

II-2

特集 糖尿病の血管合併症

II. 診断

糖尿病における血管内皮機能検査

東 幸仁

広島大学原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害医学研究センター 教授

糖尿病に伴う動脈硬化は、発症後、放置していれば徐々に進展し、最終的には粥種の破綻をきたして重篤な心血管合併症を発症する。血管障害の存在やその程度を、臨床症状や検査所見による明らかな動脈硬化が認められる前に知ることは非常に重要である。血管内皮機能障害は動脈硬化発症の端緒であり、動脈硬化の維持、進展にも深く関与している。血管内皮機能の測定は、血管障害の程度を評価することはもちろんであるが、最も早期に血管障害を確認できる可能性がある。血管内皮機能障害に介入することは、将来の心血管合併症を予防するうえでも重要である。これまで、血管内皮機能を評価するためにさまざまな試みがなされている。血管内皮機能測定は、臨床面からも、血管内皮機能障害のメカニズムに迫れる可能性や、予後規定因子あるいは治療ターゲットとしての可能性が示されている。血管内皮機能測定は、糖尿病の血管障害を評価するうえで非常に有用な生理学的機能検査のひとつである。本稿では、血管内皮機能測定の臨床的意義、方法に関して概説したい。

凝固作用、炎症と抗炎症作用、酸化と抗酸化作用を有しており、これらのバランスによって血管トーンや血管構造の調節・維持に働いている。全身の血管内皮を集めることができるかと仮定すると、総重量は肝臓に匹敵し、一面に敷き詰めることができれば総面積はテニスコート6面分に、1列に繋げることができるかと思えば10万km、地球2周半にも相当する(図1)³⁾。血管内皮が障害されると、正常な血管内皮が有している動脈硬化と抗動脈硬化のバランスが崩れ、血管トーンや血管構造の破綻へとつながる。糖尿病、高血圧、脂質異常症などの病態、肥満、運動不足、喫煙、塩分の過剰摂取、閉経などの因子が血管内皮の障害に働くことが報告されている^{4,5)}。動脈硬化は血管内皮機能障害を第一段階として発症・進展する。さらに進行すると、心血管合併症を惹起すると考えられている。血管内皮機能障害は、適切な薬物療法、補充療法、生活習慣修正などのインターベンションを加えることによって改善可能である^{6,7)}。糖尿

血管内皮機能と動脈硬化の関連

血管内皮細胞からはさまざまな血管作動性物質が分泌産生されるが、なかでも一酸化窒素(NO)は、動脈硬化において非常に重要な役割を果たしている。通常、NOは血流によるshear stress(ずり応力)やアセチルコリン、ヒスタミン、ブラジキニンなどの物質が血管内皮細胞膜上のメカノセンサーの刺激や受容体と結合することで内皮型NO合成酵素を活性化し、必須アミノ酸であるL-アルギニンから産生・分泌される¹⁾。分泌されたガス体NOは、拡散によりすぐ近傍の血管平滑筋細胞に作用し、細胞内の可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化してcGMPの量を増加させることによって血管平滑筋を弛緩させる²⁾。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

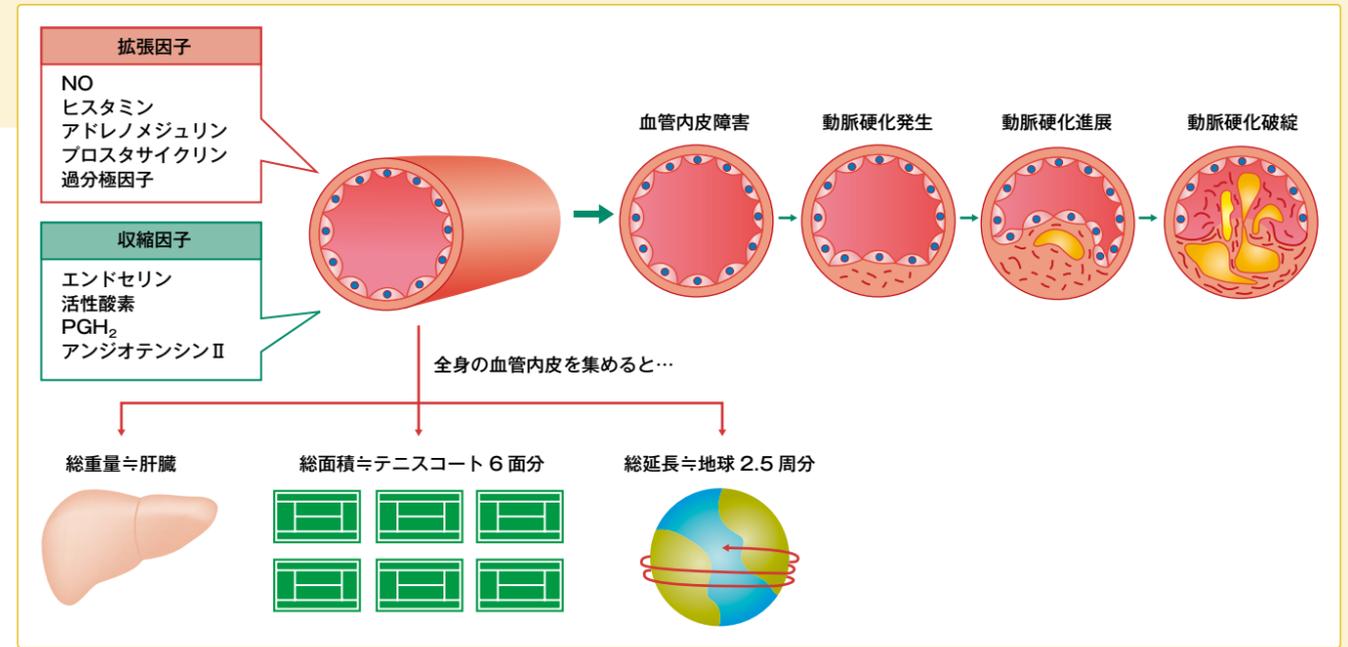


図1 血管内皮の構造およびその生理的意義、血管内皮機能障害から心血管合併症発症のプロセス(文献3改変)

表1 臨床で用いられている血管内皮機能評価法

| 部位 | 測定方法 | 刺激 | 長所 | 短所 |
|------|----------------------------------|--------|------------------------------------|--------------------------------------|
| 前腕動脈 | プレチスモグラフィによる血流量測定 | 血管作動物質 | 血管作動物質を直接動脈内投与するため特異性が高い。 | 被検者の負担が大きい(検査時間が長く、侵襲的である)。手技が煩雑である。 |
| | | 反応性充血 | 被検者の負担が小さい(検査時間が短く、非侵襲的である)。簡便である。 | やや特性に欠ける。 |
| | 超音波による血管径測定(FMD) | 反応性充血 | 被検者の負担が小さい(検査時間が短く、非侵襲的である)。簡便である。 | やや特性に欠ける。 |
| 指動脈 | 指尖脈派測定 | 反応性充血 | 被検者の負担が小さい(検査時間が短く、非侵襲的である)。簡便である。 | やや特性に欠ける。 |
| 冠動脈 | フローワイヤー法による血流量測定 血管造影による血管径測定 | 血管作動物質 | 血管作動物質を直接動脈内投与するため特異性が高い。 | 被検者の負担が大きい(検査時間が長く、侵襲的である)。手技が煩雑である。 |
| 腎動脈 | クリアランス法による血流量測定 | 血管作動物質 | 被検者の負担が比較的小さい。 | 静脈内投与のためやや特異性に欠ける。手技が煩雑である。 |
| 血液/尿 | 血管内皮関連物質の濃度測定 | - | 簡便である。 | 特異性が低い。上記測定法の補助的役割を果たす。 |

病においても、血管内皮障害から心血管合併症に至るプロセスを断ち切ることは、臨床非常に重要である。血管内皮機能は、動脈硬化の第1段階としての重要性に加え、治療ターゲットとしても捉えることができる。血管内皮機能の評価が予後の規定因子となりうることも報告されている⁸⁾。

血管内皮機能の測定法と評価

これまでさまざまな血管内皮機能測定が臨床応用されて

いる(表1)⁹⁾。虚血後の反応性充血による血流量や血管径で評価する方法と、生理活性物質を投与して血管反応を評価する方法に大別される。FMD、指尖容積脈波測定が前者に、プレチスモグラフィやフローワイヤー法による血流量測定、血管造影による血管径測定が後者に相当する。

ストレインゲージ式プレチスモグラフィ

残念ながらゴールドスタンダードな方法がないのが現状であるが、現段階でプレチスモグラフィを用いたものが最もよく血管内皮機能を反映していると考えられている。プ