

糖尿病に合併する血管病変の特徴と発症機序

西尾 善彦¹ 柏木 厚典²

要 旨：糖尿病患者では心血管イベントの発症頻度が非糖尿病者の2～3倍多い。これまでに明らかにされた臨床像として、糖尿病患者ではインスリン抵抗性やメタボリックシンドロームを背景にした粥状硬化病変の進展と高血糖を背景にした血管壁のびまん性の硬化病変の進行が認められる。したがって、高血糖、高インスリン血症/インスリン抵抗性は大血管合併症の独立した危険因子として認識され、個々の症例の病態に応じてさまざまな割合で関与しているものと考えられる。

(J Jpn Coll Angiol, 2010, 50: 533-539)

Key words: diabetic complications, atherosclerosis, arteriosclerosis, hyperglycemia, insulin resistance

はじめに

糖尿病患者の動脈硬化症性疾患は非糖尿病者の2～3倍多く、また糖尿病患者の心血管死の頻度は、非糖尿病の虚血性心疾患既往者と同じ程度に高いことが指摘された¹⁾。このような糖尿病患者における心血管イベントの増加は喫煙、高血圧、脂質異常といった非糖尿病患者と共通のリスクファクターによって引き起こされる部分と、高血糖やインスリン抵抗性という糖尿病に特有のリスクファクターによるものが存在すると考えられる。**Fig. 1**に糖尿病患者の血管合併症の進展過程を示したが、耐糖能異常の初期における動脈硬化症の進展には多くの場合、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、高LDLコレステロールや喫煙などのリスクが重要でありその病態は粥状動脈硬化と考えられる。一方、慢性高血糖が持続するような病態では細小血管病変が進行し、同時に大血管の硬化性病変も進行すると考えられる。このように糖尿病患者では血管壁の粥状病変と硬化性病変が重なって進行する。本稿ではこのような糖尿病患者にみられる特徴的な大血管障害の形態およびその進展とそれに関わるリスクファクターとの関連について、これまでの知見をふまえて概説する。

これまでに明らかにされた心血管合併症の臨床像

(1)疫学

1970年代の後藤ら、平田らの報告では糖尿病患者における心血管合併症の有病率は6～9.7%であった。一方、佐々木らの1980年代の検討では16.9%、1990年代の検討では20.5%と報告され、対象は異なるものの年々増加傾向にあることが示唆される。さらに、心血管合併症の特徴としてIGT患者でもそのリスクが高まることが明らかにされている。久山町研究ではIGTの段階ですでに、正常耐糖能者に比べて冠動脈疾患、脳血管障害のリスクが2～3倍上昇していた²⁾。

心筋梗塞発症に関する糖尿病のリスクに関しては、フィンランドでの心筋梗塞発症頻度を糖尿病と非糖尿病で比較した結果(**Fig. 2**)が報告された¹⁾。糖尿病患者の心筋梗塞の初発発症頻度は、非糖尿病者の心筋梗塞再発頻度に相当することが明らかになり、他のリスクファクターに比較して糖尿病のリスクが極めて高いことが報告された。この点に関して、わが国でも同様の結果が、J-ACCES研究で示されている³⁾。

一方、JDCS(Japan Diabetes Complications Study)⁴⁾7年次の結果では、大血管合併症イベントの発症率は虚血性心疾患(IHD)8.0人、脳血管障害(stroke)7.0人/(1000人・

¹滋賀医科大学内科学講座糖尿病腎臓神経内科²滋賀医科大学附属病院

2010年7月12日受理

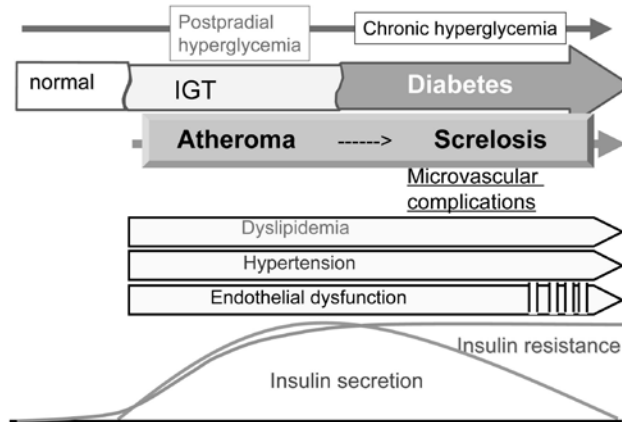


Figure 1 Development of vascular complications in diabetes.

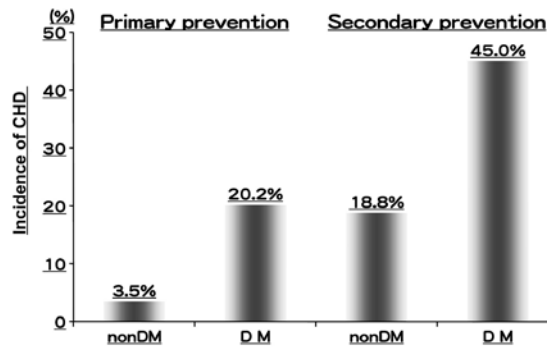


Figure 2 Incidence of coronary heart disease (CHD) in diabetic and non-diabetic subjects (Finnish study).¹⁾

年)であった。一方、UKPDS 33⁵⁾では、IHD 17.4/14.7 人、Stroke 5.6/5.0 人/(1000 人・年)(通常治療群 / 強化治療群)という結果であり、わが国における糖尿病患者の虚血性心疾患の頻度が欧米に近づいていることが明らかとなった。

(2)病理所及病態像

1)冠動脈病変

糖尿病患者の動脈硬化病変の特徴が検討されている。糖尿病患者では冠動脈、脳動脈、末梢動脈において中小動脈病変が高率にみられることが特徴とされている。冠動脈病変の特徴としてはびまん性、多枝病変であることが指摘され⁶⁾、病態として粥状動脈硬化に伴う閉塞性病変と血管壁硬化を主体とする非閉塞性病変が同時に進行している。閉塞性病変は内膜下の脂質蓄積(プラーク

病変)による粥腫性病変であり、非閉塞性病変は糖尿病に比較的特徴的とされる無症候性心筋虚血と関連する。糖尿病患者のプラーク病変は非糖尿病患者に比較してマクロファージ、T細胞などの炎症細胞の集積が高度であり、病理学的にプラークの破綻を生じやすい特徴を有している。一方、非閉塞性病変はマトリックスタンパクの蓄積、糖化最終産物(AGE)の形成によるコラーゲンタンパクの架橋形成、内膜中膜複合体の肥厚、血管壁の石灰化などによる血管壁の硬化が主要な病変である⁷⁾。これらの病変は筋層外冠動脈から筋層内小動脈にも存在し、比較的糖尿病に特異的であり、非閉塞性硬化性糖尿病性マクロアングロパチーとして報告されている⁸⁾。

2)脳血管病変

糖尿病患者の脳梗塞病変は中小梗塞の多発と穿通枝

領域の病変が特徴とされている。剖検による検討では糖尿病患者では小梗塞病変の増加、とくに基底核、視床、小脳のラクナ病変の増加が認められると報告されている。患者対照研究では糖尿病患者においてラクナ梗塞がオッズ比で2~3倍増加していた⁹⁾。糖尿病患者のラクナ梗塞は、高血圧患者によくみられる穿通枝遠位部の血管壊死やlipohyalinosisとは異なり、穿通枝が分岐する頭蓋内主幹動脈や穿通枝近位部のアテロームが穿通枝の分岐部を閉塞する、intracranial branch atheromatous disease (IBAD) によるものがあることが示唆されている。このIBADは糖尿病や高脂血症症例に発症することが多く、発症後24時間以上にわたって症状が増悪することも多く、退院時の機能予後も不良な例が多いとされている。

糖尿病がアテローム血栓性梗塞を増加させるという点に関しては十分な報告がそろっているとは言えない。しかしながら、糖尿病患者では頸動脈や脳底動脈の閉塞頻度が高いこと¹⁰⁾、HbA1c値と75 g OGTT 2時間値が独立して頸動脈閉塞の重症度と相関していることが明らかにされている¹¹⁾。糖尿病患者でアテローム血栓性梗塞が増加する機構として、2型糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームの合併が増加していることが考えられる。**Figure 3**にShinozakiらが報告した脳卒中の各病型でのインスリン抵抗性を示した¹²⁾。アテローム血栓性梗塞患者でのみインスリン抵抗性が高まっていることがわかる。インスリン抵抗性状態では高インスリン血症、脂質異常、血圧上昇などメタボリックシンドローム症状を呈することが知られており、インスリン抵抗性と頸動脈の動脈硬化病変の密接な関連も報告されている¹³⁾。また、実際にメタボリックシンドロームにおいて脳梗塞の発症リスクが高まることも明らかにされている¹⁴⁾。

3) 末梢動脈病変

下肢病変に関しては、糖尿病患者では膝下病変が特徴であり、閉塞性、非閉塞性動脈硬化病変が存在し、ともに下肢血流障害の原因になっている。われわれは磁気共鳴法を用いて血管壁の硬化と末梢血流障害を検討した成績を報告した^{15, 16)}。この方法では、閉塞性、非閉塞性動脈硬化病変による血流障害を10分以内に診断することが可能となった。ABI(anckle brachial index)正常者(0.9以上)だけを選んで下肢血流の測定を行ったところ、**Fig. 4**に示すごとく血管の硬化と膝窩動脈にて測定した下肢血流量は負の相関関係を示し、血管硬化と血流障害の関連が明らかとなった。動脈の硬化度は大動脈脈波伝

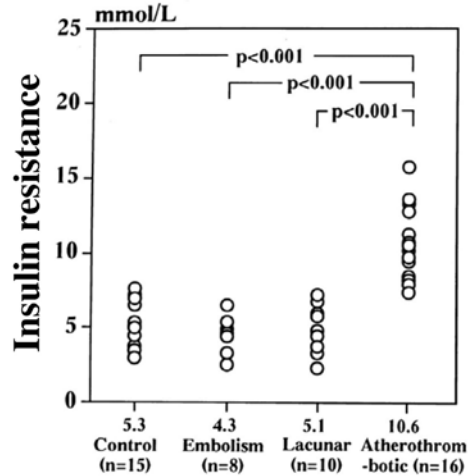


Figure 3 Insulin resistance and stroke. Insulin resistance is higher in patients with atherothrombotic infarction.¹²⁾

播速度(PWV)でも測定できるが、われわれの検討ではABI formで測定したPWVが2000 cm/secを超えると下肢血流障害が顕著になることを報告した。これら下肢血流障害の危険因子として、年齢、糖尿病罹病期間、高血圧、糖尿病性腎症が独立した危険因子であった。これら症例の足関節より末梢部の血流を3D-PC(3 dimensional phase contrast)法にて測定したMRA画像は、顕著に血流速度の低下した画像となった。追跡調査にてこれら血管硬化の進展にともなう血流障害の最も重要な危険因子は、期間内の平均HbA1c値であった。一方、閉塞性病変による下肢動脈血流異常を決定する因子は、前記非閉塞性病変に関する危険因子以外に喫煙、低HDL-C血症が関連していた。

(3) 糖尿病 / 耐糖能障害に関連したリスクファクター

糖尿病大血管障害では特有のリスクファクターが存在することが明らかにされている。

1) 食後高血糖

食後過血糖と心血管イベント発症との関連が多くの疫学研究で検討され^{17, 18)}、食後高血糖値が虚血性心疾患発症の危険因子となることが示唆された。DECODE研究¹⁷⁾によると空腹時血糖値に比べて、75 g OGTT 2時間値が心血管死や全死亡の独立した危険因子であることが示された。Funagata研究¹⁸⁾でもIGT(impaired glucose tolerance)は心血管死亡の危険因子であるが、IFG(impaired fasting glucose)ではその関係は認められなかった。この

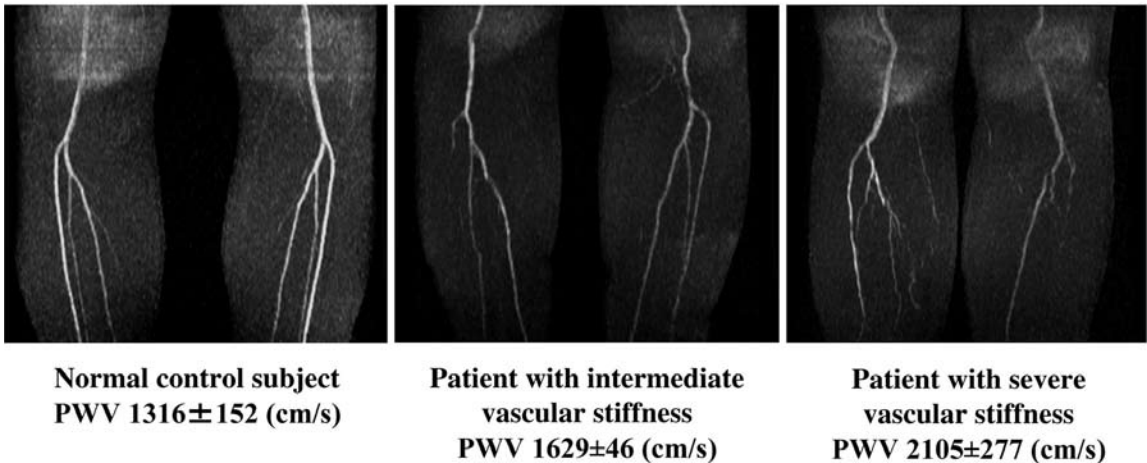


Figure 4 Vascular stiffness impaired lower leg's blood flow assessed with magnetic resonance angiography.

ように食後過血糖は、空腹時高血糖に比べて心血管イベント発症に重要な影響を及ぼすことが提唱されている。

2) インスリン抵抗性

糖尿病患者や糖尿病予備軍患者に、内臓脂肪蓄積と高血圧、血清脂質異常を合併するメタボリックシンドロームの診断基準に合致する症例が増加している。これら病態では危険因子の集積以外に、高インスリン血症、インスリン抵抗性による血管弛緩能異常、血管壁酸化ストレスの亢進や、炎症性サイトカイン(TNF- α , MCP-1, IL-6, レジスチン)の分泌が増加し、アディポネクチンが低下することによる血管炎症をともなう動脈硬化が進行し、その結果、急性冠症候群や脳梗塞発症の原因となることが予想される^{19, 20)}。

3) 糖尿病性腎症と心血管イベント

UKPDS サブ解析にて糖尿病性腎症進展にともなって心血管死の頻度が急激に増加することが報告された²¹⁾。同様に、多くの疫学研究から微量アルブミン尿期(早期腎症期)から顕性腎症に進展するほど、心血管イベントの発症率が高くなることが明らかになり、慢性腎臓病CKD(chronic kidney disease)という概念が確立された²²⁾。すなわち、腎障害進展の予防が心血管イベントの重要な予防戦略となった。同様に慢性高血糖による血管障害を最も反映する網膜症が重症になるほど心血管イベントが高頻度になることも報告され^{23, 24)}、糖尿病患者の細小血

管障害の進展は心血管イベント発症の増加に関連することが示された。

高血糖と非閉塞性動脈硬化症

高血糖と血管壁硬化については最近の解析で、多くの高血糖に伴う異常が明らかにされている。AGE(advanced glycation endproduct)/RAGEs(receptors for AGE)の活性化、PKC(protein kinase C)活性化、ヘキソサミン代謝の亢進、酸化ストレスの亢進は、MAP Kinase, AP-1, NF- κ Bなどの転写因子の活性化を介して、血管壁酸化ストレス関連遺伝子発現の亢進や基底膜タンパクの合成促進に関連するTGF- β の遺伝子発現を誘導することが報告されている²⁵⁾。さらに、近年の報告^{26, 27)}では、AGEが糖尿病における動脈硬化発症に関連する可能性が提唱された。すなわち、バルーン障害モデルでの新生内膜増殖が関与し、可溶性RAGEsでRAGEsを抑制することにより動脈硬化の進展が抑制されることが報告された²⁸⁾。また、PKCにはconventional PKC(cPKC), novel PKC(nPKC), atypical PKC(aPKC)の3種類があるが、組織によって各アイソホームの分布に差があり、糖尿病合併症に関係する程度が異なるが、PKC β , PKC α , PKC δ が重要であると報告されている。とくに糖尿病性腎症の発症過程で、高血糖によるDAG-PKC活性化の腎機能や組織障害がPKC β 特異的阻害薬で改善することが示された²⁹⁾。さらに、血管リモ

デリングとの関連でも、高血糖下に血管平滑筋細胞で PKC やヘキソサミン代謝系が亢進し、そのシグナル伝達の下流で Rho/Rho kinase 系が活性化され、その結果 MAPK の一つである ERK が活性化されることが示された。また高血糖、高長鎖飽和脂肪酸血症により PKC が活性化され、その結果低分子 GTP 結合タンパク Rac の活性化によって NADPH オキシダーゼが活性化し活性酸素産生、血管壁細胞酸化ストレス亢進に寄与することが示された³⁰⁾。このように高血糖は PKC 活性化を介して低分子 GTP 結合タンパクを活性化し血管壁に酸化ストレスを誘導し、さらに MAPK 活性化と共同して血管壁で糖尿病合併症に関連した種々の遺伝子発現を誘導していることが示唆される。これら異常が血管壁細胞外マトリックスタンパク合成の亢進、高血糖に伴うそれらタンパクの架橋形成 (AGEs 産生)、AGE/RAGEs 系の活性化に伴うこれら細胞内情報伝達のさらなる亢進がおこると予想されている。

インスリンと動脈硬化

インスリンは血管内皮に作用して NO 産生を増加させる³¹⁾。NO は血管の弛緩反応を誘導する以外にもさまざまな生理活性を持ち、基本的には抗動脈硬化的に作用する。一方、インスリンは血管平滑筋にも作用し、炎症性サイトカインを誘導したり³²⁾、アミノ酸の取り込みを促進し³³⁾、結果的に動脈硬化促進的に作用する。正常な個体にインスリンを投与して血中のインスリン濃度を増加させても、内皮よりの NO 産生によりインスリンの動脈硬化促進作用は打ち消される。一方、全身のインスリン抵抗性をともなう高インスリン血症では血管内皮での NO の産生低下をともなっており、その条件下ではインスリンは動脈硬化促進的に作用すると考えられる³⁴⁾。また、高血糖環境では IGF-1 受容体を介するシグナル伝達が亢進するためインスリンによる動脈硬化促進作用が亢進し、高インスリン血症が動脈硬化促進的に作用する可能性がある。

このように、インスリン抵抗性は血管内皮でのインスリン作用の減弱と高インスリン血症による血管平滑筋への作用亢進の二つの面から動脈硬化促進的に作用しているものと考えられる。

文 献

1) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and

in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New Engl J Med*, 1998, **339**: 229–234.

- 2) Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I et al: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama study. *Diabetes*, 1996, **45** (Suppl 3): S14–S16.
- 3) Nishimura T, Nakajima K, Kusuoka H et al: Prognostic study of risk stratification among Japanese patients with ischemic heart disease using gated myocardial perfusion SPECT: J-ACCESS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, **35**: 319–328.
- 4) 曾根博仁, 水野佐智子, 大橋靖雄 他 JDCS グループ: 糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究 (Japan Diabetes Complication Study: JDCS) 糖尿病の進歩 2004, 日本糖尿病学会編, 診断と治療社, 東京, 161–165, 2004.
- 5) Dortimer AC, Shenoy PN, Shiroff RA et al: Diffuse coronary artery disease in diabetic patients. Fact or fiction? *Circulation*, 1977, **57**: 133–136.
- 6) Oxlund H, Rasmussen LM, Andreassen TT et al: Increased aortic stiffness in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1989, **32**: 748–752.
- 7) Young MJ, Adams JE, Anderson GF et al: Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia*, 1993, **36**: 615–621.
- 8) Dybdahl H, Ledet T: Diabetic macroangiopathy. Quantitative histopathological studies of the extramural coronary arteries from type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 1987, **30**: 882–886.
- 9) You R, McNeil JJ, O'Malley HM et al: Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology*, 1995, **45**: 1483–1487.
- 10) Yasaka M, Yamaguchi T, Schichiri M: Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion. *Stroke*, 1993, **24**: 206–211.
- 11) Beks PH, Mackaay AJ, de Vries H et al: Carotid artery stenosis is related to blood glucose level in an elderly Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia*, 1997, **40**: 290–298.
- 12) Shinozaki K, Naritomi H, Shimizu T et al: Role of insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia in ischemic stroke. *Stroke*, 1996, **27**: 37–43.
- 13) Suzuki M, Shinozaki K, Kanazawa A et al: Insulin resistance as an independent risk factor for carotid wall thickening. *Hypertension*, 1996, **28**: 593–598.
- 14) Air EL, Kissela BM: Diabetes, the metabolic syndrome, and Ischemic stroke. *Diabetes Care*, 2007, **30**: 3131–3140.
- 15) Suzuki E, Egawa K, Nishio Y et al: Prevalence and major risk factors of reduced flow volume in lower extremities

- with normal ankle-brachial index in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2003, **26**: 1764–1769.
- 16) Suzuki E, Haneda M, Kashiwagi A et al: Increased arterial wall stiffness limits flow volume in the lower extremities in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2001, **24**: 2107–2114.
- 17) The DECODE study group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet*, 1999, **354**: 617–621.
- 18) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H et al: Impaired glucose-tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, 1999, **22**: 920–924.
- 19) Stamler J, Vaccano O, Neaton JD et al: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*, 1993, **16**: 434–444.
- 20) Stout RW: Insulin and atheroma. 20-yr perspective. *Diabetes Care*, 1990, **13**: 631–654.
- 21) Adler AI, Stevens RJ, Manley SE et al: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*, 2003, **63**: 225–232.
- 22) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al: Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*, 2004, **110**: 921–927.
- 23) Ono T, Kobayashi J, Sasako Y et al: The impact of diabetic retinopathy on long-term outcome following coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **40**: 428–436.
- 24) Klein BE, Klein R, McBride PE et al: Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ann Intern Med*, 2004, **140**: 1917–1924.
- 25) Sheetz MJ, King GL: Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA*, 2002, **288**: 2579–2588.
- 26) Zhou Z, Wang K, Penn MS et al: Receptor for AGE(RAGE) mediates neointimal formation in response to arterial injury. *Circulation*, 2003, **107**: 2238–2243.
- 27) Sakaguchi T, Yan SF, Yan SD et al: Central role of RAGE-dependent neointimal expansion in arterial restenosis. *J Clin Invest*, 2003, **111**: 959–972.
- 28) Bucciarelli LG, Wendt T, Qu W et al: RAGE blockade stabilizes established atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-null mice. *Circulation*, 2002, **106**: 2827–2835.
- 29) Koya D, Haneda M, Nakagawa H et al: Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC beta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes. *FASEB J*, 2000, **14**: 439–447.
- 30) Inoguchi T, Li P, Umeda F et al: High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*, 2000, **49**: 1939–1945.
- 31) Zeng G, Quon MJ: Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin: Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*, 1996, **98**: 894–898.
- 32) Sekine O, Nishio Y, Egawa K et al: Insulin activates CCAAT/enhancer binding proteins and proinflammatory gene expression through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 2002, **277**: 36631–36639.
- 33) Obata T, Kashiwagi A, Maegawa H et al: Insulin signaling and its regulation of system A amino acid uptake in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 1996, **79**: 1167–1176.
- 34) Sato Y, Nishio Y, Sekine O et al: Increased expression of CCAAT/enhancer binding protein and monocyte chemoattractant protein-1 genes in aortas from hyperinsulinaemic rats. *Diabetologia*, 2007, **50**: 481–489.

Risks and Clinical Features of Macrovascular Complications in Diabetes

Yoshihiko Nishio¹ and Atsunori Kashiwagi²

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Shiga University of Medical Science, Department of Medicine, Shiga, Japan

²Shiga University of Medical Science Hospital, Shiga, Japan

Key words: diabetic complications, atherosclerosis, arteriosclerosis, hyperglycemia, insulin resistance

The incidence of cardiovascular events in diabetic patients is 2 to 3 times higher than that in non-diabetic subjects. The clinical findings suggest that diabetic patients has excess risk for the development of atherosclerotic lesion according to their insulin resistance or features of metabolic syndrome, or diffuse sclerotic lesion according to their hyperglycemia. Therefore, it has been shown that hyperinsulinemia/insulin resistance and hyperglycemia are independent risk factors for macrovascular complications in diabetic patients. Diabetic patients develop vascular lesions differently, depending on their risks.

(J Jpn Coll Angiol, 2010, **50**: 533–539)