

I-3

特集 糖尿病の血管合併症

I. 疫学・病因・病態

糖尿病における内膜の障害とそのメカニズム

鳥袋充生¹⁾, 佐田政隆²⁾

1) 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 寄附講座 心臓血管病態医学分野 特任教授
2) 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 循環器内科学分野 教授

正常な血管は、内膜・中膜・外膜からなる3層構造を示し、血管内腔側は1層に並んだ内皮細胞に覆われている。中膜は血管の収縮・弛緩を調節する平滑筋細胞が主な構成成分である。内膜と中膜の境には内弾性板、中膜と外膜の境には外弾性板がある。内皮細胞は、血管内腔と血管壁を隔てるバリアとなるばかりでなく、さまざまな生理活性物質を産生・分泌している。正常な血管内皮は、血管の拡張と収縮、血管平滑筋細胞の増殖と抗増殖、凝固と抗凝固作用、炎症と抗炎症作用、酸化と抗酸化作用を有し、これらを血管内皮機能と総称する¹⁾。血管内皮機能は、高脂血症、喫煙、糖尿病、加齢、閉経などの動脈硬化症リスクで障害され、動脈硬化性病変の発生と進展にかかわる¹⁾。血管内皮機能の障害は耐糖能異常の早い段階からみられ、糖尿病性血管障害の形成にも大きくかかわる²⁾。

本稿では、糖尿病あるいは耐糖能異常によって引き起こされる血管内膜における障害について概説する。

の多くは、空腹時血糖値ではなく、食後あるいは負荷後血糖値の上昇でスクリーニングされる。75 g グルコース負荷後2時間値が140～199 mg/dl (IGT) でも動脈硬化症発症リスクを有するが、100～140 mg/dlでも動脈硬化症発症リスクがある⁴⁾。HbA1c(NGSP値)が5.0%から6.0%へ上昇すると、心臓血管病による死亡率は2倍になる。このレンジでは空腹時血糖値は通常正常範囲であるため、糖負荷後1～2時間血糖値が心血管イベントのよい予測因子となる⁶⁾。最近「現在の血糖コントロールにかかわらず、過去に存在した高血糖 (prior hyperglycemia) の程度に応じて血管合併症が生じる」という知見が注目されている (高血糖メモリー [hyperglycemic memory, metabolic memory])。一方で、糖尿病に対する強化療法を一定期間受けると、心血管イベントが減少することも報告されている (遺産効果 [legacy effect])⁷⁾。

血管内膜障害と糖尿病性血管合併症

(図1・図2)

1型および2型糖尿病でみられる血管合併症は、細小血管障害と大血管障害に大別される。いずれも慢性に持続する高血糖が血管内膜の障害を介して、その発症、進展にかかわる。細小血管障害は、毛細血管および細動脈に生じる機能および形態異常をいい、糖尿病網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害が含まれる。大血管障害は、大動脈や比較的太い動脈に起こる粥状硬化症由来の合併症を指し、狭心症・心筋梗塞、脳梗塞(アテローム血栓性脳梗塞およびラクナ梗塞)、腎動脈硬化症、大動脈瘤、慢性閉塞性動脈硬化症が含まれる。症候性の大血管障害イベントの2/3は、耐糖能異常を示す³⁾。大血管障害症例

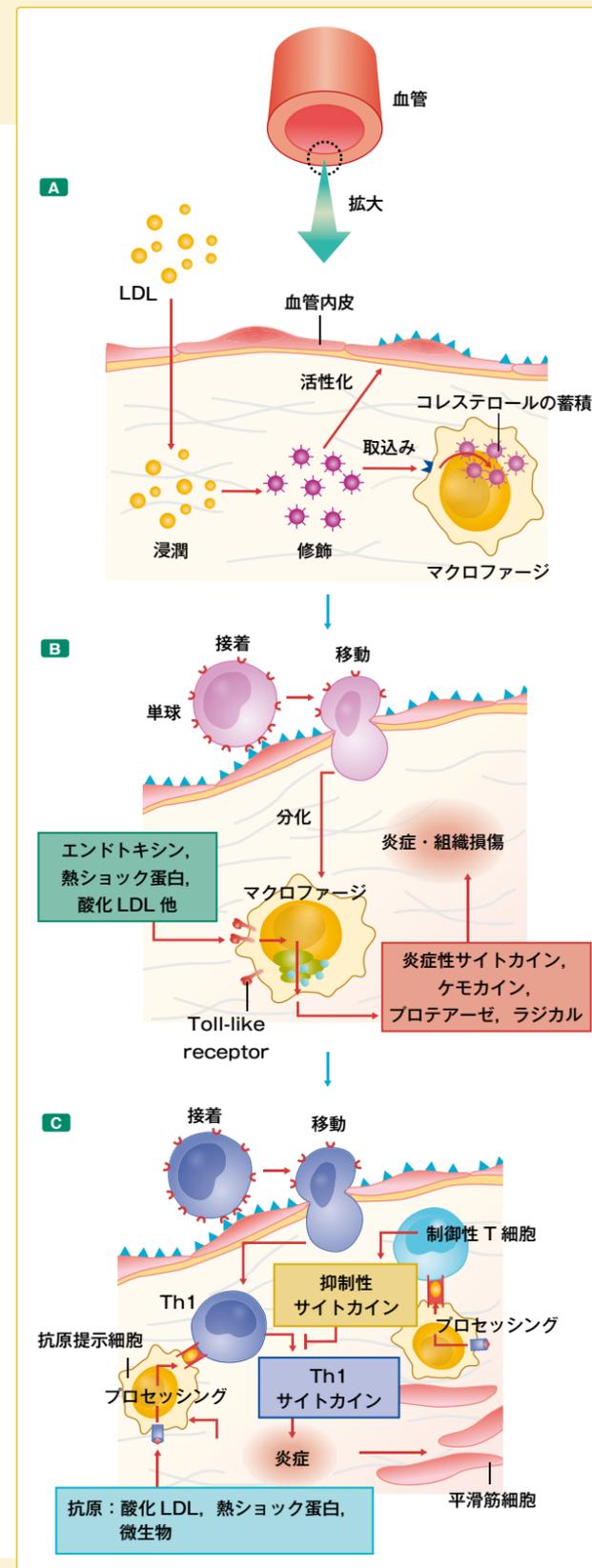


図1 血管内膜障害とプラークの形成過程 (Hansson G, 2005 著者改変)
A: 血管内皮下へのLDLの浸潤と修飾 / B: マクロファージの接着、侵入と分化 / C: T細胞の活性化とプラークにおける炎症の誘導

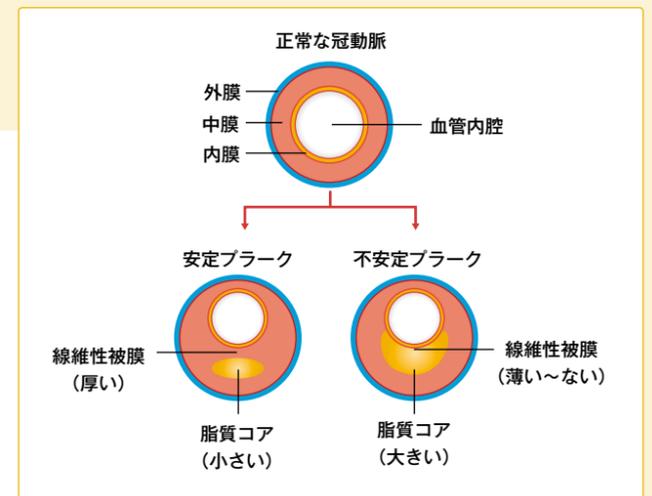


図2 安定プラークと不安定プラーク

糖尿病でみられる血管内膜障害とその病態

動脈硬化は、主に粥状硬化と細小動脈硬化に分けられる。粥状硬化は大～中型血管で起こりやすく、心筋梗塞や動脈瘤、アテローム血栓性脳梗塞と関係が深い。細小動脈硬化は細い血管で起こり、ラクナ梗塞や腎動脈硬化と関係が深い。

正常な冠動脈でも、幼少期からびまん性内膜肥厚が認められる。びまん性内膜肥厚は、中膜の平滑筋細胞が内膜に遊走して形成される。中膜の平滑筋細胞は、環境や年齢の影響で収縮型から増殖型の平滑筋となり、内膜に遊走して増殖能を獲得する。この能力が動脈硬化に深く関係する。動脈硬化巣に存在する内膜の斑状肥厚性病変をプラークという。プラークは、大動脈のような太い動脈では内腔狭窄を生じないが、冠動脈のような中型動脈で内腔狭窄を起こし、狭心症・心筋梗塞の発症に関与する。虚血性心疾患の発症は、プラークの破裂とそれに続く冠動脈内血栓の形成が大きな基盤になっている (図1)。プラークの破裂しやすさを規定する因子として、①脂質コアの大きさ、②線維性皮膜の厚さ、③線維性皮膜の物理的ストレス (高血圧による張力や血流によるずり応力)、④病変部の炎症反応、などが挙げられる。血管内膜障害からプラーク形成、動脈硬化性疾患発症に至る過程には、