明される必要がある。しかし、このような

試験を実施に当たっては、当然のことながら、なによりもヘルシンキ宣言を尊重して、被験者の人権、試験の倫理性、安全性などの点について十分に配慮し、周到に計画したうえで行わなければならない。したがって、ヒトを対象とする試験では、とりわけ方法の非侵襲的なことが要望され、非侵襲的な方法を採用することによって多数の被験者の同意と協力が得られ、容易に臨床試験を実施することができる。

当研究室でも、このような非侵襲的な試験方法の一つとして自律神経系機能試験を取り上

げ、これまでに心拍変動のパワースペクトル分析による方法について検討してきた。

第1報では、分析により得られるパワースペクトル密度より、高周波成分 (HF) および低周波成分 (LF) を求めるための積分領域について検討した。従来まちまちであった積分領域については、1996年のヨーロッパ心臓病学会および北米ペーシング、電気生理学会委員会によりHFについては0.15-0.4 Hz, LFについては0.04-0.15 Hzと設定されている。この点について、多数例のPSDの平均を求め、平均化PSDを計算して検討した結果では、HFについては明瞭な高いピークが認められ、これを副交感神経機能の指標とすることに問題はない。しかし、LFについて0.06から0.08Hzにかけて平坦で低いピークが認められたが、積分領域の下限が0.03Hzか、0.04Hzかが不明確であったことから、これを交感神経機能の指標とすることには問題があることを報告した (1)。

第2報では、同一例で間隔をおいて反復測定した場合の基準値について検討した。心拍変動には生理的に揺らぎの現象があり、間隔を空けずに続けて再測定を行っても同じ結果が得られるとは限らない。このようなことが検査法としての再現性について疑問を抱かせ、したがって、心拍変動に対しては、定量的な結果が得られても、定性的な評価しか受けて来なかった。このことから心拍変動の揺らぎについて基礎的な検討を行い、同一例に対して間隔を置いて測定を反復した場合に得られた前後の結果を比較し、評価するための基準値を設定して、これを報告した (2)。

第3報では、同じく非侵襲的な自律神経機能検査法として、赤外線サーモグラフィによる指趾皮膚温の測定を取り上げ、これによる交感神経機能検査法について検討した。さきの心拍変動のパワースペクトル分析は、有用なソフト

ウェアが提供されたことにより多く用いられるようになったが、先に述べたように、低周波成分の発生機序に関する問題が未解決なことから、この分析法による交感神経機能の検査については評価が定っていない。したがって、これとは別の、赤外線サーモグラフィによる指趾皮膚温の測定を方法を取り上げ、血漿ノルエピネフリンと正相関を有することから、指趾皮膚温測定により交感神経機能の検査が可能であることを報告した (3)。

今回は、以上の心拍変動と指趾皮膚温の2つの測定法について、糖尿病症例を対象として多変量解析により両者を比較し、検討したので報告する。

「方法」

(1) 対象：某病院にて糖尿病診療を受けているインスリン非依存性糖尿病患者より選択して、次の2つの対象群を設定した。選択に当たってはヘルシンキ宣言に則して全ての患者より口頭での同意を得た。

対象群 (A) として、(a) 不整脈を有する患者、(b) 指趾皮膚温に著しい左右差が認められ、器質的な血管病変を疑われる患者、および間欠性跛行などから閉塞性動脈硬化症と診断される患者、(c) 40歳以下、(d) 急性疾患を合併する患者、(e) 脳血管障害、虚血性心疾患の既往を有する患者、(f) 腎不全を合併する患者の6つの項目に該当する患者を除外して、127例を連続的に抽出した。このようにして得られた症例の体格指数 (BMI)、罹病期間、HbA1c、収縮期圧 (SBP)、拡張期圧 (DBP)、総コレステロール (T-CHO)、中性脂肪 (TG) の項目について、平均値 (M) と標準偏差 (SD) を計算し、 $M \pm 3SD$ 以上の外れ値を示した症例を除外した。さらに、暫定的に行った多変量解析からレベレッジの高値を示した症例も除外

して、100例（平均年齢60歳，男62例，女38例）を今回の検討対象として選択した。

対象群 (B) として，上記の除外基準に対して (f) タンパク尿を合併した患者と変更し，(g) 降圧薬服用中の患者を追加して，(a) から (g) までの7つの項目に該当する患者を除外した。さらに，第1群と同様の操作を行って外れ値あるいはレベレッジの高値を示した症例も除外し，141例（平均年齢59歳，男70例，女71例）を選択した。このように除外基準を厳しくして軽症の糖尿病患者に限定することにより，対象群がより均質化されるようにした。対象群 (A) と対象群 (B) では61例が共通して選択されたが，異なる2つの対象群を設定することにより，結果に対する対象群の影響を検討できるようにした。

(2) 心拍変動係数 (CV_{r-r}) の測定：心拍計 SRR5 (GMS社) を使用し，安静臥位にて心拍100拍分を採取した。これより心拍と心拍との時間的変動 (r-r間隔) を変動係数として求めた。従来の論文のほとんどがCV_{r-r}を採用しており，今回の検討の1つの目的は従来の論文と比較することにあるので，スペクトル分析は行わなかった。

(3) 手指皮膚温 (FST) の測定：赤外線サーモグラフィにはサーモトレーサー6T67型 (三栄) を使用した。室温26℃に設定した恒温室内にて30分間馴化した後に，左右の第1から第5指までの末節中央部手掌側で測定し，その平均値をもって平均手指皮膚温 (FST) とした。季節的な影響を避けるために測定は寒冷期を避けて5月から10月までの期間内に行い，また，喫煙は検査前4時間前より禁止した。

(4) 統計解析：前処理として，測定値に次の処理を加えた。正規分布を示さない測定項目として，平均手指皮膚温は37℃との差を対数変換により正規分布に近似させ，統計解析に使用し

た。さらに，血清中性脂肪および尿アルブミン/クレアチニン比 (ACR) についても対数変換により正規分布に近似させ，統計解析に使用した。最後に，収縮期圧と拡張期圧に対しては，両者が強く相関することから収縮期圧のみを解析に採用した。

統計解析ソフトウェアとしては，StatView Ver.4.5 (Abacus社)，Systat Ver.5 (Systat社)，StatFlex Plus Ver.2.0 (ビューフレックス社) を，使用目的により選択して使用した。対応のない2つの群の平均値の有意差は Student's t-testにより検定した。重回帰分析はステップワイズの増加法と減少法を併用し，採用F値を40，除外F値を3.996に設定した。

【結果】

(1) 対象群の基本的統計量：

対象群 (A) および (B) の基本統計量を表1に示す。両群では61例が共通し，対象群 (A) では39例，対象群 (B) では80例がそれぞれに特有な症例であって，したがって，両群間には年齢，性別，BMI，罹病期間などには有意差はみられなかったが，表1にみられるように，HbA1c，収縮期圧，糖尿病性腎症には有意差がみられた。これは対象群 (B) では対象群 (A) よりも症例の選択基準を厳しくし，対象群を糖尿病性腎症がまだ可逆的と考えられる，早期のマイクロアルブミン尿の段階にある例，および降圧薬を服用していない例に絞ったことによる当然の結果であるが，一方では，図1にみられるように，HbA1cについては両群間に差異をもたらすことになった。

次に，対象群 (A) で腎症と網膜症について層別化してみると，図2に示すようになった。すなわち，腎症については，心拍変動が腎症 (+) 群で低下していた ($P < 0.01$)。しかし，手指皮膚温には有意差がなかった。一方，網膜症

表1 対象群Aと対象群Bとの比較

	対象群A(100例)		対象群B(141例)		P
	N	M±SD	N	M±SD	
年齢(歳)		60±11		59±10	NS
性別 男	69		70		NS
女	38		71		
BMI(kg/m ²)		22±3		22±4	NS
喫煙(-)	61		92		NS
(+)	39		49		
罹病期間(年)		9.7±6.5		9.2±6.9	NS
HbA1c(%)		10.4±2.1		11.1±2.2	<0.01
収縮期圧(mmHg)		134±21		127±16	<0.01
拡張期圧(mmHg)		75±13		73±10	NS
総コレステロール(mg/dl)		201±40		206±41	NS
トリグリセリド(mg/dl)		140±77		133±70	NS
糖尿病性網膜症(-)	56		73		NS
(+)	44		68		
糖尿病性腎症(-)	57		98		<0.05
(+)	43		43		
CVr-r(%)		2.4±0.9		2.3±0.9	NS
ln(37-mFST(°C))		1.20±0.35		1.29±0.38	NS

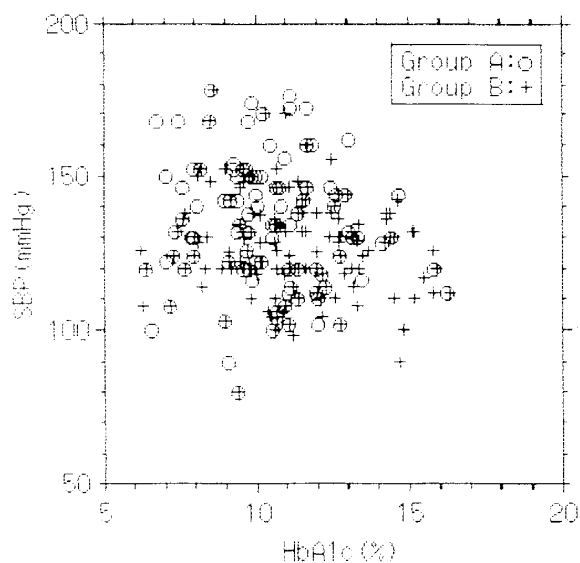


図1 対象群(A)と対象群(B)との差異

については、心拍変動が網膜症 (+) 群で低下し (P<0.05)、手指皮膚温は網膜症 (+) 群で低下していた (P<0.01)。

(2) 相関および重回帰分析：

相関分析では、対象群 (B) についてACRと心拍変動、手指皮膚温との相関をみると、図3に示すようになった。すなわち、ACRが増大するにしたがって、心拍変動と手指皮膚温が低下し、いずれの場合も有意の相関がみられた (P<0.05)。

次に、重回帰分析についての分析結果をまとめて示すと、表2、3にみられるようになった。ここでは心拍変動、手指皮膚温を従属変数とし、年齢、性別、BMI、罹病期間、喫煙の有無、HbA1c、収縮期圧、総コレステロール、トリ

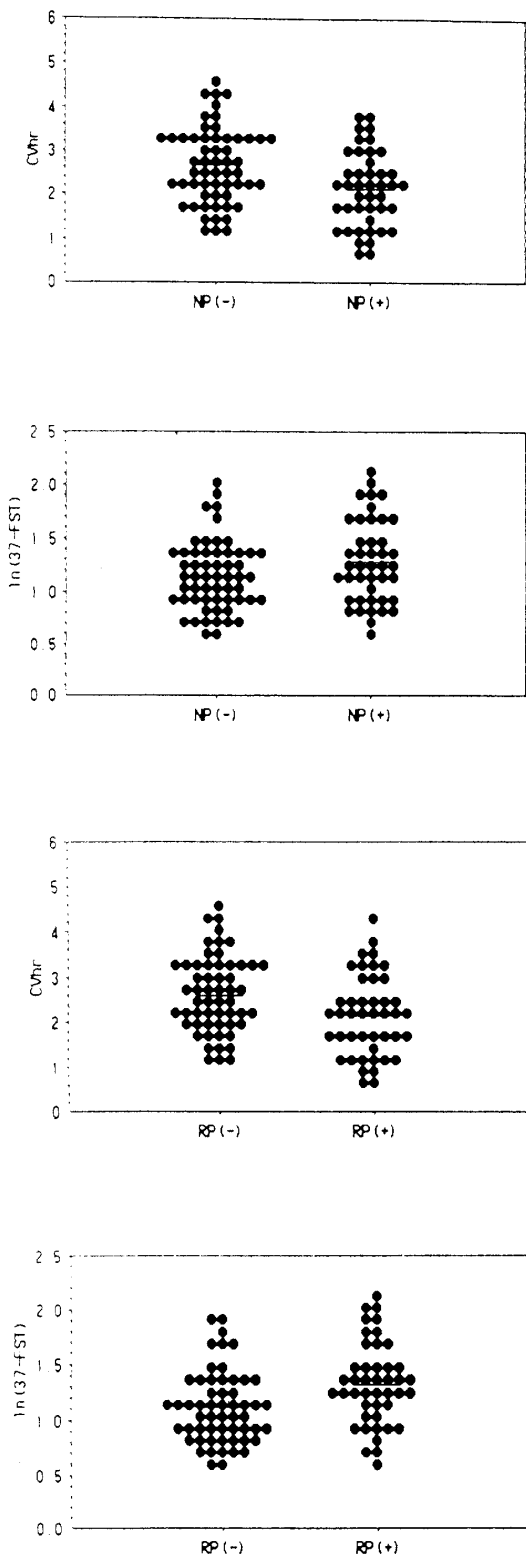


図2 腎症と網膜症における心拍変動と手指皮膚温 (NPは腎症, RPは網膜症を意味する)

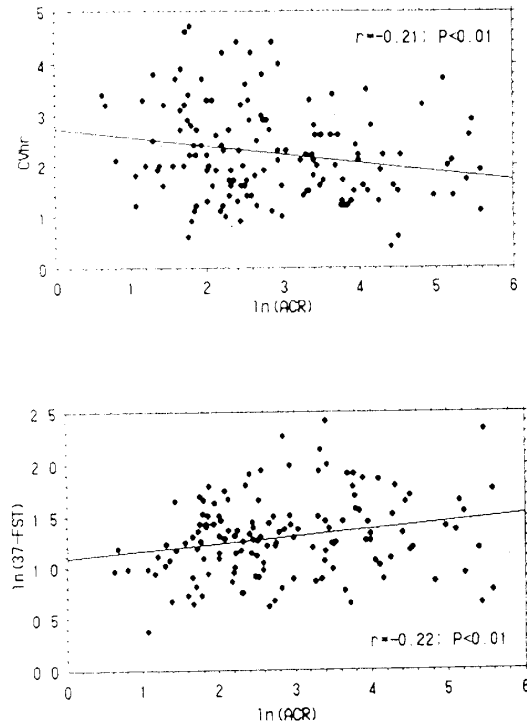


図3 アルブミン・クレアチニン比に対する心拍変動と手指皮膚温

グリセリド, 糖尿病性網膜症, および腎症の有無を独立変数としているが, 心拍変動と手指皮膚温のいずれの場合も従属変数と相関係数が有意であった変数が重回帰分析によっても有意に選択された。

心拍変数についてみると, 対象群 (A) と (B) には一部の変数に差異がみられるが, 両者に共通して年齢, 糖尿病性腎症あるいはアルブミン/クレアチニン比が選択された。また, 手指皮膚温についてみると, 同様に糖尿病性網膜症が選択された。さらに, 他の変数に比して, 心拍変動では糖尿病性腎症, 手指皮膚温では糖尿病性網膜症が高い寄与率を示した。しかし, 全体としての寄与率はそれぞれに0.09, 0.14であり, 自由度調整済み寄与率はそれぞれに0.08, 0.12であった。

以上の検討において, 残渣がゼロを中心とし

表2 心拍変動に対する重回帰分析

変数	標準偏回帰係数	相関係数	寄与率
対象群A(n=100)			
年齢(歳)	-0.201 *	-0.252 *	0.051
性別: male=0, female=1			
BMI(kg/m ²)			
罹病期間(年)	-0.202 *	-0.299 **	0.06
喫煙: (-)=0, (+)=1			
HbA1c(%)	-0.212 *	-0.225 *	0.048
収縮期圧(mmHg)			
総コレステロール(mg/dl)			
ln(トリグリセリド(mg/dl))			
糖尿病性網膜症: (-)=0, (+)=1			
糖尿病性腎症: (-)=0, (+)=1	-0.253 **	-0.296 **	0.075
寄与率			0.234
自由度調整済み寄与率			0.201
重相関係数			0.483
対象群B(n=141)			
年齢(歳)	-0.214 **	-0.206 *	0.044
性別: male=0, female=1			
BMI(kg/m ²)			
罹病期間(年)			
喫煙: (-)=0, (+)=1			
HbA1c(%)			
収縮期圧(mmHg)			
総コレステロール(mg/dl)			
ln(トリグリセリド(mg/dl))			
糖尿病性網膜症: (-)=0, (+)=1			
ln(アルブミン/クレアチニン(mg/g))	-0.222 **	-0.214 *	0.048
寄与率			0.092
自由度調整済み寄与率			0.078
重相関係数			0.303

表3 手指皮膚温に対する重回帰分析

変数	標準偏回帰係数	相関係数	寄与率
対象群A(n=100)			
年齢(歳)			
性別: male=0, female=1			
BMI(kg/m ²)			
罹病期間(年)	-0.216 *	-0.147 0	
喫煙: (-)=0, (+)=1			
HbA1c(%)			
収縮期圧(mmHg)			
総コレステロール(mg/dl)			
ln(トリグリセリド(mg/dl))	-0.416 ***	-0.416 ***	0.173
糖尿病性網膜症: (-)=0, (+)=1	0.342 ***	0.291 **	0.1
糖尿病性腎症: (-)=0, (+)=1			
寄与率			0.304
自由度調整済み寄与率			0.283
重相関係数			0.552
対象群B(n=141)			
年齢(歳)			
性別: male=0, female=1			
BMI(kg/m ²)			
罹病期間(年)			
喫煙: (-)=0, (+)=1			
HbA1c(%)	0.209 **	0.218 **	0.046
収縮期圧(mmHg)			
総コレステロール(mg/dl)			
ln(トリグリセリド(mg/dl))	-0.245 **	-0.223 **	0.055
糖尿病性網膜症: (-)=0, (+)=1	0.207 *	0.202 *	0.042
ln(アルブミン/クレアチニン(mg/g))			
寄与率			0.142
自由度調整済み寄与率			0.123
重相関係数			0.377

て対称性に分布し、かつ全測定時間にわたって均等性に分布していたことから、今回の重回帰分析の妥当性が裏付けられた。

「考察」

以上の結果から、(1) 心拍変動と手指皮膚温が共に慢性糖尿病性合併症に関連すること、(2) 心拍変動は糖尿病性腎症には関連するが、糖尿病性網膜症には関連せず、逆に、手指皮膚温は糖尿病性網膜症に関連するが、糖尿病性腎症には関連しないことが指摘された。

糖尿病性腎症における自律神経系の異常については、これまでの論文で心拍変動の低下で示される心血管系自律神経障害が腎症合併例では多発すること、また、このことが腎症の初期の段階においてもすでに認められることが指摘されている。Winocourら(1986)は、IDDMにおいて自律神経障害の合併例では、非合併例に比して、夜間尿のアルブミン排泄が増加し、尿量、ナトリウムも増加していた。しかし、年齢、罹病期間、血糖コントロール、収縮期圧で差がないように症例を選択しているので、したがって、自律神経障害が、血糖、血圧とは別個に腎機能の影響すると報告している(4)。Neilら(1989)は、心拍変動がBMI、収縮期圧、空腹時血糖、随時尿アルブミン濃度に有意に関連していたことを報告している(5)。Zanderら(1989)は、腎症における自律神経障害の有病率を横断的に調査し、自律神経障害は腎症が重症になるほど多発し、血清クレアチニン濃度と逆相関することを報告している(6)。Sundkvistら(1993)は、心拍変動と腎糸球体ろ過値(GFR)を10~11年間にわたって継時的に調査し、開始時には年齢、罹病期間、血圧、GFRに差がなかったが、10~11年後には心拍変動が低下した例ではGFRがより低下していたことを報告している(7)。Molgaardら

(1992)は、尿アルブミン排泄率により正常、潜在性腎症、顕性腎症に分けて、副交感神経機能を検討すると、尿アルブミン排泄率は副交感神経機能と逆相関し、腎症の悪化とともに副交感神経機能も低下していたことを報告している(8)。このような病態の機序について、Spalloneら(1995)は、以上と同様の自験例における結果から、糖尿病では副交感神経障害により正常における交感神経と副交感神経のバランスが崩れて、夜間には優位になる副交感神経機能よりも交感神経機能が亢進して、これが血圧の上昇、尿量および尿アルブミン排泄率の増加をきたすことを推定している(9)。Rutterら(1998)は、NIDDMにおいてマイクロアルブミン尿が早死の危険性を高めることから自律神経障害との関連について検討し、マイクロアルブミン尿の場合には、たとえ無症状であっても、心拍変動の低下と関連している。しかし、網膜症の有無、年齢、BMI、間歇跛行、アルコール消費量、カルシウム・チャンネル拮抗薬の使用がより強く関連していることから、その関係は複雑で、このような他の因子も関与していることを報告している(10)。今回の重相関分析による検討では、腎症をロジスティック変数として扱った場合と24時間尿アルブミンクレアチニン比として扱った場合で、ともに心拍変動が有意に選択されたことから、Winocourらの結果と同じく、心拍変動が血圧とは独立して腎症に関連すること、したがって、腎症の病因に対する関与について自律神経障害と高血圧とは少なくとも一部異なる機序を考える必要性が示唆された。

一方、糖尿病性網膜症における自律神経系の異常についても、これまでの論文で、心血管系自律神経障害がとくに増殖性網膜症合併例で多発すること、また、このことが網膜症の初期の段階でもすでに認められることが指摘されてい

る。Zanderら (1992) は、増殖性網膜症は腎症が進行するにしたがって増加し、腎症との合併例で網膜症は腎機能、血圧、自律神経障害と関連していたと報告している (11)。Fongら (1995) は、前向き調査を行って、心血管系自律神経障害が増殖性網膜症と関連し、その全身的な危険因子として考えるべきであると報告している (12)。Spalloneら (1997) は、自律神経障害が網膜症と血圧に関連しているが、高脂血症、喫煙、肥満に関連していないことから、自律神経障害者にみられる早死は心血管系の危険因子に関連させることはできないと推定している (13)。今回の重相関分析による検討では、以上の報告とは異なり、心拍変動は網膜症と関連していなかった。これは、増殖性網膜症が対象群 (A) では100例中6例 (6%)、対象群 (B) では141例中5例 (3.5%) と少数であったことから、対象群の相違によるものと考えられた。これに対して、手指皮膚温が網膜症と関連することを示す結果であった。しかし、Medlineによる1966年から2000年12月までの文献検索では、手指皮膚温を上げて糖尿病性合併症に対する関与について検討した論文は見当たらなかった。

網膜症と腎症は、神経障害と合わせて、一般的に細小血管症として一括して分類されている。このような慢性糖尿病性合併症では全身性の血管の退行性変化が極めて重要であるが、その初期の変化は毛細血管に認められ、とくに網膜、腎臓については、糖尿病に特徴的な形態学的所見として、毛細血管の主として静脈側に起こる内皮細胞の増殖、広汎なヒアリン化による基底膜の肥厚と内腔の狭窄、ヒアリン結節の形成、細静脈の拡張とうっ血などの所見が指摘されている。共通して毛細血管の異常を主体とする形態学的所見が高頻度に認められること、血糖コントロール不良の場合に罹病期間が約10年

を過ぎるころから相前後して現れてくることなどが、網膜症、腎症、神経障害を細小血管症として一括する理由である。現在では、血行動態やポリオール代謝などの異常に加えて、タンパクの非酵素的糖付加による後期糖化反応最終産物 (AGE) の蓄積、プロテインキナーゼCの活性化、種々の成長因子の発現増強、酸化ストレスなどの亢進などが検討され、これらが密接に関連し合って細小血管障害を引き起こしてくるものと考えられている。しかし、いまだにその全体像は明らかにされていない。今回の検討で心拍変動は糖尿病性腎症には関連するが、糖尿病性網膜症には関連せず、逆に、手指皮膚温は糖尿病性網膜症に関連するが、糖尿病性腎症には関連しないという結果から、細小血管症の発生機序には、以上のような共通の機序に加えて、自律神経系が関与する、それぞれに特有な機序も作動していることが示唆された。

自律神経系の腎臓および網膜に対する支配については、次のように考えられている。

腎臓では、多数の交感神経が血管に沿って実質内に入り、主として輸入および輸出細動脈、近位および遠位尿細管、糸球体近傍細胞に分布している。腎循環は交感神経によって強く支配され、交感神経の興奮により腎血流量が減少する。エピネフリンを少量投与すると、輸出細動脈が主として収縮する。これによって糸球体内圧が高まるので、腎血流量は減少しても、糸球体ろ過率は変わらない。しかし、大量投与では輸入細動脈も収縮して、糸球体内圧は低下し、糸球体ろ過率も減少する。同時に、交感神経の興奮は糸球体近傍細胞を刺激してレニンの産生を増加させ、レニン-アンギオテンシン系を介してアンギオテンシンⅡの産生から、さらにアルドステロンの産生を増加させる。また、尿細管に直接的に作用してNa再吸収を増加させる。これらの機序によって交感神経の興奮はNaを

貯留させ、血圧を上昇させることになる。糖尿病では神経障害として心拍変動の低下が起こるが、これは副交感神経機能の低下と相対的な交感神経機能の亢進を示すものと理解され、交感神経系の機能亢進は腎症の発生につながるものと考えられている。今回の重回帰分析による検討では、心拍変動の低下が、収縮期圧とは別個に、腎症ないし尿アルブミン/クレアチニン比に対して有意に相関したことから、副交感神経の機能低下による相対的な交感神経の機能亢進が、血圧の上昇を介さずに、腎臓に直接的に作用して、腎症の発生と進展に関与することが考えられた。

一方、網膜では、交感神経が網膜中心動脈には分布しているが、細動脈である網膜動脈には分布していない。網膜の血流は交感神経の支配によらず、専ら周皮細胞の収縮と弛緩による自己調節に委ねられている。毛細血管壁に存在する周皮細胞は、収縮性に富むことから血管の緊張性を維持し、収縮、弛緩により血管内腔を変化させて網膜の血流を調節している。網膜症では初期の段階において周皮細胞の変性することが知られているが、このような状態では毛細血管は緊張性と自己調節性を失って拡張し、これによって網膜は全身的な循環状態の影響に直接さらされることになる。今回の重回帰分析による検討では、皮膚温の上昇に示される交感神経の機能低下が網膜中心動脈を拡張させ、網膜毛細血管への負荷を増大させることによって網膜症の発生と進展に関与することが考えられた。

最後に、重回帰分析について触れると、市販されている統計計算ソフトの大抵のものには重回帰分析が含まれ、容易に利用できるようになっている(14)。これまでに重回帰分析を用いた研究は数多いが、意味ある結論を導き出している研究は少ない。これは、使用したデータが母集団の特殊なサンプルであることも大いに関

係するが、なかには十分にデータを検討せずに、統計計算ソフトにかけているものもあるからである。本研究では、あらかじめ重回帰分析を行って残渣の大きいデータ、およびレベレジの大きいことが指摘されたデータは除外している。さらに、対象群(A)、(B)と対象群を変えて分析し、最終的には同じ結果になっていることを示している。

「結論」

- (1) 心拍変動と手指皮膚温測定は、ともに非侵襲的な自律神経機能検査として有意義である。
- (2) 心拍変動は糖尿病性腎症と関連し、また、手指皮膚温は糖尿病性網膜症と関連することを示した。この臨床的意味は現時点では明らかではないが、糖尿病性細小血管症とされる2つの合併症の発生が一部異なる機序によることを示唆した。

「主要文献」

- (1) 内川澄 昭和女子大学大学院生活機構研究科紀要 8; 49-54, 1999.
- (2) 内川澄 学苑 生活科学紀要 No713; 17-32, 1999.
- (3) 内川澄 昭和女子大学大学院生活機構研究科紀要 9; 11-17, 2000
- (4) Winocour PH, Dhar H, Anderson DC The relationship between autonomic neuropathy and urinary sodium and albumin excretion in insulin-treated diabetes. Diabetic Medicine 3; 436-440, 1986
- (5) Neil HAW, Thompson AV, John S, McCarthy ST, Mann JI Diabetic autonomic neuropathy: the prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population. Diabetic Medicine 6;

20-24, 1989

(6) Zander E, Schulz B, Heinke P, Grimmberger E, Zander G, Gottschling HD Importance of cardiovascular autonomic dysfunction in IDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 12; 259-264, 1989

(7) Sundkvist G, Lilja B Autonomic neuropathy predicts deterioration in glomerular filtration rate in patients with IDDM. *Diabetes Care* 16; 773-779, 1993

(8) Molgaard H, Christensen PD, Hermansen K, Sorensen KF, Christensen CK, Mogensen CE Early recognition of autonomic dysfunction in microalbuminuria: significance for cardiovascular mortality in diabetes mellitus. *Diabetologia* 37; 788-796, 1994

(9) Spallone V, Uccioli L, Menzinger G Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes/Metabolism Review* 11; 227-257, 1995

(10) Rutter MK, McComb JM, Brady S, Marshall SM Autonomic neuropathy in asymptomatic subjects with non-insulin-

dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *Clin Auton Res* 8; 251-257, 1998

(11) Zander E, Seidlein I, Herfurth S, Heinke P, Chlup R, Badendick K, Strese J, Zander G, Schulz B Increased prevalence of proliferative retinopathy and cardiovascular autonomic dysfunction in IDDM patients with proteinuria. *Exp Clin Endocrinol* 99; 102-107, 1992

(12) Fong DS, Warram JH, Aiello LM, Rand Li, Krolewski AS Cardiovascular autonomic neuropathy and proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 120; 317-321, 1995

(13) Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Menzinger G Autonomic neuropathy and cardiovascular risk factors in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 34; 169-179, 1997

(14) 久米均, 飯塚悦功 回帰分析. 岩波書店 1987