

糖尿病性細小血管症の成因

梅田, 文夫
九州大学医学部内科学教室第三講座 : 助教授

<https://doi.org/10.15017/7329761>

出版情報 : 福岡醫學雑誌. 84 (3), pp.87-90, 1993-03-25. Fukuoka Medical Association
バージョン :
権利関係 :



解 説

糖尿病性細小血管症の成因

九州大学医学部内科学教室第三講座助教授

梅 田 文 夫

I. はじめに

近年、糖尿病患者は著増しており、しかも罹病期間の長期化にともない慢性合併症としての血管合併症が高率に認められるようになってきている。そこで、血管合併症は糖尿病患者の予後を左右する重要な要因として注目される。血管合併症は microangiopathy (細小血管症) と macroangiopathy (動脈硬化症) とに大別される。細小血管症は、糖尿病に特有な細小動脈、静脈や毛細血管の病変であり、臓器障害を引き起こす。臨床的には、主に網膜症、腎症、あるいは神経障害(糖尿病三大合併症)であるが、一般には細小血管障害は全身に及んでいると考えてよい。その発症、進展にはインスリン作用不足に基づく高血糖をはじめとした種々の代謝異常が密接に関連している。治療法を確立するためにも、最近では、細小血管症の発症機序に関する多くの活発な研究が展開されている。とりわけ、血管壁構築細胞や細胞外構成成分に関する遺伝的要因、生化学・代謝異常、あるいは血行力学・微小循環障害などの観点よりの研究が進展している。本稿では、糖尿病性細小血管症の成因に関して著者らの成績もふまえ最新の知見を概説する。

II. 遺伝的要因

糖尿病性細小血管症の発症、進展には当然のことながら高血糖をはじめとした糖尿病の代謝異常が主要な要因となっているが、細小血管症の有無、出現時期、重症度、経過には個人差が認められ、必ずしも罹病期間や血糖コントロール状態のみに左右されるものでもない。例えば、腎糸球体基底膜の肥厚が糖尿病発症に先行して認められたり、一卵性双生児における病変の類似性、HLA タイプとの相関などより、その発症、進展には遺伝的要因の関与も充分考えられる。実際、腎症、網膜症を予知出来る特異な遺伝子が発見されつつあり、細小血管症の早期指標としての意義が期待されている。

III. 代謝異常

1. 糖化 (glycation)

高血糖にともない増加したグルコースのケト基は、非酵素的縮合糖化反応により細胞内あるいは組織蛋白の N 末端アミノ基またはリジン残基と結合する。糖化反応が比較的代謝されにくい蛋白に生じると、しだいに重合、縮合、架橋形成反応 (Maillard 反応) を繰り返して、終末糖化産物 (advanced glycation end-product; AGE) を形成する。これらの糖化蛋白や AGE は、細胞内に蓄積して細胞機能障害を招く。さらに、AGE が基底膜構成成分であるコラーゲン、ラミニン、フィブロネクチンなどに生じると、基底膜の肥厚や性状の変化、すなわち陰性荷電への変化をもたらす。また、AGE はマクロファージの特異的受容体に結合し、インターロイキン-I などのサイトカインや成長因子を産生、放出させる。これらの活性因子は血管壁細胞の遊走や増殖を促進する。一方、糖化反応の際、還元糖は金属イオン存在下に酸素分子の自動酸化を受け、この際活性酸素やヒドロキシラジカルを生じる。ラジカルは、脂質、蛋白質にラジカル反応を連鎖し、脂質の過酸化、蛋白質を変性させて細胞や組織障害をもたらす。したがって、高血糖下では、

糖化→AGE 生成過程と並行して酸化→ラジカル産生・過酸化が進行していく。

2. ポリオール・ミオイノシトール代謝異常

グルコースが増加すると、ポリオール代謝の律速酵素であるアルドース還元酵素の活性が促進され、グルコースはソルビトールに変換される。蓄積したソルビトールは、細胞膜を移動し難く、細胞内浸透圧の上昇、細胞の膨化、さらにはアミノ酸や電解質の放出を来して細胞機能を障害する。ポリオール代謝異常と関連してミオイノシトール (MI) 代謝異常も注目されている。MI はグルコースと競合して細胞に取り込まれ、その代謝産物はプロテインキナーゼ C (PKC) を介して Na, K-ATPase 活性を刺激する。Na, K-ATPase は、MI の取り組みを促進し、イノシトールリン脂質代謝回転を維持し、細胞膜電位の安定化や細胞の機能維持に関与する重要な酵素である。糖尿病の神経組織や網膜では、ソルビトール含量の増加、MI 含量の低下、それに Na, K-ATPase 活性の低下が認められている。これらの異常は、アルドース還元酵素阻害剤 (ARI) で是正される。このことは、ポリオールと MI 代謝異常が相互に関連し合っていることを示唆している。一方、Joslin Diabetes Center (Boston) の G.L.King ら³⁾ は、網膜の毛細血管由来内皮細胞の PKC 異常を強張している。すなわち、高グルコースで培養すると、膜分画の活性型 PKC が増加し、逆に細胞質分画の PKC 活性は減少する。つまり、PKC の translocation が促進されていることを認めている。このグルコースによる PKC の活性化は V_{max} の変化であり、 β II PKC に特異的に観察されている。彼らは、PKC の活性化の機序として、グルコースより解糖系代謝を介して *de novo* 合成されるジアシルグリセロール (DAG) に注目している。さらに、J.R. Williamson⁷⁾ によれば、細胞内に蓄積したソルビトールはソルビトール脱水素酵素によりフルクトースへ酸化されるが、この酸化経路で NAD^+ が消費されて $NAD^+/NADH$ 比が低下する。このことが DAG の *de novo* 合成を促進する機序として重視されている。糖尿病での血管内皮細胞では、ソルビトール含量の増加、Na, K-ATPase 活性の低下は認められるものの、MI 含量の低下やイノシトール代謝回転の低下は認められない。むしろ、PKC 活性の上昇が認められる。しかも、ARI ではこの DAG 産生の増加や PKC 活性の上昇は改善されない。つまり、内皮細胞においては、グルコースによる PKC 活性の上昇と Na, K-ATPase 活性の低下は異なった機序によることが示唆される。いづれにせよ、PKC 活性の上昇は、コラーゲンなどの基底膜構成成分の産生を促進させたり、血流に異常を来したり、透過性を亢進させたり、成長因子あるいは DNA 合成を惹起して増殖性変化を引き起こす要因となる。

3. プロスタグランジン代謝異常

糖尿病性細小血管症の成因において、血小板、血管壁のプロスタグランジン代謝異常が重要である。血管壁より産生されるプロスタサイクリン (PGI_2) と血小板よりのトロンボキサン A_2 (TXA_2) のバランスによって血管壁の恒常性が維持されている。しかるに、糖尿病では、 PGI_2 の低下、 TXA_2 の増加が認められる。 PGI_2 は、強力な抗血小板作用、血管平滑筋弛緩による血管拡張作用を有する因子である。血管内皮細胞が種々の物理・化学・生物学的刺激を受けると、プロスタグランジン (PG) 代謝の律速酵素であるホスホリパーゼ A_2 が刺激され、アラキドン酸の遊離が起こり、シクロオキシゲナーゼの作用によって PGG_2 , PGH_2 に変換される。さらに、プロスタサイクリン合成酵素によって PGI_2 が産生される。糖尿病患者や糖尿病動物の血管壁由来の PGI_2 産生は低下している。 PGI_2 の低下は、血管壁での血小板の粘着、凝集を惹起し、血栓形成の要因となる。また、糖尿病代謝異常に関連した諸因子も血管内皮細胞の PGI_2 産生に影響を与える。まず、グルコースは血管内皮細胞の PGI_2 産生を低下させる。次に、MacIntyre ら⁴⁾ は、血清中に血管内皮細胞の PGI_2 産生を刺激する活性 (PSA) の存在を報告した。著者ら^{2,5)} も、ヒトやラット血清中に PSA が存在することを確認し、PSA が糖尿病患者や糖尿病ラットで、細小血管症の発症に先行して低下する所見を得た。また、PSA の基礎的検討より、主要な本態因子は antithrombin III と未知の蛋白因子の 2 つであることが推定された⁶⁾。Antithrombin III は細胞膜表面のヘパラン硫酸に結合することにより活性化され、その抗凝固作用を発揮することが知られている。したがって、antithrombin III が血管内皮細胞表面で抗凝固作用を示すと同時に PGI_2 産生をも刺激することが示唆され興味深い。糖尿病の PSA 低下の一因に流血中の antithrombin III の低下あるいは糖化 antithrombin III の相対的増加も示唆される。一方、糖尿病における血小板自身の PG 代謝は亢進しており、血小板凝集作用、血管平滑筋

収縮作用を有する TXA_2 の産生が増加している。つまり、血小板と血管壁の PG 代謝異常は、血小板凝集、血液凝固、血栓形成の方向に傾いている。PG 代謝の前駆体であるアラキドン酸はその構造に二重結合を持っており、PG 代謝の亢進はラジカル産生を増加させる。しかも、産生されたラジカルや過酸化脂質は、シクロオキシゲナーゼを刺激するが、プロスタサイクリン合成酵素は逆に抑制する。このことは、血小板での悪玉 TXA_2 産生を亢進させ、血管壁よりの善玉 PGI_2 産生を低下させる。

4. 活性酸素・フリーラジカル

生体内に生じる活性酸素・フリーラジカル、過酸化脂質は細胞および組織障害の攻撃因子である。糖尿病では、活性酸素やラジカルの生成は亢進し、逆に、抗酸化酵素（スーパーオキシドデスムターゼ；SOD など）やラジカル捕捉型抗酸化因子（ビタミン E など）であるラジカル消去系（スカベンジャー）活性は低下している。したがって、酸化的ストレスが増加した状態であり、血中や組織中、とくに血管合併症の標的組織である血管壁、腎、網膜での活性酸素やラジカル、過酸化脂質の含量は上昇している。さらに、前述した糖尿病における代謝異常である糖化、ポリオール代謝亢進、PG 代謝亢進とも関連して活性酸化やラジカル産生はさらに増加する。例えば、ポリオール代謝亢進時には、アルドース還元酵素活性が亢進し、NADPH が消費される。NADPH の低下はグルタチオン redox cycle を低下させ、 H_2O_2 の処理を抑制する。

5. 血管内皮細胞異常

血管内皮細胞の機能は、①抗血栓性、②物質の選択的透過性、③血管の緊張性、④組織修復の4つに集約される。内皮細胞がこれらの機能を果たし、血管壁の恒常性を維持するためには、種々の生理活性因子やホルモンを産生、放出している。糖尿病では、内皮細胞自身の遺伝的機能異常とともに、前述した種々の

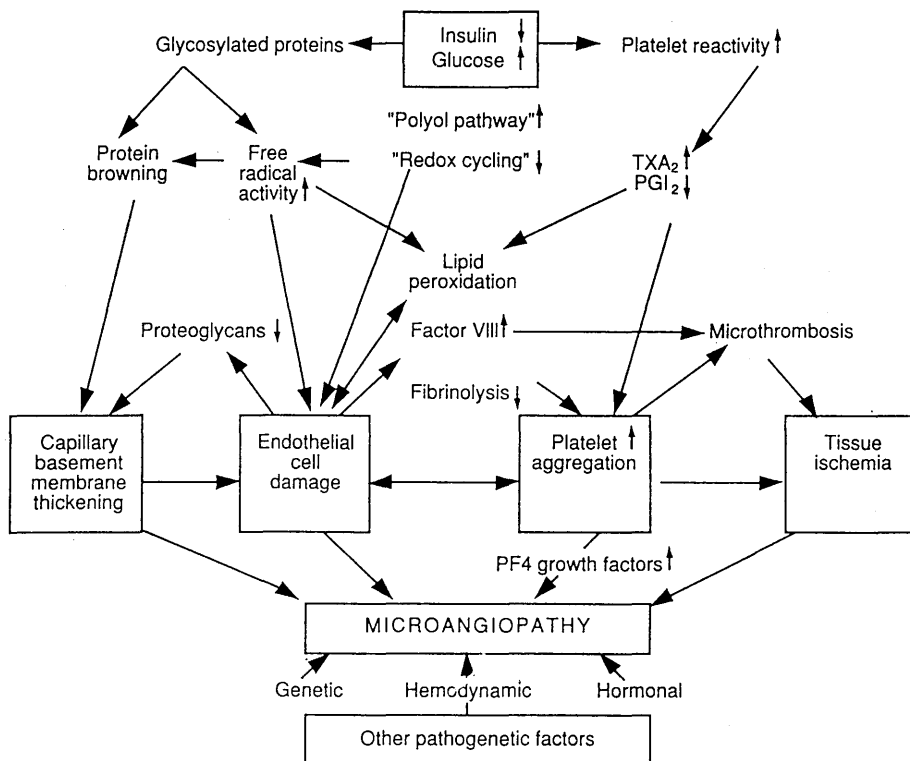


図1 糖尿病性細小血管症の成因¹⁾

糖尿病においては、高血糖を契機として、複雑な代謝異常および微小循環障害が引き起こされる。

代謝異常が内皮細胞に存在するし、さらには、血行力学的ズレ応力や血液粘度の上昇などの血液レオロジーの異常、流血中に出現する種々の障害因子に直接、持続的にさらされており、形態学的変化を生じる以前より機能的異常が存在している。血管内皮細胞異常は、細小血管症の発症、進展に中心的な要因として深く関わっている (図1)。

IV. 微小循環障害

糖尿病性細小血管症の成因として血行動態異常、微小循環障害が注目されている。血液レオロジーの異常、血小板粘着能、凝集能の亢進、凝固線溶能の異常、赤血球変形能の低下、ヘモグロビンの酸素親和性亢進による組織への酸素供給能の低下などを基盤とする組織の虚血が主要な要因となる。微小循環障害の進展過程は以下のごとくである。すなわち、第一段階の変化は血流の増加である。第二段階では、細静脈拡張が徐々に進行する。次に、第三段階では、細小動脈に機能性変化が生じて収縮が認められる。この時期より血流はむしろ減少する。第四段階は、細小動脈の硬化。第五段階になると、血管は閉塞し、慢性に進行する微小循環不全となり、組織局所に虚血が生じる。網膜では、非還流領域が認められ、毛細血管瘤の出現、毛細血管透過性の亢進が認められる。さらに、網膜の虚血部分より血管新生因子が放出されて内皮細胞増殖と管腔形成など血管新生が起こり、増殖性病変へと進展する。腎では、メサンギウム細胞の増殖、メサンギウム領域の拡大、糸球体基底膜の肥厚、糸球体硬化が認められ、蛋白尿が出現して腎機能はしだいに低下する。

V. おわりに

糖尿病に特有な糖尿病性細小血管症の成因は、複雑、多岐にわたり、いまだ定説をみるに至っていないのが現状である。細小血管症が出現する臓器のちがいにしても優先する成因が異なっているだろうし、同一臓器でも進展過程、病変の性質によっても要因が変化する可能性が考えられる。

文 献

- 1) Barnett AH: Pathogenesis of diabetic microangiopathy: An overview. *Am J Med* 90 (suppl 6A): 67S-73S, 1991.
- 2) Inoguchi T, Umeda F, Kunisaki M and Nawata H: Abnormality in prostacyclin stimulatory activity in sera from diabetics. *Metabolism* 38: 837-842, 1989.
- 3) King GL, Johnson S and Wu G: Possible growth modulators involved in the pathogenesis of diabetic proliferative retinopathy, In Westermarck D, Detscholtz C and Hokfelt D (ed): *Growth Factors in Health and Disease*. pp. 303-317, Excerpta Med, New York, 1990.
- 4) MacIntyre DE, Pearson JD and Gordon JL: Localization and stimulation of prostacyclin production in vascular cells. *Nature* 271: 549-551, 1978.
- 5) Umeda F, Inoguchi T and Nawata H: Reduced stimulatory activity on prostacyclin production by cultured endothelial cells in serum from aged and diabetic patients. *Atherosclerosis* 75: 61-66, 1989.
- 6) Umeda F, Yamauchi T, Inoguchi T and Nawata H: Partial purification of serum prostacyclin stimulatory activity by heparin-agarose column; abnormality detected in diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 16: 109-115, 1992.
- 7) Williamson JR: Polyol-induced vascular functional change in diabetes, In Shafrir E (ed): *Frontiers in Diabetes Research. Lessons from Animal Diabetes III*. pp. 432-434, Smith-Gordon, London, 1990.