糖尿病における動脈硬化と 糖尿病性腎症との関連について —化学組成分析による検討—

東北大学医学部第二内科

佐藤徳太郎[◇] 齊藤 和子 井上美知子 伊藤 正秋
国分 勝 齊藤 毅 吉永 馨

THE RELATIONSHIP BETWEEN ATHEROSCLEROSIS AND DIABETIC NEPHROPATHY

Tokutaro SATO, MD, Kazuko SAITO, MD, Michiko INOUE, MD, Masaaki ITO, MD,
Masaru KOKUBUN, MD, Tsuyoshi SAITO, MD and Kaoru YOSHINAGA, MD,
The Second Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine

概要 年齢と性をマッチさせた糖尿病および非糖尿病各19例の剖検例を選び、その胸部大動脈のコレステロールとヒドロキシプロリン含量を、腎糸球体についてはヒドロキシプロリンおよびヒドロキシリジン組成を測定した。動脈硬化および糖尿病性腎症において変動するこれらの成分の分析値を比較検討することによつて、糖尿病における動脈硬化と糖尿病性腎症との間に関連のあることを示唆する次のような結果が得られた。①60才未満の糖尿病の剖検例では、60才以上の群に比べて高度の糖尿病性腎症が高頻度にみられた。動脈硬化も非糖尿病群とは反対に、60才未満の剖検例において強い変化が認められた。②60才未満の糖尿病剖検例では、糖尿病性腎症で増加する腎糸球体のヒドロキシプロリンやヒドロキシリジン含量が多く、動脈硬化で上昇する動脈壁のコレステロールやヒドロキシリジンの含量も非糖尿病剖検例とは反対に、60才未満群で高値であつた。③plaque形成の著明な糖尿病例において、糖尿病性腎症のある場合には腎症を認めない場合と比較して、大動脈壁のコレステロールやヒドロキシプロリン含量が多かつた。④非糖尿病群では、動脈壁ヒドロキシプロリン含量と腎糸球体ヒドロキシプロリン、またはヒドロキシリジン組成とが負の相関を示すのに対して、糖尿病群では正の相関が認められた。

緒 言

糖尿病患者における血管障害は、細小血管症と動脈硬化とに大別される。前者は糖尿病代謝と密接に関連しており、組織学的にも糖尿病に特有の所見を示す。後者は、糖尿病で高頻度に認められるものの糖尿病代謝との関連性は明らかでなく、組織学的にも糖尿病に特有の変化は認められていない¹⁾。また、人種の相違により、細小血管症と

動脈硬化との発症頻度に大きな差のみられることから、両血管障害の発生機序は互に異なつてゐるとの推論もなされている²⁾。しかし、糖尿病性網膜症を有する糖尿病群では心筋硬塞の予後が著しく悪いとの報告もあり、両血管障害の間に関連性のあるとの考えもみられる^{3) 4) 5)}。

我々はこれまでに大動脈壁および腎糸球体の化学分析を行ない、大動脈壁のコレステロールおよびヒドロキシプロリン含量が動脈病変を、また腎糸球体のヒドロキシプロリンとヒドロキシリジン

[昭和55年5月22日受稿]

含量が腎病変を強く反映することを報告して来た^{6) 7) 8)}.

今回は、動脈壁成分と腎糸球体成分の化学分析の結果をもとに、両血管障害の関連性を検討した。

症例および方法

1974～1977年の東北大学医学部における病理剖検例より、年齢と性をマッチさせた糖尿病および非糖尿病の各19例を選んだ。平均年齢は非糖尿病群62.5才、糖尿病群62.7才であり、Table 1に示すごとく糖尿病群の罹病期間は2～19年、平均8.1年であつた。糖尿病の治療法はインスリン13例、経口血糖降下薬3例、食事療法2例、不明1例であつた。糖尿病群の死因は脳血管障害6例、腎症4例、癌4例、心筋硬塞2例、肺炎1例、頭部外傷1例であつた。非糖尿病群では癌8例、脳血管障害5例、心筋硬塞2例、肝硬変、肺炎 細網肉腫、メゾテリオーム各1例であつた。

胸部大動脈を肉眼的に潰瘍形成のみられるも

の、plaque形成の著明なものおよびplaque形成のほとんど認められないものとに分類し、乾燥した内・中膜のクロロホルム・メタノール(1:1)混合液抽出画分について総コレステロールを、抽出残渣の酸水解物についてヒドロオキシプロリンを測定した⁴⁾。

腎切片を組織学的に検討して結節病変を示す群、び慢性病変を示す群、顕微鏡的に変化の認められない群に分類した。さらに腎皮質のスライスを作り、化学篩を通し、顕微鏡下に1000～1500個の腎糸球体を分離し、その酸水解物についてアミノ酸分析を行ないヒドロキシプロリンとヒドロキシリジン組成を求めた⁵⁾。

結 果

糖尿病19例について大動脈の肉眼的所見と腎組織病変の関係をTable 2に示した。 $X^2=2.82$ ($P>0.5$)と両者の間に関連性は認められなかつた。次に大動脈の肉眼的所見と腎組織病変の年齢による変化をTable 3に示した。60才未満の非糖

Table 1. Clinical data of diabetics.

Case	Age (y)	Sex	Family history of diabetes	Duration of diabetes (y)	Treatment	Glucosuria	FBS (mg/dl)	Cause of death
G. N.	49	M	(-)		insulin	(+)	146	myocardial infarction
K. T.	85	F	(-)	19		(++)		cerebral infarction
S. Y.	69	M		7	insulin	(++)	728	cancer of pancreas
M. T.	53	F	(-)	10	insulin	(++)	227	renal failure
S. N.	36	M	(-)	17	insulin	(++)		renal failure
O. T.	53	M	(+)	6	diet	(+)	210	cerebral infarction
S. S.	69	M		3	insulin	(+)	174	renal failure
K. M.	66	M	(+)	3	insulin	(+)	147	renal failure
S. Y.	54	M	(-)	2	insulin	(++)	98	cancer of urine bladder
S. K.	72	M	(-)	12	oral agent	(+)	225	cerebral infarction
H. S.	61	M	(-)		diet	(++)	335	apoplexia
K. K.	63	M	(-)	12	insulin	(+)		head injury
T. K.	69	M	(-)	3	insulin	(+)	90	cerebral infarction
A. H.	69	M	(-)	2	oral agent	(+)	315	pneumonia
S. S.	56	F	(-)	7	insulin	(++)	267	stomack cancer
H. J.	73	M		10	insulin	(+)	233	cerebral infarction
S. T.	64	M	(+)	12	insulin	(++)	325	pneumonia
S. S.	61	M	(-)	3	insulin	(+)	403	stomack cancer
O. K.	70	M		10	oral agent	(+)	114	myocardial infarction

Table 2. Relation between macroscopic feature of the aorta and microscopic findings of the glomeruli in diabetics.

glomerular lesion	aorta		
	smooth	plaque	ulcerated
no changes	2	4	0
diffuse type	3	4	1
nodular type	1	4	0

$$\chi^2_0 = 2.82, P > 0.5$$

Table 3. Changes of macroscopic feature of the aorta and microscopic findings of the glomeruli by age.

a) Aorta from nondiabetics

age	aorta		
	smooth	plaque	ulcerated
60 >	4	3	0
60 ≤	2	4	6

b) Aorta from diabetics

age	aorta		
	smooth	plaque	ulcerated
60 >	1	2	3
60 ≤	0	10	3

c) Glomeruli from diabetics

age	glomerular lesion		
	no changes	diffuse	nodular
60 >	0	2	4
60 ≤	5	6	2

尿病群では、60才以上のものに比べて動脈硬化は軽症であり、潰瘍形成は高令者で有意に高率であった ($\chi^2_0 = 5.11, P < 0.025$)。一方、糖尿病群では60才未満のもので動脈硬化がより高度となる傾向を示した。60才未満の非糖尿病群と糖尿病群では、後者において動脈硬化性病変が有意に高度であった ($\chi^2_0 = 6.12, P < 0.025$)。60才以上のものでは両群間に差を認めなかった。

糖尿病群において60才未満のもので腎病変が高度となる傾向を示し ($\chi^2_0 = 5.89, 0.1 > P >$

Table 4. Differences of the contents of cholesterol and hydroxyproline in the aorta from diabetics and nondiabetics.

age	nondiabetics		diabetics	
	cholesterol (mg/cm ²)	hydroxyproline (μmoles/mg)	cholesterol (mg/cm ²)	hydroxyproline (μmoles/mg)
60 >	0.91 ± 0.75	0.235 ± 0.026	4.18 ± 3.90	0.304 ± 0.073
60 ≤	2.03 ± 1.20	0.280 ± 0.025	1.81 ± 0.91	0.275 ± 0.036

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

0.05), 結節病変を示す頻度は有意に高率であった ($\chi^2_0 = 5.02, P < 0.025$)。また、60才未満のものでは動脈硬化の程度と腎糸球体病変の程度とは平行する傾向を示した。

年齢による大動脈のコレステロールとヒドロキシプロリン含量の変化を比較した (Table 4)。非糖尿病群においては60才以上のもので両成分が有意に高値であった。糖尿病群においては逆に60才未満のもので、両成分含量が高い傾向を示した。糖尿病群と非糖尿病群とを比較すると、60才以上では両成分含量はほぼ同じであるのに対して、60才未満のものでは糖尿病群で有意の高値を示した。

腎糸球体のヒドロキシプロリンとヒドロキシリジン組成についても同様の検討を行なった (Table 5)。その結果両成分は60才未満のものに比べて60才以上のものでは低下し、非糖尿病群のヒドロキシプロリンと糖尿病群のヒドロキシリジン含量で有意差が認められた。糖尿病群と非糖尿病群の間で比較すると、年齢に関係なく前者で両成分が有意に高値を示した。

比較例数の多いplaque形成の著明な群で、糖尿病性腎症の程度による大動脈壁のコレステロ

Table 5. Differences of the compositions of hydroxyproline and hydroxylysine in the glomeruli from diabetics and nondiabetics.

age	nondiabetics		diabetics	
	hydroxyproline	hydroxylysine	hydroxyproline	hydroxylysine
60 >	29.1 ± 6.7	6.2 ± 1.0	64.1 ± 26.9	11.4 ± 3.6
60 ≤	22.1 ± 5.1	5.3 ± 1.3	49.0 ± 15.4	8.3 ± 2.0

* $p < 0.05$, ** $p < 0.02$, *** $p < 0.01$, **** $p < 0.001$

Table 6. Changes of the contents of cholesterol and hydroxyproline in the plaque-formed aorta by diabetic nephropathy.

	glomerular lesion		
	no changes (n=4)	diffuse type (n=4)	nodular type (n=4)
cholesterol	mg/cm ²		
	0.777 ± 0.505	1.790 ± 0.572	1.500 ± 0.479
hydroxyproline	μmoles/mg		
	0.245 ± 0.030	0.287 ± 0.021	0.261 ± 0.017

ールとヒドロキシプロリン含量の変化を検討した (Table 6). その結果, 糖尿病性腎症を有するもので両成分の含量はおおの1.65 ± 0.51 mg/cm²および0.27 ± 0.02 μmoles/mgであり, 腎症の認められない場合の0.78 ± 0.50 mg/cm², 0.25 ± 0.03 μmoles/mgよりも多く, コレステロールにおいて有意差を認めた (P < 0.05).

大動脈のヒドロキシプロリン含量と腎糸球体のヒドロキシプロリン, およびヒドロキシリジン組成との関係をFig 1に示した. 非糖尿病群においては有意の負の相関が認められ, 動脈硬化の進展とともに腎糸球体のヒドロキシプロリンおよびヒドロキシリジンなどの基底膜や線維性コラーゲンに特有な組成が減少することが示された. 一方, 糖尿病群においては逆に正の相関が認められ, 動脈硬化の進展と糖尿病性腎症の進展とが平行する

ことが示唆された.

考 案

糖尿病性細小血管症は罹病歴が長いもので, また血糖のコントロールの悪いもので増悪し易く, 血糖のコントロールの良好なものではその進展が遅い. それに対して, 糖尿病患者で高頻度に認められる動脈硬化の発症は, 推定罹病期間とは何らの関係も認めず, 血糖のコントロールの良否によってもあまり影響を受けず, 肥満, 高脂血症, 高血圧, 加齢などとともに増加する¹⁾. また, 人種によつては糖尿病性腎症が高頻度に認められる場合と逆に, 動脈硬化が主な死因となる場合もあり²⁾, 糖尿病性細小血管症の発症機序と糖尿病患者にみられる動脈硬化の発症機序とは互に独立していると推察されている. しかし, 糖尿病患者における心筋硬塞は発作時疼痛が乏しいことが多く, 予後も悪い. また脳血管障害では出血に比べて硬塞が多い. このような糖尿病患者にみられる動脈硬化の臨床的特徴は, 同時に存在する細小血管症によつて修飾されることによると推察されている^{3) 4) 5)}.

我々はこれまでに胸部大動脈の化学組成を分析し, コレステロールとヒドロキシプロリン含量が動脈硬化の進展の最も良い指標となりうることを報告して来た⁶⁾. さらに, 腎糸球体のアミノ酸分

Fig 1. Correlation between hydroxyproline in the aorta and hydroxyproline or hydroxylysine in the glomeruli.

析を行ない、基底膜やコラーゲンの特異的成分であるヒドロキシプロリンとヒドロキシリジンが、糖尿病で明らかに増加し、結節性病変を示すものでは特に著しく増加することを報告して来た⁷⁾。今回はこれらの化学成分の分析を行ない、両血管障害の間に関連のあることを示唆する結果が得られた。なかでも60才未満の糖尿病で強い関連のあることが示唆された。

60才未満の糖尿病例では高度の腎症を来すものが多いが、動脈硬化も非糖尿病群とは反対に60才未満のもので高度であった。

組成分析からも同様の結果が得られた。すなわち、60才未満の糖尿病例では60才以上のものに比し、腎症において増加する腎糸球体のヒドロキシプロリンやヒドロキシリジンの含量が高値であり、動脈硬化で上昇する大動脈のコレステロールやヒドロキシリジン組成も上昇していた。

次に動脈硬化の程度を症例数の比較的多い plaque 形成のあるものに限定した上で、糖尿病性腎症の動脈壁コレステロールおよびヒドロキシプロリン含量に及ぼす影響を検討した。その結果、組織学的に糖尿病性腎症の認められる例で動脈壁のコレステロールやヒドロキシプロリン含量が多かった。このことは、細小血管症の認められる糖尿病例においては、粥状硬化がより高度になることを示唆するものと考えられる。

非糖尿病群では動脈壁ヒドロキシプロリン含量が増加するとともに、腎糸球体のヒドロキシプロリンやヒドロキシリジン組成が減少していた。ヒドロキシプロリンやヒドロキシリジンの絶対値に変化はなく、腎糸球体の総アミノ酸含量が増加する傾向を示したことから、動脈硬化の進展とともに、腎糸球体に基底膜やコラーゲン以外の蛋白が増加するものと考えられる。一方、糖尿病群においては動脈壁ヒドロキシプロリンの増加とともに腎糸球体のヒドロキシプロリンおよびヒドロキシリジン量が増加しており、動脈病変と糸球体病変とが平行して進展することが示唆された。

糖尿病の罹病期間の平均は、60才未満のもの

と60才以上のものでは8.4年と8.0年であり差は認められなかったが、60才以上の糖尿病例では非糖尿病例と比較して動脈硬化の程度に差はみられず、60才未満の場合と著しい対照を示した。このことは、糖尿病の発症年齢が若い場合に動脈硬化がより高度となることを示唆するものと考えられる。

結 論

年齢と性をマッチさせた糖尿病および非糖尿病各19例の剖検例を選び、その胸部大動脈のコレステロールとヒドロキシプロリン含量および腎糸球体のヒドロキシプロリンとヒドロキシリジン組成を測定した。

糖尿病において大動脈コレステロールまたはヒドロキシプロリン含量と腎糸球体のヒドロキシプロリン、またはヒドロキシリジン組成とは平行して変化することから、糖尿病における動脈硬化と糖尿病性腎症との間に関連のあることが示唆された。

本研究の一部は文部省科学研究費の援助によった。

文 献

- 1) 小坂樹徳, 他: 糖尿病治療と血管障害—われわれの分析成績からみた考察—, 内科 37: 402, 1976.
- 2) Yodaiken RE, et al: Ultrastructure of dermal capillaries of Africans in South Africa. *Diabetes* 16: 191, 1967.
- 3) Yodaiken RE: The relationship between diabetic capillaropathy and myocardial infarction: A hypothesis. *Diabetes* 25: 928, 1976.
- 4) Solar NG, et al: Myocardial infarction in diabetics. *Quat J Med* 44: 125, 1975.
- 5) Hernem MV and Gorlin R: Premature coronary artery disease and the preclinical diabetic state. *Amer J Med* 38: 481, 1965.
- 6) 佐藤徳太郎, 他: 糖尿病と動脈硬化 (1)—動脈壁脂質組成分析—. *糖尿病* 22: 701, 1979.
- 7) 佐藤徳太郎, 他: 糖尿病における腎糸球体アミノ酸組成の変化. *糖尿病* 23: 973, 1980.
- 8) Sato T, et al: Chemical analysis of the glomeruli from the kidney of diabetics and subjects with chronic glomerulonephritis. *Tohoku J exp Med* 132: 207, 1970.