

## 糖尿病における血管障害：病理の立場から

岡 田 英 吉

富山医科薬科大学病理学第1教室

### はじめに

糖尿病における血管障害は病理学的にみると細動脈および毛細血管に生ずる微小血管障害と弾性型および筋型動脈を侵す粥状硬化症に分類する事が出来る。前者を diabetic microangiopathy, 後者を diabetic macroangiopathy と称している<sup>1)</sup>。

微小血管症は糖尿病に特異的な病変である。この病変は多くの臓器に分布する細動脈と毛細血管に出現し得るが、特に網膜と腎糸球体に生じるものが大きな臨床的意義をもっている。それぞれ臨床的に糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症として知られている。これに対して糖尿病患者にみられる粥状硬化症は糖尿病の存在によりその程度が著しく促進されるが、病変それ自身は非糖尿病患者の病変と病理学的に見分けることは不可能であり、非特異的病変といえる。

### Diabetic microangiopathy について

病変の主体は基底膜の肥厚であり、一般組織標本の H. E. 染色では血管壁の好酸性硝子様肥厚として観察される。この肥厚部は PAS 反応で強陽性を呈する(図1)。アザン染色ではアゾカルミンとアニリンブルーの両者に染まるため特有の紫の色調を呈する。

透過型電子顕微鏡で観察するとこの病変は細線維状の基底膜肥厚からなっている。Kiloら<sup>2)</sup>はこの電顕的基底膜肥厚は糖尿病の罹病期間に比例して著しくなる事を証明している。

免疫組織学的にみると基底膜肥厚部は抗IV型コラーゲン抗体には陽性反応を呈するが同じ正常基底膜の構成成分である抗ラミニン抗体に対する反応は陰性である(図2)。

微小血管症を呈する毛細血管はもろく、また物質透過性が亢進するため各種臓器障害を惹起する。

微小血管症の発生機序に関しては基底膜物質の新

陳代謝の障害があり、その結果基底膜の肥厚が起きるとの考えが有力である。この代謝障害には2つの機序が考えられる。

その第一はポリオール代謝経路を介したソルビトールの増加による機序である<sup>3)</sup>。通常アルドースの一種であるグルコースはその大部分が解糖系酵素により代謝される。しかし、高血糖状態では過剰のグルコースがアルドース還元酵素の活性によりポリオール代謝経路へ入り多量のソルビトールが産生され

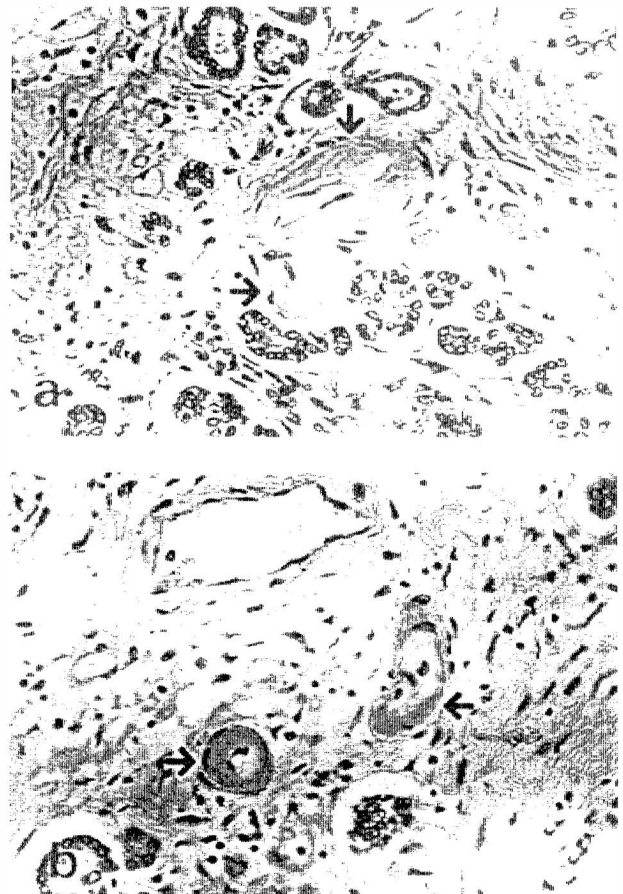


図1 微小血管症の組織学的所見

- a: 細血管壁は硝子様肥厚を呈している。(hematoxylin eosin 染色, 280倍)
- b: 硝子様肥厚部は PAS (periodic acid Schiff) 反応陽性である。(PAS 染色, 280倍)

## Diabetic macroangiopathy について



図2 微小血管症の免疫組織学的所見

- a : 毛細血管の肥厚した基底膜はⅣ型コラーゲン陽性である。(抗Ⅳ型コラーゲンモノクローナル抗体, DAKO-M785, を用いたABC免疫染色法, 140倍)
- b : 細動脈および毛細血管の肥厚した基底膜はラミニン陰性である。(抗ラミニンモノクローナル抗体, CHEMICON-MAB1042, を用いたABC免疫染色法, 280倍)

ることとなる。このソルビトールは血管の周皮細胞を障害すると考えられている。血管周皮細胞は基底膜の新陳代謝に深く関わっていると考えられ、その結果基底膜の異常な肥厚が生ずると考えられる。

その第二の機序は蛋白糖化(glycosilation)によるものである<sup>4)</sup>。高血糖下で生体内の蛋白質はグルコースと非酵素的に結合し変性して後期段階生成物(AGE: advanced glycosilation end products)を形成する。血管基底膜も糖尿病では同様の過程により変性に陥ると考えられるが、変性した古い基底膜物質の除去が障害されて基底膜の肥厚につながるものと考えられる。

前述したように糖尿病患者においては一般に高度の粥状硬化症が出現し<sup>5,6)</sup>、その程度は糖尿病の罹病期間が長期であるほど高度となる。糖尿病では粥状硬化症のリスクファクターである高脂血症、高血圧、肥満を伴う事が多く、このため粥状硬化がひどくなるのではないかとという疑問が生じる。しかし、同程度のこれらリスクファクターを持つ非糖尿病症例と比較しても糖尿病症例はより高度の粥状硬化を呈する傾向があるとされている<sup>7)</sup>。従って、糖尿病それ自身が粥状硬化症を促進しているものと考えられている。

糖尿病における粥状硬化症は個々の病変が高度に進展した粥腫斑であったり、血栓、潰瘍、石灰化を伴うことが多く、またその広がり広範となる傾向がある。そのため脳梗塞、心筋梗塞、および下肢の壊疽を惹起する事が多い。

具体的には、閉経前の女性の心筋梗塞は非常に希であるにもかかわらず、糖尿病を有する女性に於いては同年代の男性と同程度の心筋梗塞発症率を示す。また、糖尿病患者の下肢の壊疽の発生率は非糖尿病患者の100倍に達すると言われている<sup>8)</sup>。

粥状硬化症の発生機序として注目されているのは微小血管障害の項でも言及したが、蛋白質の非酵素的糖化によって生じるAGEの関与である。血管基底膜のAGE化は単球の走化を促進し、血小板の凝集を亢進し、さらに低比重リポ蛋白を捕捉する。したがって粥状硬化巣の形成を促進する。

## おわりに

かつてSipersteinら<sup>9)</sup>は、毛細血管の基底膜肥厚は発症以前の潜在的糖尿病患者に於いて既にみられ、従って微小血管障害は高血糖そのものによって発生するのではなく、糖尿病の遺伝子それ自身に深く関わっているものではないかと述べた。しかし、今日最も信じられている説に従えばこの悲観的な見解は否定的となった。糖尿病性血管障害はポリオール代謝経路によるソルビトール産生に関しても、非酵素的タンパク質糖化によるAGE産生に関しても、糖尿病によって引き起こされる高血糖状態と深く関わ

っている。この事は糖尿病治療の基本である血糖値のコントロールが正確に行われれば糖尿病性血管障害の発生を防ぐ事が出来る可能性を示唆している。

#### 文 献

- 1) Ashton N. : Diabetic-microangiopathy. *Adv. Ophthalmol.* **8** : 1—15, 1958.
- 2) Kilo C., Vogler N. and Williamson J. R. : Muscle capillary basement membrane changes related to aging and to diabetes mellitus. *Diabetes* **21** : 881—905, 1972.
- 3) Dvornik D. : Aldose reductase inhibitor. An approach to the prevention of diabetes mellitus. McGraw-Hill, New York, 1987.
- 4) Brownlee M., Cerami A. and Vlassara H. : Advanced glycosilation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *New Engl. J. Med.* **318** : 1315—1321, 1988.
- 5) Epstein F. H., Ostrander L. D., Johnson B. C., et al. : Epidemiological studies of cardiovascular disease in a total community, Tecumseh, Michigan. *Ann. Int. Med.* **62** : 1170—1187, 1965.
- 6) Ostrander L. D., Francis T., Hayner N. S., et al. : The relationship of cardiovascular disease to hyperglycaemia. *Ann. Int. Med.* **62** : 1188—1198, 1965.
- 7) Robertson W. B. and Strong J. P. : Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. *Lab. Invest.* **18** : 538—551, 1968.
- 8) Cortran R. S., Kumar V. and Robbins S. L. : Morphology of diabetes and its late complications. In : *Pathologic Basis of Disease* (4th ed.) : 1002—1005. Saunders, Philadelphia, 1989.
- 9) Siperstein M. D., Unger R. H. and Madison L. L. : Studies of muscle capillary basement membrane in normal subjects, diabetic and prediabetic patients. *J. Clin. Invest.* **47** : 1973—1999, 1968.