教 育 講 演

内科学の進歩 糖尿病と動脈硬化

朝日生命糖尿病研究所 赤沼安夫

糖尿病の患者には動脈硬化性の合併症をみる頻度が高い。特に死因に占める脳卒中、心筋梗塞の割合は高い。このように糖尿病と動脈硬化（粥状硬化）の間に関係が深いのは、糖尿病における代謝異常（インスリン作用の不足）そのものが直接的に関与しているのか、又は糖尿病患者に多く認められる肥満、高脂血症、高血圧による影響を介しているのかは不明である。Framingham Studyによると虚血性心疾患の発生率が糖尿病の存在で高くなるのは、糖尿病代謝そのものというよりは肥満、高脂血症、低HDL血症の各因子が代謝の上で関連し合っているためであると報告している¹⁾。今回の講演では糖尿病における動脈硬化という広範で複雑な課題を、注目される二、三の面より検討することにした。

I. 病理学的特徴

動脈硬化性血管障害の代表として虚血性心疾患（IHD）を考えてみる。糖尿病における冠動脈病変の特徴としては、非糖尿病で一般的にみられるものと同様に、太い冠動脈の粥状硬化のほかに内径0.1～1.0mm程度の小動脈、したがって筋層内の小～細動脈の狭細化、硬化病変が特徴的であるとされている。Blumentalら²⁾はこれら細い冠動脈枝の内膜肥厚による血管腔の狭細化は、非糖尿病のほぼ2.5倍の高頻度に認められると述べている。Zoneraichら³⁾は空腹時血糖値が140mg/dlを超えたことがあるものを糖尿病とすると、剖検時の冠動脈病変の分析に際して形態学的に病変の最も著しいものは150 μ 以下の動脈枝であり、内膜肥厚、硝子様変性、内皮細胞の増殖、線維化などが認め

られると報告した。水野⁴⁾は糖尿病剖検例82例を用いて検討したところ、心外膜内を走る直径1mm前後の冠動脈枝の内腔狭窄病変は、糖尿病に特徴的な細小血管症である網膜症や、糖尿病罹病期間と相関関係が存在すると報告している。心筋の変性、心筋の巣状～びまん性線維化を認めることが糖尿病患者では比較的高頻度にみられることは、このような動脈枝に広範に狭窄が起こっていることが一因となっているものとされている。臨床的にみて、無痛性梗塞、非定型的胸痛は糖尿病による神経障害が加味されたものであるが、心筋障害が広範に存在し、心筋梗塞発症後心不全を残し易いこと、再発を起こし易く予後の悪いことは、上記の血管病理学的な特徴でよく説明することができる。

II. 動脈石灰化像

動脈硬化の指標としては心筋梗塞、脳梗塞や下肢の虚血性壊疽の発症などの臨床像、心電図所見、眼底動脈所見などとともにX線像上の動脈石灰化の証明があげられる。動脈石灰化像は粥状硬化によるものとMönckeberg型中膜石灰化によるものに区別でき、X線像の特徴としては、粥状硬化による内膜の石灰化は動脈の走行に沿って不規則な斑点状～線状陰影として認められる。一方、Mönckeberg型中膜硬化症では動脈走行に沿って長い範囲にわたり一様の線状の陰影を形成するが多い。今回分析した50才代の対象の大動脈石灰化像はほとんどすべて粥状硬化によると思われるものである。

大動脈石灰化は加齢とともに出現頻度は高くな

*本講演は1987年4月4日、東京都港区芝公園3-3-1、東京プリンスホテルにて行なわれた。

Educational lecture on diabetes mellitus and arteriosclerosis.

Yasuo AKANUMA, The Institute for Diabetes Care and Research, Asahi Life Foundation, Tokyo

図1. 糖尿病と動脈の石灰化

り、また性差の影響も考えられるので、年代を考慮し、男女別に糖尿病の影響を検討した。今回の検討で“糖尿病”とは糖忍容能(100g OGTT)は日本糖尿病学会基準で糖尿病型を示し、糖負荷後30分のインスリン値の負荷前よりの増加分(Δ IRI)を同様血糖値の増加分(Δ BG)で割った値 Δ IRI/ Δ BGが0.49以下のlow insulin responderであり、対照の非糖尿病群とは糖負荷前値は110mg/dl以下で、かつ負荷後2時間の血糖値は160mg/dl以下、 Δ IRI/ Δ BG(30分値)が0.5以上のものである。非糖尿病患者のインスリン反応と石灰化の関係をみると、 Δ IRI/ Δ BG(30分値)0.5以下、0.5~1.0、1.0以上の3群で、この順に大動脈石灰化の頻度は19.2%、16.2%、11.5%であり、インスリン反応が低い程石灰化の頻度は高いという結果を得た。

糖尿病と非糖尿病の比較は図1に示すごとくである。男女ともに糖尿病の存在は動脈石灰化の頻度を増加させている。50才代で比較すると腹部大動脈の石灰化は、男女ともに糖尿病患者は非糖尿病患者の約3倍出現頻度が高いのである。高血圧の存

在は動脈硬化を促進すると考えられているが、糖尿病患者、非糖尿病患者の間で高血圧をもつものの割合に差はないので、その影響は考えられない。また50才代の症例に限ってみても、糖尿病罹病期間が長い程腹部大動脈石灰化の出現頻度は高いのである。

石灰化に及ぼす性差を調べると、大動脈弓部石灰化は女性にやや多く、腹部大動脈の石灰化は明らかに男性に多く認められ、糖尿病ではこの傾向は特に顕著であった。足部に関しても腹部と同様、糖尿病、非糖尿病ともに男において出現頻度は高かった。このような血管の部位に及ぼす性差の効果に関する真の理由は不明である。女性では一般に大動脈炎の発症頻度が男性より高いとされているが、この様な問題も石灰化の性差と関係があるのかも知れない。

III. 糖尿病における虚血性心疾患と性差、食事脂肪

非糖尿病では一般に女性に閉経前においてはIHDの頻度は男性に比べて低いとされている。Framingham Studyにおいて人口10万人当りのIHD発症率は男144人、女67人と男は女の約2倍である。理由としては女性ホルモンの関与が考えられているが、その機序に関しては明らかではない。また抗粥状硬化作用を示すHDL、特にHDL₂が女性では高値を示すことも重要である。糖尿病患者のIHDは上記Framingham Studyでは約2倍の高頻度となるが、男女差は少なくなっている。

小坂ら⁵⁾は心筋梗塞の発症の性差が非糖尿病では男：女が約8：1であるが、糖尿病では4：1となることを示した。Keenら⁶⁾はBedford Surveyにおいて、IHDによる死亡は10年間の観察で、非糖尿病では女は男の約1/3であったが、糖尿病や境界型(WHO基準によるIGTに相当)では男女差はなくなることを示した。つまり粥状硬化出現に及ぼす糖尿病の影響は、女性の方がより大きいことがわかる。

Framingham Studyによると、スタート時点において冠疾患の認められない男女各千余名についてリポ蛋白、血圧、心電図、肥満度および糖尿病

図2. 虚血性心疾患による死亡とコレステロール摂取量

の各因子を取り上げ、以後6年間の期間中に発症したIHDとの関連性を解析し、女性においては低HDL血症、高LDL血症、糖尿病の存在が危険因子として重要であることを示した¹⁾。特にHDLコレステロールの間には最も強い負の相関関係が示された。我々の糖尿病患者における年齢を考慮した分析においても、女性においてのみ、常にHDLコレステロール低値を示す群 ($43 \pm 7 \text{ mg/dl}$) は常に高値を示す群 ($82 \pm 12 \text{ mg/dl}$) に比べて心電図異常、大動脈石灰化の存在などmacroangiopathyの存在は有意に高率であった。しかしながら、肥満や高脂血症 (lower density lipoproteinsの増加) においてはHDLは低下するので、低HDL血症と粥状硬化の関係は単に統計学上の結果に過ぎないのかもしれない。

肥満は糖尿病発症の要因となるし又糖尿病代謝を増加させ、atherogenicなlower density lipoproteinsを増加させるのみならず、血圧を上昇させる。高血圧の存在は動脈硬化の重要な危険因子となっている。

次に動物性脂肪摂取の問題を考えてみたい。図2は一般人におけるコレステロール摂取量とIHDによる死亡の関係を示したものである。国による食事内容の違いに従って、動物性脂肪の摂取量の相違が、虚血性心疾患による死亡に大きく影

表1. 糖尿病患者の死因⁷⁾

死 因	ハワイ島(1952—1975)		日 本 ^{a)} (1952—1972) (1917例)
	白人 (124例)	日系人 (231例)	
糖尿病性昏睡	2.4%	3.9%	4.7%
糖 尿 病	0.8	2.6	0.9
低 血 糖	0	0.9	1.1
血管障害(計)	75.8	75.3	47.3
脳	13.7	22.1	18.8
虚血性心疾患	31.5	35.9	13.3
その他の心疾患	19.4	5.6	
腎	9.7	10.0	16.4
壊 疽	0.8	0.8	0.2
全身性	0.8	0.8	
感染症(計)	7.3	5.6	9.0
肺 炎	4.8	3.9	1.9
その他	2.4	1.7	7.1
悪性新生物	7.3	4.8	21.8
肝 硬 変	0.8	0.4	4.6
その他	5.6	6.5	5.8

響していることが分かる。川手らは日本人と日系米国人の死因を分析して報告しているが、著明な相違はIHDによる死亡が日系米国人では高率であることである(表1)。この理由の第一は食事内容の違いにあるとされている。特に動物性脂肪の摂取量は日本人の約1.7倍に達している⁷⁾。

IV. HDLのコレステロール 吸収能について

前述のごとく、疫学的研究よりLDLを含め lower density lipoproteinsの増加は粥状硬化促進的に、HDLは抗粥状硬化的に作用している。in vitroの実験からはHDLはLDLとは逆にコレステロール吸収能を保持しているのである⁹⁾。しかもこの吸収能は、コレステロールエステル化酵素であるレシチン・コレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) の作用と切り離しては考えられない。LCATとHDLを37℃でインキュベートするとHDL中の非エステル型コレステロールはエステル型に変わりHDLの内部に転送され、リポ蛋白表面のコレステロールは減少する。この系に赤血球膜やLDLを加えておくと、非エステル型コレステロールはリポ蛋白間を移動し易いので、これらリポ蛋白中よりHDLに向けてコレステロールが移送し、HDLの総コレステロール量は増加す

る(9). LDLはLDL受容体を介して末梢組織に取り込まれ, コレステロールを運び込むことになるが, HDLは肝細胞表面にあるHDL受容体を介して肝細胞内に取り込まれる。つまりHDLはLCAT反応を受けつつ末梢組織よりコレステロールを取り出してこれを担い肝臓に運ぶというコレステロールの異化(reverse cholesterol transport)に重要な役割を演じているものと思われる。

V. 動脈硬化とhypoinsulinism, hyperinsulinism

表2はWestが糖尿病性大血管症(動脈硬化症)の成因と関係がありそうな要因として上げたものを¹¹⁾を, 一部改めて列挙したものである。要因がこれだけ多いということは結局, 決定的な原因がいまだ十分明らかでない証拠である。蛋白のglycosylationに関する研究も進んでいるが, glycosylationを受けたLDLが糖尿病では増加していること, このようなLDLは変性したLDLとしてLDL pathwayを経て代謝されにくく, scavenger pathwayで取り込まれる可能性があり, atherogenicityがより著しい可能性があることが示されている。

次に血中インスリンと粥状硬化について考えてみよう。インスリンは脂肪合成, コレステロール合成を促進する。Stoutが血管壁内皮細胞や平滑筋細胞で, インスリンがコレステロール合成を亢進させることを指摘して以来¹⁰⁾, hyperinsulinismは動脈硬化に対して促進的に作用する, とする考え方が有力となってきた(図3)。インスリンはまた血管壁の平滑筋細胞に対して増殖性に作用する。大部分の糖尿病患者では血中インスリン値は低値を示すが, インスリン治療中の症例では末梢血はhyperinsulinismを示す可能性はある。血中インスリンレベルが高いとしても糖尿病状態下ではインスリン作用は低下しているので, 非糖尿病細胞で認められるような脂肪合成亢進, 平滑筋細胞の増殖が糖尿病より求めた細胞にも認められるとは限らない。Kadowakiら¹²⁾はインスリンの受容体への結合に引き続いて起こるインスリン受容体 β -subunitのリン酸化が実験的糖尿病ラット肝細

表2. 糖尿病患者における動脈硬化の成因に関係していると思われる因子

1. 高血糖: 直接的または間接的效果, リポ蛋白や受容体のglycosylation, 浸透圧効果
2. 高脂血症: コレステロール, トリグリセリドの上昇, LDLの上昇, レムナン, リポ蛋白の増加やHDLの低下
3. 飽和脂肪酸摂取量の増加, 動物性脂肪摂取の増加
4. 高血圧
5. 肥満
6. 運動不足
7. 高インスリン血症⁽¹⁾
8. 凝固亢進: フィブリンノーゲン増加, 血小板凝集促進
9. 細小血管症の関与: 大動脈壁の栄養血管としての関与
10. 遺伝因子の関与: 粥状硬化と高血糖状態促進に直接的に関与
11. 糖蛋白代謝の異常
12. 糖尿病性神経障害: 血管壁の代謝, または栄養に関係
13. インスリンの相対的, または絶対的不足状態の及ぼす代謝効果
14. 血液粘度の上昇
15. 糖尿病に直接関係のない要因, たとえば喫煙

注) ① 高インスリン血症に関しては本文中で考察を進めた。

② West¹¹⁾の表を一部変更した。

図3. 血中インスリンと粥状硬化症 (Stoutの仮説を一部変更)

胞を用いた実験で著しく低下していることを示し, インスリン受容体でのpostbinding defectが認められることを証明した。インスリン治療中の症例ではHDL, 特にHDL₂は増加する傾向にあるので, インスリン治療が動脈硬化を促進するとは必ずしも言えない。図4は心電図異常進展率に及ぼす治療法の効果をみたものであるが, インスリン治療と経口薬治療の間で差は認められていない。肥満を伴ったインスリン非依存型糖尿病では空腹時インスリン値は高値を示すが, 糖負荷後のインスリン反応は, 比較的糖代謝障害の程度の軽

図4. 高血圧の有無別にみたFBSの推移, 治療法と心電図の推移¹³⁾

図5. 糖尿病性微小血管症, 動脈硬化症と関係の深い要素

い一部の症例を除き大部分のものではhypoinsulinemicである。したがって、血中インスリンと粥状硬化症の関係は、むしろ図4の左側のインスリン分泌反応低下に基づくインスリン作用の不足がもたらした代謝異常が重要と思われる。

おわりに

動脈硬化の成因は複雑であり全貌の解明にはほど遠い。糖尿病患者では動脈硬化が非糖尿病より高頻度に出現することは事実であり、今回示した大動脈石灰化の分析より、少なくともその一面は糖尿病代謝そのものが直接的な原因となっていることは事実であるが、これに加えて併存する可能性の高い肥満、高血圧、高脂血症などはさらに動脈硬化促進的に作用するものと思われる(図5)。

HDLは動脈硬化惹起性リポ蛋白であるLDL, IDL, カイロミクロン・レムナントなどと異なり, LCAT反応との共軛のもとにコレステロール吸収能を発揮しているものと思われる。

謝辞: 協同研究者としてご協力いただいた, 羽倉稜子氏並びに朝日生命成人病研究所 藤井 潤氏に深謝致します。

文 献

- 1) Gordon T, et al: Diabetes, blood lipids, and the role of obesity in coronary heart disease risk for women. Ann Intern Med 87: 393, 1977.
- 2) Blumental HT, et al: A study of the lesion the intramural coronary artery branches in diabetes mellitus. Arch Pathol 70: 27, 1960.
- 3) Zoneraich S, Silverman G: P3 Diabetes and the heart. Charles C Thomas Publisher, Springfield I 1978, p11.
- 4) 水野美淳: 糖尿病剖検例の心臓所見, 糖尿病 24: 1154, 1981.
- 5) 小坂樹徳: 糖尿病の臨床, 日内会誌 66: 1343, 1977.
- 6) Keen H, et al: Diabetes mellitus: A new look at diagnostic criteria. Diabetologia 16: 283, 1979.
- 7) 川手亮三: ハワイ島日系人と日本における糖尿病, 糖尿病学 78: 88, 1978.
- 8) 後藤由夫, 及川真一: わが国における糖尿病患者の死因の変遷, 診断と治療 73: 1833, 1985.
- 9) Akanuma Y, Itakura H: Metabolism of HDL and its disorder. Jpn J Med 20: 133, 1981.
- 10) Stout RW: Diabetes and atherosclerosis —The role of insulin. Diabetologia 16: 141, 1979.
- 11) West KM: Epidemiology of diabetes and its vascular lesion. Elsevier New York, 1978, p354.
- 12) Kadowaki T, et al: Decreased autophosphorylation of the insulin receptor-kinase in streptozotocin-diabetic rats. J Biol Chem 259: 14208, 1984.
- 13) 小坂樹徳, 他: 糖尿病患者における合併症とその臨床的意義, 臨床と研究 55: 2698, 1978.