

糖尿病の皮膚細小血管障害の光学顕微鏡, 並びに 電子顕微鏡的研究

山 岡 邦 子

信州大学医学部第二内科学教室 (主任: 小田正幸教授)

Light and Electron Microscopic Studies on Small Blood Vessels of Skin Lesion in Diabetes Mellitus

Kuniko YAMAOKA

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine
Shinshu University
(Director: Prof. M. Oda)

緒 言

糖尿病の治療にインスリン及び抗生物質が用いられるようになって以来, 糖尿病の死因として, 糖尿病性昏睡, 感染症に代り, 血管合併症が重要な役割を演ずると考えられるようになってきた。この糖尿病のさいにみられる血管障害についての生理学的研究は Handelsmann¹⁾等の報告以来, 多数の業績があり, 諸種の刺激に対して末梢血管の反応が不十分なことが認められている。

一方, 形態学的研究は, 古くから, 糖尿病性糸球体硬化症²⁾³⁾⁴⁾, 糖尿病性網膜症⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾を中心に多くの報告があり, 最近では糖尿病性血管障害として, 粥状硬化症の早期出現, 進行の加速の他, 糖尿病に比較的特異性があると考えられる, 糖尿病性細小血管障害が全身的規模で出現することが注目されている。しかしこの障害の成因については, 糖尿病の代謝機構と密接な関係があると考えられるが詳細は不明である⁹⁾。近年組織細胞学に電子顕微鏡の技術がとりいれられるようになって, 細胞の超微細構造の観察が可能となり, 糖尿病性細小血管障害の電子顕微鏡的研究の報告も散見されるようになった¹⁰⁾⁻¹⁶⁾。著者は本障害の本態及び成因を解明するための基礎的な形態学的手がかりをうる目的で, 糖尿病患者の皮膚を生検し, 光学顕微鏡的に臨床所見との関連性を検討し, さらに電子顕微鏡により細小血管の内皮細胞及び基底膜の超微細構造を観察し, 若干の知見をえたので報告する。

1. 検査方法

直径5mmのパンチを使用して, 下腿屈側中央より皮膚組織片を採取し, 直ちに二分し, 一方は細切して電顕用として, 醋酸ペロナル緩衝液で pH 7.4 に調整

した氷冷 1% オスミウム酸溶液で固定し, アルコール脱水後 Epon に包埋した。LKB 社の超ミクロトームで, まず1~2 μ 程度の切片を作製し, トルイジン青染色を行ない, 皮膚真皮乳頭層の細小血管を確認し, ひきつづき, 超薄切片を作製した。醋酸ウラニウムと醋酸鉛の二重染色を行ない, 日立 HU-11A 型電子顕微鏡で4000倍前後の倍率で撮影した。他の一方は光顕用として, ロスマン氏液で24時間固定後脱水, パラフィン包埋し, PAS 染色及び血管壁の好銀線維及び基質から構成される基底膜を観察するために PAP 氏変法鍍銀染色を行なった。

“細小血管” は後述するように高木¹⁷⁾, Zweifach¹⁸⁾の記載にならい皮膚真皮乳頭層の直径約 20 μ 以下のものに限定した。

なお, 光学顕微鏡標本における細小血管壁の厚さの測定はマイクロメーターを使用した。

光学顕微鏡標本及び電子顕微鏡写真の所見測定の基準は, 表 3 及び 15 の下欄に記載した。

1. 対象及び臨床所見

対象は昭和39年8月より昭和42年9月までの期間中, 信州大学医学部附属病院第二内科へ入院した糖尿病患者31名(加齢による影響を考慮して40才未満発症群14例と40才以後発症群17例にわけた), 及び同期間中同院外科, 整形外科入院中の非糖尿病患者22名(40才未満群10例, 40才以上群12例)である。

患者の臨床所見は表 1 及 2 に示す通りである。罹病期間は2週間から10年に及ぶものを含み, 軽症11例, 中等症7例, 重症13例である。コントロールは良好なコントロールを得た症例が過半数であるが, poor₁ control 1例, poor₂ control 2例, labile 3例を含

表 1				臨 床		所 見		(非糖尿病群)				
症例 番号	年 令	性 別	診 断 名	血管 腔狭 窄度	内皮 細胞 増殖	症例 番号	年 令	性 別	診 断 名	血管 腔狭 窄度	内皮 細胞 増殖	
3	1.4才	男	先天性股関節脱臼	-	-	41	42才	男	胃 癌	+	-	
31	2	女	先天性股関節脱臼	-	-	53	43	男	乳 頭 線 維 腫	-	-	
59	5	女	巨 指 症	-	-	47	47	男	外 傷 後 脳 症	+	-	
26	14	男	左 腸 骨 骨 髄 炎	+	-	40	30	女	右変形性股関節症	-	-	
32	14	男	右 膝 関 節 炎	-	-	才	34	女	左変形性股関節症	-	-	
56	16	男	左 大 腿 骨 肉 腫	+	-	以	58	60	女	左膝神経性関節症	+	-
29	19	男	骨 膿 瘍	-	-	上	55	61	男	直 腸 癌	-	-
23	27	男	右 バ ネ 膝	-	-	群	37	62	女	胃 癌	-	-
57	34	女	左手部軟部腫瘍	-	-	38	63	女	左胸関節部結核	-	-	
39	38	女	乳 癌	-	-	35	66	男	大腿骨頸部骨折	-	-	
						36	70	男	胃 潰 瘍	-	-	
						51	71	男	頸 部 脂 肪 腫	-	-	

表 2				(糖尿病群)													
症例				年	性	重	罹期	コ	総コレス	神障	蛋	P	網	血	治	血	内
番号				令	別	症度	病間	ロ	テロール	経碍	白尿	S	膜	圧	療	管	皮
								ン	(Z-H法)			P	症		法	腔	細
								ト				分				狭	胞
								ル				秒				窄	増
																	殖
40才未満発症群	8	18	男	重	0.5ヶ月	E	210	mg/dl	—	+	28%	—	120/82	I	+	+	
	61	22	女	重	26	G	285		—	—	40	—	108/62	I	—	—	
	63	28	女	軽	10	G	136		—	+	30	—	92/70	D	+	+	
	14	29	女	重	24	L	230		+	卅~卅	40	+	128/74	I+O	—	+	
	24	30	男	重	26	P ₂	370		+	—	40	—	106/68	I	+	+	
	27	30	男	重	5	P ₂	195		—	—	35	—	120/60	I	+	+	
	44	33	女	重	26	L	158		+	—	40	+	100/64	I	卅	+	
	45	36	男	重	1	E	286		—	—	20	+	138/80	I	卅	—	
	2	38	男	軽	40	E	205		—	—	32	—	132/80	I	—	—	
	73	38	男	軽	6	E	212		—	卅	35	—	140/110	D	卅	—	
40才以後発症群	76	38	男	軽	3	E	183		+	—	30	—	114/85	O	+	—	
	66	39	男	軽	9	G	110		—	—	40	—	120/74	D	—	—	
	42	40	男	重	21	G	180		—	+	30	—	132/80	I+O	+	—	
	49	42	男	軽	36	E	225		+	—	35	—	160/102	I	卅	+	
	54	44	男	中	3	G	151		+	+	/	—	150/110	O	+	—	
	12	45	女	軽	5	G	175		—	—	50	—	154/94	O	—	—	
	3	47	男	重	27	E	210		+	+	33	—	112/64	I	+	—	
	13	51	女	重	41	L	190		+	+	7.5	—	160/90	I	+	—	
	4	52	男	中	3	E	190		+	—	20	—	174/112	O	—	—	
	5	54	男	中	18	E	285		+	—	/	—	152/86	O	—	—	

む。

臨床的な血管合併症として蛋白尿、高血圧、糖尿病性網膜症のいずれか1つ以上を有するものは22例あり、特に3例(C-14・64・16)は糖尿病性神経障害を含み、triopathieを合併していた。

3. 成績

i) 光学顕微鏡所見

〔非糖尿病群〕

(a) 観察：皮膚真皮乳頭層の細小血管横断面を観察した。PAP氏変法鍍銀染色により、血管壁は黒染し、強拡大で鏡検すると微細顆粒状構造を示していた(図1)。

PAS染色により血管壁はPAS陽性の無構造の物質の沈着があり、同一標本内でも、一部の血管には血管壁の肥厚を認めるものがあつた。細小血管の内皮細胞には増生、腫大など細胞増殖を示す所見はなかつた(図2)。

(b) 測定：表3の下欄に記した基準で、細小血管腔狭窄度を測定した。成績は表3に示すように40才未満群10例についてみると、狭窄度(-)は8例(80%)、(+)は2例(20%)で、(++)を示す症例はなかつた。40才以上群12例は、狭窄度(-)は8例(67%)、(+)は3例(25%)、(++)は1例(8%)であつた。狭窄度(+)あるいは(++)を示す症例は40才未満群では2例(20%)、40才以上群では4例(33%)で、非糖尿病群全体では22例中6例(32%)であつた。観察の項にも記したが、内皮細胞の増殖を示す症例は1例も認められなかつた。

表3 細小血管腔狭窄度 (非糖尿病群)

狭窄度	40才未満群		40才以上群		合 計	
	10 例		12 例		22 例	
-	8/10	80%	8/12	67%	16/22	68%
+	2/10	20%	3/12	25%	5/22	27%
++	0/10	0%	1/12	8%	1/22	5%
+++	2/10	20%	4/12	33%	6/22	32%

光学顕微鏡所見の測定基準

皮膚真皮乳頭層内の細小血管(直径約20μ以下)のPAS陽性物質による血管壁の肥厚を血管腔の狭窄度(内径/壁の厚さ)であらわす。

狭窄度	内径/壁の厚さ
-	1.31 以上
+	1.30~1.01
++	1.00~0.71

各症例につき細小血管横断面20個を測定しその平均値を求めた。

〔糖尿病群〕

(a) 観察：PAP氏変法鍍銀染色による基底膜の構造は微細顆粒状構造で、非糖尿病群と比較して、相違点は認められなかつた(図3)。PAS染色により、PAS陽性物質沈着による血管壁の肥厚を認めた。この肥厚状況は同一標本内でも一様でなく各血管横断面で相当差が認められた。なお11例に内皮細胞の増殖を認めた(図4)。血管壁の肥厚と内皮増殖により血管の完全閉塞を示すものも時々認められた(図5)。

(b) 測定：成績は表4に示すごとく、40才未満発症群14例についてみると、狭窄度(-)は4例(29%)、(+)は6例(42%)、(++)は4例(29%)で、(+)あるいは(++)は14例中10例(71%)にみられた。内皮細胞増殖は14例中7例(C-8, 63, 14, 24, 27, 44, 49)(50%)にみられた。40才以後発症群17例についてみると狭窄度(-)は5例(29%)、(+)は10例(59%)、(++)は2例(12%)で(+)あるいは(++)は17例中12例(71%)であつた。内皮細胞増殖は17例中4例(C-17・16・64・65)(27%)にみられた。糖尿病群には非糖尿病群に比して、狭窄度(+)あるいは(++)を示す症例の出現率が高かつた。尚狭窄度(+)あるいは(++)を示す症例の出現率は糖尿病群中の40才未満発症群と40才以後発症群との間には差がみられなかつた。

表4 細小血管腔狭窄度 (糖尿病群)

狭窄度	40才未満発症群		40才以後発症群		合 計	
	14 例		17 例		31 例	
-	4/14	29%	5/17	29%	9/31	29%
+	6/14	42%	10/17	59%	15/31	52%
++	4/14	29%	2/17	12%	6/31	19%
+++	10/14	71%	12/17	71%	21/31	71%

次に糖尿病群31例について、狭窄度(+)あるいは(++)の出現率と臨床所見との関係をみる。

重症度との関係について(表5)：重症度を初診時、(H-J法により測定した)空腹時血糖により、140mg/dl未満を軽症、140~200mg/dl未満を中等症、200mg/dl以上を重症にわけた。

狭窄度(+)あるいは(++)の出現率をみると、軽症11例中8例(72%)、中等症7例中4例(57%)、重症13例中10例(77%)に出現し、重症度との一定の関係は認められなかつた。

罹病期間との関係について(表6)：

罹病期間を1年未満、1年~2年未満、2年~3年未満、3年以上の4群にわけた。

狭窄度(+)以上の出現率は1年未満ですでに14例

表 5 糖尿病の重症度と血管腔狭窄度との関係

狭 窄 度	重 症 度		軽 症		中 等 症		重 症	
			11 例		7 例		13 例	
—	9 例		3/11	28%	3/7	43%	3/13	23%
+	16 例		4/11	36%	4/7	57%	8/13	61%
++	6 例		4/11	36%	0/7	0%	2/13	16%
+++	22/31	71%	8/11	72%	4/7	57%	10/13	77%

表 6 糖尿病の罹病期間と血管腔狭窄度との関係

狭 窄 度	罹 病 期 間		1 年 未 満		1~2年未満		2~3年未満		3 年 以 上	
			11 例		7 例		4 例		6 例	
—	9 例		3/14	21%	2/7	29%	1/4	25%	3/6	50%
+	16 例		8/14	58%	4/7	57%	2/4	50%	2/6	33%
++	6 例		3/14	21%	1/7	14%	1/4	25%	1/6	17%
+++	22/31	71%	11/14	79%	5/7	71%	3/4	75%	3/6	50%

中11例(79%), 1~2年未満で7例中5例(71%), 2~3年未満で4例中3例(75%), 3年以上では6例中3例(50%)であった。罹病期間が短いものが多いため、罹病期間との関係は不明である。

コントロールとの関係について(表7): コントロール状態を次のようにわけた。発症より生検当時までの期間中、(H-J法により測定した)空腹時血糖値の過半数が、120mg/dℓ以下の場合を excellent control (E), 121~140mg/dℓ を good control (G), 141~170mg/dℓ を fair control (F), 171~200mg/dℓ を poor₁ control (P₁), 200mg/dℓ 以上を poor₂ control (P₂), 不安定な値を示す場合を labile (L) とした。

狭窄度(+)あるいは(++)の出現率は(E)では17例中12例(71%), (G)では6例中3例(50%), (F)では2例中2例(100%), (P₁+P₂)では3例中3例(100%), (L)では3例中2例(66%)に出現した。コントロールが良好の場合でも血管の変化は相当高率に出現しているが、ことに少数例ながら(F), (P₁), (P₂)では100%に出現している。

総コレステロール値との関係について(表8): Z-H法による総コレステロール値を140mg/dℓ未満群, 141~200mg/dℓ群(正常範囲), 201~250mg/dℓ群, 251mg/dℓ以上群に分けて血管の変化を検討すると、狭窄度(+)あるいは(++)の出現率は、140mg/dℓ未満

表 7 糖尿病のコントロールと血管腔狭窄度との関係

狭 窄 度	コントロール		E		G		F		P ₁		P ₂		L	
			17 例		6 例		2 例		1 例		2 例		3 例	
—	9 例		5/17	29%	3/6	50%	0/2	0%	0/1	0%	0/2	0%	1/3	34%
+	16 例		7/17	42%	3/6	50%	2/2	100%	1/1	100%	2/2	100%	1/3	33%
++	6 例		5/17	29%	0/6	0%	0/2	0%	0/1	0%	0/2	0%	1/3	33%
+++	22/31	71%	12/17	71%	3/6	50%	2/2	100%	1/1	100%	2/2	100%	2/3	66%

表 8 総コレステロール値と血管腔狭窄度との関係

狭 窄 度	総コレステロール値		140mg/dℓ未満		141~200mg/dℓ		201~250mg/dℓ		251mg/dℓ以上	
			2 例		14 例		8 例		7 例	
—	9 例		1/2	50%	3/14	21%	3/8	38%	2/7	29%
+	16 例		1/2	50%	9/14	64%	3/8	38%	3/7	42%
++	6 例		0/2	0%	2/14	14%	2/8	24%	2/7	29%
+++	22/31	71%	1/2	50%	11/14	78%	5/8	62%	5/7	71%

群では2例中1例(50%), 141~200mg/dL群では14例中11例(78%), 201~250mg/dL群では8例中5例(62%), 251mg/dL以上群では7例中5例(71%)であった。以上の結果から血管の狭窄度と総コレステロール値との間には相関々係が認められなかった。

糖尿病性神経障害との関係について(表9): 糖尿病性神経障害を合併する群と、合併しない群とに分けた。狭窄度(+)あるいは(++)は前群には16例中12例(75%), 後群には15例中10例(67%)にみられ、糖尿病性神経障害を合併する群に狭窄度の高いものがやや高率に出現する傾向があった。

糖尿病性網膜症との関係について(表10): 糖尿病性網膜症を合併する群と、合併しない群とに分けた。狭窄度(+)あるいは(++)は前群には8例中5例(62.5%)に出現し、後群には23例中17例(74%)に出現した。

表9 糖尿病性神経障害と血管腔狭窄度との関係

狭 窄 度	神経障害(-)		神経障害(+)	
	15 例		16 例	
-	9 例	5/15 33%	4/16 25%	
+	16 例	8/15 53%	8/16 50%	
++	6 例	2/15 14%	4/16 25%	
+++	22/31 71%	10/15 67%	12/16 75%	

臨床的諸検査成績との関係について: 蛋白尿との関係(表11)は蛋白尿陽性群と陰性群にわけると、狭窄度(+)あるいは(++)は前群には14例中11例(79%)に出現し、後群には17例中11例(65%)に出現し、蛋白尿陽性群にやや高率に出現する傾向がみられた。

PSP排泄試験との関係は(表12), PSP排泄量15分

表10 糖尿病性網膜症と血管腔狭窄度との関係

狭 窄 度	糖尿病性網膜症(-)		糖尿病性網膜症(+)	
	23 例		8 例	
-	9 例	6/23 26%	3/8 37.5%	
+	16 例	13/23 57%	3/8 37.5%	
++	6 例	4/23 17%	2/8 25%	
+++	22/31 71%	17/23 74%	5/8 62.5%	

表11 蛋白尿と血管腔狭窄度との関係

狭 窄 度	蛋白尿(-)		蛋白尿(+)	
	17 例		14 例	
-	9 例	6/17 35%	3/14 21%	
+	16 例	6/17 35%	10/14 71%	
++	6 例	5/17 30%	1/14 8%	
+++	22/32 71%	11/17 65%	11/14 79%	

表12 P S P排泄量と血管腔狭窄度との関係

狭 窄 度	P S P 25%以上		P S P 25%未満	
	19 例		8 例	
-	9 例	5/19 26%	4/8 50%	
+	16 例	10/19 52%	2/8 25%	
++	6 例	4/19 22%	2/8 25%	
+++	22/32 71%	14/19 74%	4/8 50%	

値が25%未満群と、25%以上群にわけると、狭窄度(+)あるいは(++)は前群では8例中4例(50%), 後群では19例中14例(74%)に出現した。

血圧との関係は(表13), 高血圧症の基準を40才未満のばあい最高血圧140mmHg以上, 最低血圧90mmHg以上, 40才以上では最高血圧150mmHg以上, 最低血圧90mmHg以上として、高血圧群と正常血圧群にわけると、狭窄度(+)あるいは(++)は前群では14例中9例(64%), 後群では17例中13例(76%)に出現した。

表13 血圧と血管腔狭窄度との関係

狭 窄 度	正常血圧		高 血 圧	
	17 例		14 例	
-	9 例	4/17 24%	5/14 36%	
+	16 例	9/17 52%	7/14 50%	
++	6 例	4/17 24%	2/14 14%	
+++	22/31 71%	13/17 76%	9/14 64%	

治療との関係について(表14): 治療を食餌制限群, 内服薬群, インスリン群, インスリン+内服薬群にわけると、狭窄度(+)あるいは(++)は食餌制限群では5例中4例(80%), 内服薬群では10例中7例

表14 糖尿病治療法と血管腔狭窄度との関係

狭 窄 度	治 療 法	D(食餌制限)		O(内 服 薬)		I(インスリン)		I+O(インスリン+内服薬)	
		5 例		10 例		12 例		4 例	
-	9 例	1/5 20%		3/10 30%		2/12 17%		3/4 75%	
+	16 例	2/5 40%		6/10 60%		7/12 58%		1/4 25%	
++	6 例	2/5 40%		1/10 10%		3/11 25%		0/4 0%	
+++	22/31 71%	4/5 80%		7/10 70%		10/12 83%		1/4 25%	

(70%), インスリン群では12例中10例 (83%), インスリン+内服薬群では4例中1例 (25%) に出現した。

ii) 光学顕微鏡所見小括

糖尿病患者 (31例), 非糖尿病患者 (22例) の皮膚真皮乳頭層の細小血管を観察した。

1) PAP 氏変法鍍銀染色では血管基底膜は黒染し, 微細顆粒状構造を示し糖尿病群, 非糖尿病群の間に差がなかった (図1, 3)。

2) PAS 染色では糖尿病群では細小血管壁に PAS 陽性物質沈着による肥厚を認めた (図4)。この肥厚の程度を血管腔の狭窄度 (血管腔/壁の厚さ) を指標として非糖尿病群と比較すると, 狭窄度 (+) あるいは (++) は非糖尿病群では22例中6例 (32%) に対し, 糖尿病群では31例中22例 (71%) で, 糖尿病群に狭窄度の高い症例が高率に出現している。

3) また糖尿病群中40才未満発症群と40才以後発症群において比較すると各々14例中10例 (71%), 17例中12例 (71%) で全く同率にみられた。

4) 内皮細胞の増殖は非糖尿病群には1例も認められず, 糖尿病群には31例中11例 (35%) にみられ, いずれも狭窄度 (+) あるいは (++) の症例であった (図5)。

5) 糖尿病患者の臨床所見と, 血管腔の狭窄度との関係を検討すると, 細小血管腔狭窄度 (+) あるいは (++) を示す症例の出現率は糖尿病性神経障害を合併する群, 及び蛋白尿陽性群で若干高い傾向があったが, PSP 排泄試験, 糖尿病性網膜症, 血圧, 総コレステロール値, 重症度等との間に明らかな相関関係はみられなかった。また治療方法, 罹病期間との関係もあきらかにしえなかった。コントロールとの関係はコントロール良好の群でも細小血管腔狭窄は高率に出現するが, コントロール不良群には対象例は少ないとはいえ 100% 出現をみたことは注目すべきである。

iii) 電子顕微鏡所見

Palade¹⁹⁾の記載にしたがい皮膚真皮乳頭層の直径約 20 μ 以下の細小血管を内層, 中層, 外層において観察した。

[非糖尿病群]

a) 観察: 血管内腔 lumen (L) は時には血漿成分を, 時には種々な形に変形した赤血球を含み (図6, 図7) またスリット状に狭くなっている状態も観察された。内層を形成するのは単層扁平な上皮性の内皮細胞 endothelial cell (E) で, 内腔をほぼ完全に閉塞している (図6, 7)。内皮細胞の核 (図7) は凹凸が少なくほぼ楕円形で, 核膜は二重構造を示し核質は均一である。内皮細胞質内には, 核周辺部に約 100Å の微細線維 filamentous fibrils (ff) (図6) の

集団がみられた。細胞膜の近くには直径 500~600Å の小胞即ち pinocytotic vesicle (pv) が著明に現われる (図6, 7, 8)。その他細胞内小器官として, 糸粒体 mitochondria (m), 粗面小胞体 rough surfaced endoplasmic reticulum, 滑面小胞体 smooth surfaced endoplasmic reticulum, リボゾーム, ゴルジー体 Goldi apparatus などが散在している。細胞表面から内腔へ向って微絨毛 microvilli (mv) が所々に突出している (図7)。内皮細胞の隣接している部分では, 相対する細胞膜の一部に明瞭な接着斑 desmosome (d) を認める (図6, 7)。

中層を形成するのは基底膜 basement membrane (BM) である。基底膜は非常に繊細な短い filament からなる無構造の物質 (基底膜基質に相当する) により内皮細胞の表面及び pericyte (P) の内側と外側表面を包囲する。基底膜の構造は1層 (少数では2層) の均一な構造を示す型で比較的電子密度の高いもの (図6, 7) と 1000Å 前後の薄い層が数層重なっている比較的電子密度の低い層状構造を示す型がある (図8)。

外層を形成するものは pericyte (P), fibroblast (F), collagen fibrils (CF) など (図6, 7) で, pericyte は多くの場合, 核は楕円形で細胞の大部分を占める。細胞内小器官は少量である。pericyte の細胞質内には filamentous fibrils は出現しないが, pinocytotic vesicle は多数認められる (図6)。pericyte も基底膜に包囲されるが, その厚さはさまざまだ。collagen fibrils は基底膜の外側に散在性又は束状に存在する (図6, 7)。

b) 測定: 表15の下欄に記した基準で電顕写真の微細構造を測定した (表15, 16)。

非糖尿病群9例についてみると, 内皮細胞核の凹凸については, 凹凸が著明でない群と著明な群に分けてみると, 9例中7例 (78%), 測定した内皮細胞総数71中45個 (63%) は凹凸が著明でなかった。

内皮細胞質内の空胞について, 空胞増加を認める群と, 認めない群に分けると, 9例中8例 (89%), 測定した内皮細胞総数54中41個 (76%) には, 空胞増加を認めなかった。

内皮細胞の隣接部の接着斑の状態は, 接着斑が明瞭な群と, 不明瞭な群に分けると, 9例中7例 (78%), 測定した接着斑総数 132 個所の中76個所 (58%) は明瞭な接着斑であった。

内皮細胞隣接部の微絨毛の状態は微絨毛の太さ或いは分岐の増加がある群と, 増加がない群に分けると, 9例中8例 (89%), 測定した総細胞数47中38個 (81%) は太さ及び分岐の増加を認めなかった。基底膜の

表 15 内 皮 細 胞 の 電 顕 所 見 (非糖尿病群)

症 例 番 号	内皮細胞核の凹凸				内皮細胞質内の空胞				内皮細胞隣接部の接着斑				内皮細胞隣接部の微絨毛			
	著明でない				増加(+)				明 瞭				太さ分岐 増加(+)			
	個 %	個 %	個 %	個 %	個 %	個 %	個 %	個 %	個 %	個 %	個 %	個 %	個 %	個 %	個 %	個 %
26	9/9	100	0/9	0	9	4/6	67	2/6	33	6	10/11	91	6/6	100	0/6	0
56	4/11	36	7/11	64	7	0/4	0	4/4	100	4	4/7	57	3/4	75	1/4	25
23	2/12	17	10/12	83	12	4/7	57	3/7	43	7	16/21	76	3/7	43	4/7	57
57	4/7	57	3/7	43	7	7/8	87	1/8	13	8	6/20	30	4/5	80	1/5	20
53	4/6	67	2/6	33	6	4/5	80	1/5	20	5	12/18	67	4/5	80	1/5	20
47	6/7	86	1/7	14	7	3/5	60	2/5	40	5	3/15	20	1/1	100	0/1	0
58	5/6	83	1/6	17	6	4/4	100	0/4	0	4	7/12	58	3/4	75	1/4	25
55	9/11	82	2/11	18	11	11/11	100	0/11	0	11	9/17	53	11/11	100	0/11	0
51	2/2	100	0/2	0	2	4/4	100	0/4	0	4	9/11	82	3/4	75	1/4	25
合計	45/71	63	26/71	37	71	41/54	76	13/54	24	54	76/132	58	38/47	81	9/47	19
	7/9	78	2/9	22		8/9	89	1/9	11		7/9	78	8/9	89	1/9	11

電子顕微鏡写真測定基準

- 1) 内皮細胞核の凹凸について
数字は内皮細胞核の凹凸が著明でない、或は著明であると認められた内皮細胞の各症例毎の総数である。
- 2) 内皮細胞質内の空胞の状態
数字は空胞が増加していない、或は増加していると認められる内皮細胞の各症例毎の総数である。(空胞が存在しない内皮細胞は除外。)
- 3) 内皮細胞隣接部の接着斑 desmosome の状態
数字は明瞭或は不明瞭と認められた desmosome の各症例毎の総数である。
- 4) 内皮細胞隣接部の微絨毛 microvilli の状態
数字は微絨毛 microvilli の太さ或は分岐の増加がある或はないと認められた内皮細胞の各症例毎の総数である。
- 5) 基底膜の構造について
数字は該当する基底膜の層数を有する写真の枚数である。
同一写真内でも層数は少い所と多い所があるため最多層数をその写真の層数とした。
- 6) 基底膜の厚さについて
測定場所は内皮細胞の外側形質膜と pericyte の内側形質膜との間。
各写真の20ヶ所を測定しその平均値を求めた。
- 7) 最下層は各項目毎に50%以上を占める症例数の全症例数に対する%。
各症例につき最高11枚、最低2枚の写真を使用した。

構造を均一構造型と層状構造型にわけて検討すると、均一構造型は9例中5例(56%)、測定した写真総数52枚中28枚(54%)で、層状構造型は9例中4例(44%)、写真52枚中24枚(46%)で、両群に頻度の差はみられなかった。基底膜の厚さの平均は40才未満群では $2800 \pm 200 \text{ \AA}$ 、40才以上群では $3100 \pm 400 \text{ \AA}$ で年群令間の差はなかった。

〔糖尿病群〕

- a) 観察：糖尿病群は非糖尿病群に比して内皮細胞

核は凹凸がかなり著明であるが、核膜の二重構造にはほとんど差がみられない。(図9～13) 内皮細胞質内の pinocytotic vesicle, filamentous fibrils その他の小器官にも差は認められなかった。内皮細胞隣接部の接着斑は非糖尿病群に比して不明瞭(図9, 10, 11, 14, 15)で、その部の pinocytotic vesicle が増加し微絨毛の分岐及び太さがましている。(図9, 10) 基底膜は非糖尿病と全く同様の filament 状無構造の物質から構成されており、均一構造型(図9, 10, 14,

表 16

基底膜の電顕所見

(非糖尿病群)

症例 番号	基底膜の厚さ ± S E	基 底 膜 の 微 細 構 造												合 計 写真枚数	
		均一の構造を示す型						層状の構造を示す型							
		写真枚数	%	1層	2層	3層	写真枚数	%	1層	2層	3層	4層	5層		
40才未満群	26	3100±100Å	2/5	46	1枚	1枚	0枚	3/5	60	1枚	2枚	0枚	0枚	0枚	5
	56	2400±200	5/7	71	5	0	0	2/7	29	0	1	0	0	1	7
	23	2500±500	1/7	14	1	0	0	6/7	86	0	6	0	0	0	7
	57	3000±300	3/4	75	3	0	0	1/4	25	0	1	0	0	0	4
	平均	2800±200													
40才以上群	53	3200±160	2/5	40	2	0	0	3/5	60	1	1	1	0	0	5
	47	2300±200	5/5	100	4	1	0	0/5	0	0	0	0	0	0	5
	58	2700±400	0/4	0	0	0	0	4/4	100	1	3	0	0	0	4
	55	2400±200	8/11	73	4	4	0	3/11	27	0	1	1	0	1	11
	51	5000±200	2/4	50	2	0	0	2/4	50	0	1	0	1	0	4
合計	平均	3100±400	28/52	54%	22	6	0	24/54	46%	3	16	2	1	2	52枚
			5/9例	56%				4/9例	44%						

S E : 標本平均内の標準誤差

15) と層状構造型 (図13) を認めた。糖尿病のばあいも基底膜は内皮細胞の外側及び pericyte の内側及び外側を包囲しており、厚さは平均 5000Å 以上でかなり肥厚していることを認めた。外層には pericyte, fibroblast (図11, 13), collagen fibrils (図11~15), などが存在し、非糖尿病の場合と差がなかった。

b) 測定 : (表17, 18) 内皮細胞核が著明な凹凸を示す症例は糖尿病群20例中16例 (80%) あり、内皮細胞総数 157 個中 117 個 (75%) にみとめられた。内皮細胞質内の空胞については、20例中15例 (75%), 内皮細胞総数 116 個中86個 (74%) に増加を認めなかった。内皮細胞隣接部の接着斑の状態は20例中15例 (75%) 接着斑総数 327 中 200 個所 (63%) が不明瞭であった。内皮細胞隣接部の微絨毛の状態は20例中16例 (80%), 細胞総数 102 個中70個 (68%) に分岐及び太さの増加を認めた。基底膜の構造は均一構造型は20例中10例 (50%) 写真 108 枚中51枚 (47%) に、層状構造型は20例中10例 (50%), 写真108枚中57枚 (53%) にみられ、両群に差はなく、非糖尿病群と比して差はほとんど認められなかった。基底膜の厚さの平均は40才未満発症群は 5300±300Å, 40才以後発症群は 5400±400Å で年齢群間に差はなく、非糖尿病群と比較すると相当の肥厚を認めた。

iv) 電子顕微鏡所見小括

糖尿病患者20例の皮膚真皮乳頭層の細小血管の電子顕微鏡による微細構造を非糖尿病患者9例と比較検討した。

1) 細小血管 (著者の研究では後述するようにほとんどが毛細血管である) は内皮細胞、基底膜及び

pericyte, fibroblast, collagen fibrils 等を含めた外層の三層から構成されている。

2) 糖尿病では内皮細胞核の凹凸が比較的著明となっている (図11, 12, 13)。

3) 内皮細胞の隣接部の接着斑が比較的不明瞭化して、その附近の pinocytotic vesicle が増加し、微絨毛が分岐及び太さを増している (図9, 10, 12, 14)。

4) 内皮細胞質内の特徴的所見として、pinocytotic vesicle, filamentous fibrils を認めたが両群の間に差はなく、その他の細胞内小器官として糸粒体、粗面小胞体、滑面小胞体、ゴルジー体が散在するが、両群の間に差を認めなかった。

5) 基底膜は繊細な短い filament 状の無構造の物質からなり、内皮細胞、pericyte を包囲し、その構造は均一構造型 (図6, 9, 10, 11, 14) 層状構造型 (図8, 13) の二種類があるが、これらの出現率は両群に差を認めなかった。基底膜の厚さは非糖尿病群で、40才未満群の平均は 2800±200Å, 40才以上群の平均は 3100±400Å に対し糖尿病群では40才未満発症群 5300±300Å, 40才以後発症群 5400±400Å であり、両群とも年齢間の差はなかったが、糖尿病群では基底膜が著明に肥厚していることを認めた (表15, 16)。

6) 外層は pericyte, fibroblast, collagen fibrils などからなり、pericyte には filamentous fibrils を含まず、collagen fibrils は散在性に、又は束状をなして存在している。外層には両群に差をみとめなかった (図6, 9, 11, 14)。

6. 総括及び考按

糖尿病の血管合併症の中で、腎糸球体及び網膜小血

表 17 内 皮 細 胞 の 電 顕 所 見 (糖尿病群)

症 番 号 例	内 皮 細 胞 核 の 凹 凸				内 皮 細 胞 質 内 の 空 胞				内 皮 細 胞 隣 接 部 の 接 着 斑				内 皮 細 胞 隣 接 部 の 微 絨 毛			
	著 明 で な い		著 明 で あ る		増 加 (-)		増 加 (+)		明 瞭 %		不 明 瞭 %		太 さ 分 岐 の 増 加 (-)		太 さ 分 岐 の 増 加 (+)	
	%	個	%	個	%	個	%	個	%	個	%	個	%	個	%	個
8	0/12	0	12/12	100	3/9	33	6/9	67	3/23	13	20/23	87	2/6	33	4/6	67
61	2/7	29	5/7	71	7/7	100	0/7	0	4/17	24	13/17	76	0/7	0	7/7	100
63	5/12	42	7/12	58	6/7	86	1/7	14	6/15	40	9/15	60	0/7	0	7/7	100
14	4/12	33	8/12	67	10/10	100	0/10	0	1/10	10	9/10	90	3/9	33	6/9	67
24	1/4	25	3/4	75	1/3	33	2/3	67	6/7	86	1/7	14	1/3	33	2/3	67
27	8/9	89	1/9	11	9/9	100	0/9	0	28/51	55	23/51	45	5/8	63	3/8	37
44	2/15	13	13/15	87	0/7	0	7/7	100	7/21	33	14/21	67	1/5	20	4/5	80
45	3/5	60	2/5	40	3/4	75	1/4	25	0/13	0	13/13	100	1/3	33	2/3	67
46	1/4	25	3/4	75	3/4	75	1/4	25	8/8	100	0/8	0	4/4	100	0/4	0
49	5/7	71	2/7	29	5/5	100	0/5	0	24/29	83	5/29	17	0/5	0	5/5	100
54	0/9	0	9/9	100	3/3	100	0/3	0	1/11	9	10/11	91	1/3	33	2/3	67
12	0/9	0	9/9	100	3/4	75	1/4	25	0/10	0	10/10	100	1/3	33	2/3	67
3	2/7	29	5/7	71	1/5	20	4/5	80	12/13	92	1/13	8	3/5	60	2/5	40
65	2/3	67	1/3	33	3/3	100	0/3	0	2/3	67	1/3	33	0/3	0	3/3	100
64	2/12	17	10/12	83	10/11	91	1/11	9	9/27	33	18/27	67	6/11	55	5/11	45
15	0/5	0	5/5	100	5/5	100	0/5	0	2/6	33	4/6	67	0/2	0	2/2	100
17	0/6	0	6/6	100	4/5	80	1/5	20	2/11	18	9/11	82	1/5	20	4/5	80
28	1/5	20	4/5	80	0/4	0	4/4	100	1/15	7	14/15	93	1/4	25	3/4	75
16	1/7	14	6/7	86	5/5	100	0/5	0	7/21	33	14/21	67	1/5	20	4/5	80
43	1/7	14	6/7	86	5/6	83	1/6	17	4/16	25	12/16	75	1/4	25	3/4	75
合 計	40/157	25	117/157	75	86/116	74	30/116	26	127/327	37	200/327	63	32/102	32	70/102	68
	4/20	20	16/20	80	15/20	75	5/20	25	5/20	25	15/20	75	4/20	20	16/20	80

管の組織学的検索は古くから行われている。この病変は細小血管壁のPAS陽性物質の沈着による肥厚と、内皮細胞増殖がその所見の代表とされ、糖尿病に直接関係があると信じられている²⁰⁾。しかしFriedenward²¹⁾はこの病変が眼と腎にのみ限られているのは不思議なことであると考えていた。1957年になってBrustein²¹⁾らは糖尿病の母体胎盤の血管にも同様な

変化を認め、ついで1959年にGoldenberg²⁰⁾らは糖尿病患者の下肢切断手術の際に採取した組織から血管壁栄養血管、神経繊維内の栄養血管、筋肉間質の血管、皮膚の血管などに、前述の所見と本質的には同じと考えられる病変を認めた。その後糖尿病患者の消化管粘膜²²⁾、心筋内冠状動脈枝²³⁾、骨格筋²⁴⁾などにも同様な病変が認められ、この病変が全身的な規模で発生するのであ

表 18

基底膜の電顕所見

(糖尿病群)

症例 番号	基底膜の厚さ ± S E	基 底 膜 の 微 細 構 造												合 計 写 真 枚 数	
		均一の構造を示す型						層状の構造を示す型							
		写真枚数	%	1層	2層	3層	写真枚数	%	1層	2層	3層	4層	5層		
8	6800±1700 Å	2/9	22	1	1	0	7/9	78	3	0	3	1	0	9	
61	3900±1000	4/6	67	4	0	0	2/6	33	1	0	0	1	0	6	
40 63	5100± 400	1/6	17	1	0	0	5/6	83	1	2	2	0	0	6	
才 14	3600± 500	2/8	25	2	0	0	6/8	75	4	2	0	0	0	8	
未 24	5800±1300	2/3	67	2	0	0	1/3	33	1	0	0	0	0	3	
満 27	4800± 600	7/9	78	4	2	1	2/9	22	0	0	1	1	0	9	
発 44	7000± 800	2/7	29	2	0	0	5/7	71	0	4	1	0	0	7	
症 45	5700± 200	1/4	25	0	1	0	3/4	75	0	0	3	0	0	4	
群 66	5200±1100	3/4	75	3	0	0	1/4	25	0	0	1	0	0	4	
49	5200± 400	3/5	60	3	0	0	2/5	40	1	0	1	0	0	5	
平均5300± 300															
40 才 以 後 発 症 群	54	4800± 800	2/3	67	2	0	0	1/3	33	0	0	0	1	0	3
	12	3600± 200	0/3	0	0	0	0	3/3	100	3	0	0	0	0	3
	3	4100± 600	1/5	20	1	0	0	4/5	88	1	2	1	0	0	5
	65	7000± 900	3/6	50	3	0	0	3/6	50	3	0	0	0	0	6
	64	6600± 600	5/11	45	5	0	0	6/11	55	0	0	4	1	1	11
	15	4500± 100	0/3	0	0	0	0	3/3	100	1	0	0	2	0	3
	17	7000±1800	1/2	50	1	0	0	1/2	50	1	0	0	0	0	2
	28	6200± 100	3/4	75	1	1	1	1/4	25	0	0	1	0	0	4
	16	4600± 600	5/5	100	5	0	0	0/5	0	0	0	0	0	0	5
43	5500± 700	4/5	80	2	2	0	1/5	20	1	0	0	0	0	5	
合計	平均5400± 400	51/108 10/20例	47% 50%	42	7	2	57/108 10/20例	53% 50%	21	10	18	7	1	108	

ろうと推定されるようになり、糖尿病性細小血管障害という概念が生れた。Zacks²⁶⁾は細小血管壁の強い肥厚は、生理学的に酸素の拡散と物質輸送機構に障害を及ぼすであろうという推定から、種々の糖尿病性障害を、この概念で説明できる可能性があると考えている。この PAS 陽性の物質の本態は未だ不明であるが、通常の結合組織中の基質とことなり、中性ムコ多糖類であろうと考えられている。著者は糖尿病患者の下肢皮膚を生検し PAS 染色により真皮乳頭層の細小血管に、同様な病変を認めたが、PAS 染色では内皮細胞質と基底膜が一緒に染色されてしまうので、更に基底膜の好銀線維の細網構造と基質²⁶⁾を観察する目的で、PAP 氏変法鍍銀染色を行ったが、この染色標本では糖尿病と非糖尿病との間に相違点は認められなかった。次に、Goldenberg らは先の論文²⁰⁾の中で、動脈硬化症と本症との病理組織学的特徴について光学顕微鏡で比較検討している。彼らは、大腿動脈から、末梢の毛細血管までを観察し、動脈硬化症は動脈の太さが小さくなるに従い病変の強さを減ずるのが特徴

で、下肢の趾動脈では動脈硬化症の“ごく初期”の所見を示すのみであるのに対し、糖尿病性細小血管症ではこれと全く反対で、病変が明らかに区別される最大の動脈が趾動脈であり、それより末梢側の小動脈、細動脈の部分では内皮増殖が目立つが、毛細血管になると内皮増殖より血管壁の肥厚が著るしいと述べている。この研究にひきつづき行われた皮膚の糖尿病性細小血管症に関する多くの研究^{27)~32)}では、対象とする血管は、微小循環系(細動脈-毛細血管-細静脈から構成されている)に限られている。

一般に皮膚では微小循環系の構成要素の区別を明確につける事は極めて困難であり、Lewis はこれを総称して、微小血管(minute vessel)といっている¹⁷⁾¹⁸⁾。著者の研究で対象とした血管は高木¹⁷⁾、Zweifach¹⁸⁾の記載に従って、直径約 20μ 以下に限定したが、電子顕微鏡的観察では細動脈壁にみられる中膜(平滑筋層)³³⁾を欠如するため、細動脈は含まず、微小循環系の機能上重要な役割を演ずる毛細血管³⁴⁾が大部分で、一部はこれと区別の困難な細静脈を含むと考えられ

る。

次に Benett の分類に従って著者の対象とした皮膚真皮乳頭層微小循環系の微細構造をみると、完全な連続性を持つ基底膜があり (A型) 内皮細胞に fenestration を持たぬ (I型) pericapillary cellular investment (即ち pericyte) を有する (β 型) ものであった。著者の皮膚毛細血管が A-I- β 型である事は Benett の分類と一致している³⁵⁾。併し Friederici³⁰⁾によると、一般に小血管の微細構造を電子顕微鏡で観察すると、多くの研究者が記載している典型的な末梢毛細血管の内容に合致するものはまずあり得ないといひ、彼らは骨格筋の小血管でこのことを確認している。皮膚の微小循環系はこの考えの代表的な例になると考えられるけれども内皮細胞、基底膜、pericyteなどの微細構造について検討してみる。

内皮細胞は大きな細胞核を有し、非糖尿病群では核の凹凸が比較的少ないのに対し (図7)、糖尿病群では核の凹凸が著しい傾向があった (図11, 12, 13)。内皮細胞質内には、細胞膜の近くに多数の直径 500~600Å の pinocytotic vesicle を含んでいる。これらは内皮を通過する物質の移動に関与していると考えられる³³⁾。又、内皮細胞核周囲に filamentous fibrils の集団が現われるが、これは黒住³⁶⁾によると pinocytotic vesicle の細胞内移動を方向づけることに関与している。又細胞の収縮機能と関係があると考えられている³⁰⁾。その他細胞内小器官として糸粒体、粗面小胞体、滑面小胞体、ゴルジー氏体などがあるが、これらは非糖尿病群、糖尿病群の間に差は認められなかった。隣接する内皮細胞の細胞膜には接着斑があり、糖尿病群 (図9, 10, 12, 15) は、非糖尿病群 (図6, 7) に比してこれが不明瞭になっており接着斑附近の pinocytotic vesicle が増加し、その部の微絨毛は分岐を増し、太さも増加していた。

微小循環系は血液と組織細胞との物質交換 (膜透過) の場であり実質的には毛細血管と細静脈の内皮細胞と基底膜が、この物質透過の重要な Barrier として働いていると考えられる。田崎による³⁴⁾と内皮細胞を物質が透過する経路は、主として、① diffusion による場合、② pinocytotic vesicle による active transfer による場合、③ intercellular passage による場合がある。

③は隣接する形質膜の tight junction を介しての経路であるが、生理学的条件下ではこの tight junction は一般に閉じているために液透過がおこらないと云う (Palade Water seal 説)。炎症局所の様な病的条件下ではこの junction がひらき "gap" を形成し、こ

の部からの透過が重要になると云う。その他リボゾーム、小胞体の増加、血管腔に面する細胞膜の表面が不規則になり突起を出したり、pinocytotic vesicle が大きくなる事があるが、これらの変化がすべて血管透過と関係があるかどうかは不明である。

著者の観察した糖尿病群の内皮細胞形質膜隣接部の接着斑の不明瞭化は、隣接細胞間の結合が弱まり、この部分に上記の "tight junction の gap" に相当する変化が生じて、物質透過に何らかの影響を及ぼしている可能性が推定される。

基底膜は繊細な短い filament からなる無構造の物質で均一構造型と層状構造型のものがあり、その頻度は非糖尿病群と糖尿病群との間に差を認めなかった。

Banson²⁹⁾等は糖尿病患者の下肢切断手術時又は剖検時に採取した組織で、足指の皮膚真皮毛細血管の電顕的研究を行い、基底膜の構造は1層の均一構造 (homogeneous) のもの、層状 (stratified) のもの又はこれらの混合したもの、の三種類を分類し、これらは基底膜物質の形成又は沈着する段階の相違にすぎないと考えている。

Friederici³⁰⁾は糖尿病患者の手指皮膚を生検し、毛細血管基底膜の構造を次の様に分類している。

- 1) homogeneous or finely fibrillar and thin
- 2) homogeneous or finely fibrillar and thick
- 3) finely fibrillar and lamellated ("stratified") to a variable extent
- 4) containing inclusion

この4種類の頻度は非糖尿病群、糖尿病群の間に差がなかったと云う。

彼は homogeneous と finely fibrillar との variation は切片の厚さによるものであると考えている。

又2)については、一部は固定、包埋による二次的变化であることも考えられるが、全くの人工産物とは考えられないと云う。一方 Marble は2)を糖尿病性変化であると考えた。

Yodaiken³²⁾は前腕部の皮膚生検で毛細血管の基底膜を homogeneous type, stratified type, inclusion を含む type の3種類に分類した。そして糖尿病群には homogeneous thickening を示す頻度が高いと云う。

基底膜の厚さについて、著者の成績は非糖尿病群中の40才未満群は平均 $2800 \pm 200\text{\AA}$ 、40才以上群では平均 $3100 \pm 400\text{\AA}$ に対し、糖尿病群中の40才未満発症群は平均 $5300 \pm 300\text{\AA}$ 、40才以後発症群は平均 $5400 \pm 400\text{\AA}$ で、非糖尿病群、糖尿病群共に年齢群の間に差はないが、糖尿病群は非糖尿病群に比して相当に肥厚

している。糖尿病患者の皮膚真皮毛細血管を電子顕微鏡で最初に研究したのは Ö. Agenae²⁷⁾ らである。彼らは手指皮膚を生検し、真皮毛細血管基底膜を観察し、糖尿病の方が非糖尿病に比較して肥厚している事を認めている。

Banson²⁹⁾ らは前述の研究で、糖尿病群の基底膜の厚さは平均 $13300 \pm 1200 \text{Å}$ に対し、非糖尿病群では平均 $5900 \pm 1200 \text{Å}$ であり、糖尿病群に著明な肥厚を認めている。著者の成績と相当に差があるのは彼らは pericyte のある部分をさけて測定しているためであると考える。

Friederici³⁰⁾ らは著者と同じ部分（内皮細胞外側形質膜から pericyte 内側形質膜までの間）を測定し、糖尿病群の平均 $1400 \pm 200 \text{Å}$ 、正常群の平均 $1600 \pm 300 \text{Å}$ で両群に差を認めなかった。

Yodaiken³²⁾ らも著者と同じ部分を測定し、糖尿病群の平均 788Å 、非糖尿病群の平均 695Å で、両群に差がなかったと云う。

基底膜の肥厚の本態について諸家の意見をみると、Ö. Agenae²⁷⁾ は基底膜と密度及び構造が類似している物質が一次的に内皮細胞の周囲に堆積すると考えている。Friederici³⁰⁾ は基底膜自身の変化であるか、又は pericyte の機能上の変化 (over production) であろうと考えている。

McMillan³¹⁾ は基底膜は正常の厚さで collagen fibrils 及び noncollagenous material がその周囲にカフス状に沈着すると考えている。

毛細血管外層には pericyte, fibroblast, collagen fibrils が存在するが pericyte のみが毛細血管の構成要素であると考えられている¹⁹⁾。

この pericyte の細胞質内にも pinocytotic vesicle が多数みられる事から pericyte も細胞内外の物質輸送に関与すると考えられている。

併し pericyte の中には filamentous fibrils の集団は存在せずこの細胞が収縮機能に関与するか否かは疑問視されている。

著者の研究では Friederici がいう、かなりの量の基底膜が徐々に collagen fibrils と入れ替りついに外層の collagen fibrils の厚い鞘と入れ替っている像を認めた (図10)。

又 fibroblast の細胞質が細小血管の全横断面の最外側部を不完全に包囲している所見も認めた (図11, 14)。毛細血管横断面には明瞭な内皮細胞の周囲に断片的な細胞質が多数みられ、それを包囲して基底膜が豊富に存在する (図9, 11, 12)。このため血管周囲の構造が非常に複雑になっているのであるが、この細

胞質の断片が pericyte の一部か、又は内皮細胞の一部かをはっきり区別出来ないことを多くの研究者が記載している。Banson²⁹⁾ は pericyte の細胞質は基底膜で完全に包囲されているのが特徴で、基底膜により外側表面のみが囲まれている内皮細胞との区別に役立つと云う。Yodaiken³²⁾ は先の研究で糖尿病群全例及び非糖尿病群の一部の症例で pericyte の障害があり、細胞質の変性、即ち細胞質の "darking" 及び内皮細胞に比較して細胞内の微細構造及び膜構造の喪失がみられ、この変性性の変化が pericyte と内皮細胞の細胞質を区別するに役立つと云う。又 Yodaiken³²⁾, Friederici³⁰⁾ らは pericyte の断片が内皮細胞に直接接している部分を観察しており、その部分には接着斑は存在しないと云う。

著者の研究でもこの "pericyte の障害?" 及び pericyte の断片と内皮細胞の細胞質が接している部分を観察した (図9)。このように皮膚毛細血管の内皮細胞と pericapillary cell の関係が複雑である事は糖尿病性網膜症の進展と網膜の "mural cells" と関係、及び糖尿病性糸球体硬化症の際の結節性病変とメサンギウム細胞との関係と云う点から考えて興味がある³⁰⁾。

次に糖尿病患者の臨床成績と糖尿病性細小血管障害との関連性について考察すると、糖尿病性腎症及び網膜症は糖尿病罹病期間にほぼ併行すると云う意見が一般である。一方糖尿病のコントロールとの関係はなお一定の見解がなく意見がわかれている³⁷⁾。その他糖尿病の重症度、病型、治療法などとの関係についても成績が一定していない。皮膚における糖尿病性細小血管障害に関する研究は新しい分野であり、いずれも少数例を扱っているのみであるが、一部の意見では他の臓器に生ずる細小血管障害、即ち糖尿病性糸球体硬化症や糖尿病性網膜症を有する症例には高度に出現すると云うが、臨床成績との関係は未だ不明である。

著者の研究では糖尿病性神経障害を有する群、蛋白尿陽性群には狭窄度 (+) あるいは (++) を示す症例がやや高頻度にみられた。又コントロールが不良のものにはこれが100%にあらわれている。しかし少数例のためははっきりした傾向は不明であり、今後の検討を要する。

5. 結 語

糖尿病患者の下肢屈側中央の皮膚生検によりえた組織についてその真皮乳頭層細小血管 (直径 20μ 以下、主として毛細血管で一部これと区別困難な細静脈を含む) を光学顕微鏡並に電子顕微鏡的に観察し次の結論

を得た。

＜光学顕微鏡的観察＞

1) PAP 氏変法鍍銀染色により細小血管壁の基底膜は微細顆粒状無構造を示すが非糖尿病患者との間に差は認められなかった。

2) PAS 陽性物質沈着による細小血管壁の肥厚を血管腔狭窄度(血管腔/壁の厚さ)で表わすと狭窄度(+)あるいは(++)を示す症例の出現率は糖尿病群は71%, 非糖尿病群は32%であった。また糖尿病群中の40才未満発症群と40才以後発症群における狭窄度(+)あるいは(++)の出現率は各々71%であり、加齢による影響は認められなかった。

3) 細小血管内皮細胞の増殖を示す症例は糖尿病群中に11例(35%)あり、全例とも狭窄度(+)あるいは(++)を示した。非糖尿病群中には細胞増殖を示す症例はなかった。

4) 糖尿病群中の血管腔の狭窄度(+)あるいは(++)を示す症例と臨床症状と対比検討すると、糖尿病性神経障害を合併する群では75%に、蛋白尿陽性例では79%に出現し、これらの症状のない群に比してやや高い傾向がある。症例数が少ないので、更に症例を追加して検討する必要がある。

＜電子顕微鏡的観察＞

5) 内皮細胞核の凹凸が著明となっている症例は糖尿病群80%に対して非糖尿病群は22%に出現する。

6) 内皮細胞隣接部の接着斑の不明瞭化を示す症例は糖尿病群は75%に対し非糖尿病群は22%に出現する。内皮細胞隣接部の微絨毛の分岐及び太さを増している症例は糖尿病群は80%に対し非糖尿病群では11%に出現する。この所見は内皮細胞の結合が弱まり、細胞内外の物質透過性に何んらかの変化が生じている可能性を推定させる。

7) pinocytotic vesicle, filamentous fibrils その他の内皮細胞微細構造, pericyteの微細構造には両群間に差を認めない。

8) 基底膜は繊細な短い filament 状物質からなり均一構造型と層状構造型を示すが、これらの頻度は両群には差が認められない。

基底膜の厚さは非糖尿病群の40才未満群は平均 $2800 \pm 200 \text{ \AA}$, 40才以上群は平均 $3100 \pm 400 \text{ \AA}$ で加齢による影響は認められない。糖尿病群の40才未満発症群平均 $5300 \pm 300 \text{ \AA}$, 40才以上発症群の平均 $5400 \pm 400 \text{ \AA}$ でやはり加齢による影響は認められなかった。

糖尿病群は非糖尿病群に比較して著明な基底膜の肥厚を認めた。

本研究の要旨は第8回、第9回糖尿病学会総会に於いて発表した。

終りに臨み本研究の御指導と御校閲を頂いた小田教授、荻原助教授、峯村講師に深甚の謝意を捧げます。御協力頂いた教室員各位に感謝致します。また標本作成及び組織学的所見について、終始御教示頂いた第一病理学教室浅野助教授、川原助手、中検病理丸山講師の御厚意に感謝致します。

奈良県立医大第二解剖学教室安澄権八郎教授をはじめ、教室員各位に多くの御教示うけ、あらためて御礼申し上げます。

文 献

- 1) Handelsmann, M. B., et al.: Amer. J. med. Sci. 224 : 34, 1952.
- 2) Kimmelstiel, P. and Wilson, C.: Amer. J. Path. 12 : 83, 1936.
- 3) Lapply, T. C., et al.: Arch. intern. Med. 74 : 354, 1944.
- 4) Handerson, C., et al.: Amer. J. Med. 3 : 131, 1947.
- 5) Ballantyne, A. J. and Loewenstein, A.: Trans. ophthal. Soc. U. K. 63 : 95, 1943.
- 6) Ashton, N.: Brit. J. Ophthal. 33 : 407, 1949.
- 7) Friedenwald, J. S.: Amer. J. Ophthal 33 : 1187, 1950.
- 8) Hartford, J. J.: Amer. J. Ophthal. 36 : 324, 1953.
- 9) 上田英雄・前沢秀憲・他: 臨床と研究 40 : 41, 1963.
- 10) Bergstrand, A. and Bucht, H.: J. Path. Bact. 77 : 231, 1959.
- 11) Kimmelstiel, P., et al.: Amer. J. clin. path. 38 : 270, 1962.
- 12) Farquhar, M. G., et al.: Amer. J. Path. 35 : 721, 1959.
- 13) Yamashita, T., et al.: Arch. Ophthal. 67 : 785, 1962.
- 14) Blumenthal, H., et al.: Amer. J. Med. 31 : 382, 1960.
- 15) Bloodworth, J. M. B., et al.: Diabetes 12 : 99, 1963.
- 16) Blumenthal, H. T., et al.: Diabetes 11 : 296, 1962.
- 17) 高木健太郎: 医学のあゆみ 57 : 359, 1966.
- 18) Zweifach, B. W.: Functional Behavior of the Microcirculation, pp. 28. 1938, Springfield, Illinois, U. S. A.

- 19) Palade, G. E. and Bruns, R. R. : Small blood vessels involvement in diabetes mellitus, pp. 39-55, Eds, Marvin, D. S. et al., 1964, American Institute of Biological Sciences, Washington.
- 20) Goldenberg, S., et al. : Diabetes 8 : 261, 1959.
- 21) Burstein, R., et al. : Amer. J. Obstet. Gynec. 74 : 96, 1957.
- 22) F Bojsen-Møller., et al. : Diabetes 12 : 429, 1963.
- 23) Blumenthal, H. T., et al. : Arch. Path. 70 : 27, 1960.
- 24) G. Holle-Leipzig. : Langenbecks Arch. Klin. Chir. 295 : 253, 1960.
- 25) Zacks, S. I. et al. : Metabolism 11 : 381, 1962.
- 26) 武藤幸治 : 日病会誌, 48 : 961, 1958.
- 27) Ö. Agenaes and H. Moe. : Diabetes 10 : 253, 1961.
- 28) Handelsmann, M. B. : Arch. intern. Med. 110 : 108, 1962.
- 29) Banson, B. B. and Lacy, P. E. : Amer. J. Path. 45 : 41, 1964.
- 30) Friederici, H. H. R., et al. : Diabetes 15 : 233, 1966.
- 31) McMillan, D. E., et al. : Diabetes 16 : 251, 1966.
- 32) Yodaiken, R. E., et al. : Diabetes 16 : 191, 1967.
- 33) 鈴木康之亮 : 医学のあゆみ 57 : 255, 1966.
- 34) 田崎 巖 : 医学のあゆみ 64 : 734, 1968.
- 35) Benett, H. S., et al. : Amer. J. Physiol. 196 : 381, 1959.
- 36) 黒住一昌 : 医学のあゆみ 63 : 700, 1967.
- 37) 平田幸正 : 糖尿病学の進歩 pp. 101, 昭42, 診断と治療社.

(昭和43年11月15日 受付)

写真説明

- 図1. C-23 非糖尿病 PAP氏変法鍍銀染色 1000× 基底膜は微細顆粒状構造。
 図2. C-23 非糖尿病 PAS染色 400× 血管壁にはPAS陽性物質が沈着している。
 血管腔狭窄度 (-) 内皮細胞増殖 (-)
 図3. C-42 糖尿病 PAP氏変法鍍銀染色 1000× 基底膜は微細顆粒状構造。
 図4. C-27 糖尿病 PAS染色 400×
 血管腔狭窄度 (+) 内皮細胞増殖 (+)
 図5. C-27 糖尿病 PAS染色 400× PAS陽性物質の血管壁沈着及び内皮細胞増殖により、血管内腔は完全に閉塞されている。

凡 例

BM: basement membrane

E: endothelial cell

RBC: red blood cell

L: lumen of capillary

P: pericyte

N: nucleus

P?: cytoplasmic extension, possibly
pericytic, possibly endothelial

F: fibroblast

CF: collagen fibrils

d: desmosome

mv: microvilli

m: mitochondria

ff: filamentous fibrils

pv: pinocytotic vesicle

v: vacuolen

gol: Golgi apparatus

図6より図15まで電顕写真

- 図6. C-55 非糖尿病 7100× 血管内腔は赤血球を含み、内皮細胞によりほぼ完全に閉塞されている。内皮細胞質内には filamentous fibrilsのpinocytotic vesicleを含む。内皮細胞核はない。pericyteも pinocytotic vesicleを含む。基底膜の構造は均一型で約 1600Å。外層には collagen fibrilsが豊富にあり、fibroblastが血管横断面を不完全に包囲している。
- 図7. C-23 非糖尿病 10500× 内皮細胞核は凹凸が少ない。内皮細胞隣接部の接着斑は明瞭である。内皮細胞質内には空胞が増加している。pinocytotic vesicleが多数みられる。基底膜の構造は層状型 1600Å。pericyteの核はみえない。
- 図8. C-56 非糖尿病 11200× 基底膜は層状型で5層から構成されている。
- 図9. C-27 糖尿病 6400× 内皮細胞核は凹凸が著明である。内皮細胞隣接部の接着斑は不明瞭で、その部分の微絨毛は分岐をまし、pinocytotic vesicleが増加している(→印)。pericyte?の細胞内微細構造は、やや喪失している。pericyte?の一部が内皮細胞と直接接している(→印)。基底膜は均一型で約 2300Å。
- 図10. C-16 糖尿病 22000× 内皮細胞内に filamentous fibrilsの集団がある。内皮細胞隣接部の接着斑 desmosomeが不明瞭になって、その部分の微絨毛が分岐を増し、pinocytotic vesicleが増加している。基底膜は均一型で 3000Å。基底膜は除々に collagen fibrilsにおきかわり、ついには、Collagen fibrilsの厚い層に覆われている。
- 図11. C-28 糖尿病 5100× 内皮細胞核は凹凸が著しい。内皮細胞質内には filamentous fibrilsの集団がある。内皮細胞隣接部の接着斑 (desmosome) が不明瞭でその部分の微絨毛 (microvilli) の分岐が増加し、pinocytotic vesicleが増加している。血管壁には pericyte?が多く、その部分に基底膜が入り組み、複雑な構造を示している。外層には collagen fibrilsが束状にあり fibroblastもみえる。
- 図12. C-28 糖尿病 5100× 内皮細胞核は凹凸が著しい。内皮細胞隣接部の接着斑 (desmosome) が不明瞭となり、その部分の微絨毛の太さ、分岐が増加している。血管壁は pericyte?が多く基底膜が入り組み複雑な構造を示す。
- 図13. C-44 糖尿病 7200× 内皮細胞核は凹凸が著しい。内皮細胞質内の空胞が増加している。基底膜の構造は層状型で 9900Å。
- 図14. C-24 糖尿病 4600× 内皮細胞隣接部の接着斑 (desmosome) が不明瞭となり、その部分の pinocytotic vesicleが増加している。基底膜の構造は均一型で 4800Å。pericyteの内は pinocytotic vesicleが多数みられる。最外層に fibroblastがみられる。
- 図15. C-24 糖尿病 9100× 図14の強拡大。

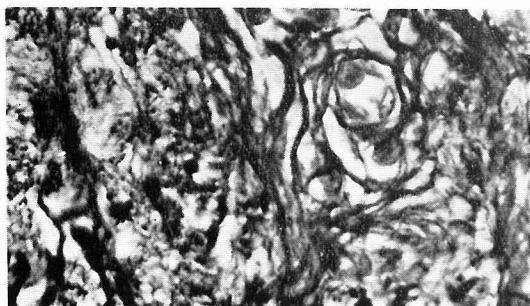


図 1.

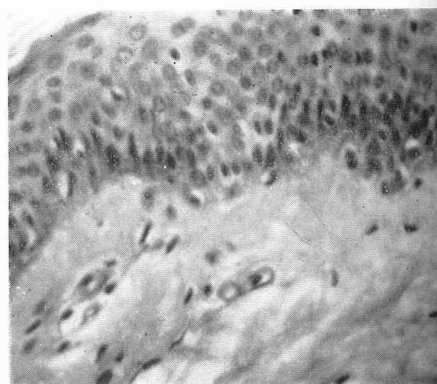


図 2.

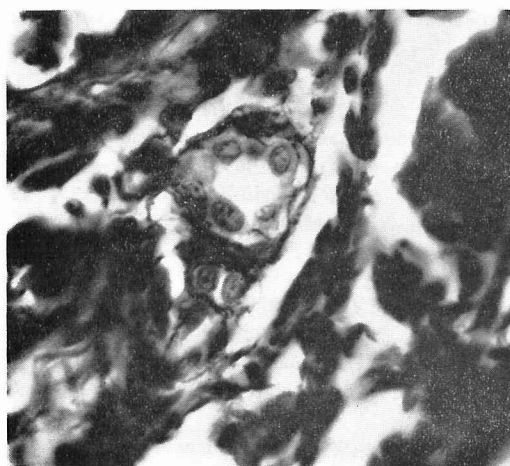


図 3.

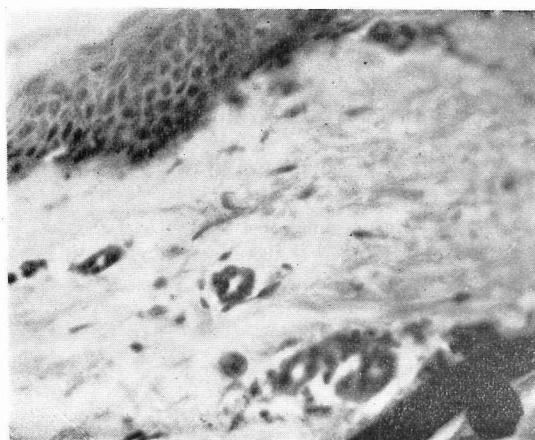


図 4.

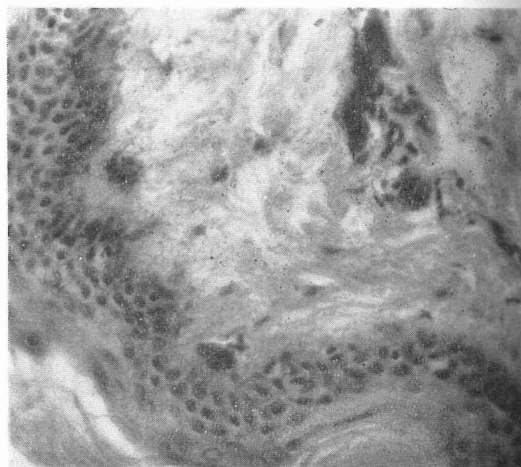


図 5.

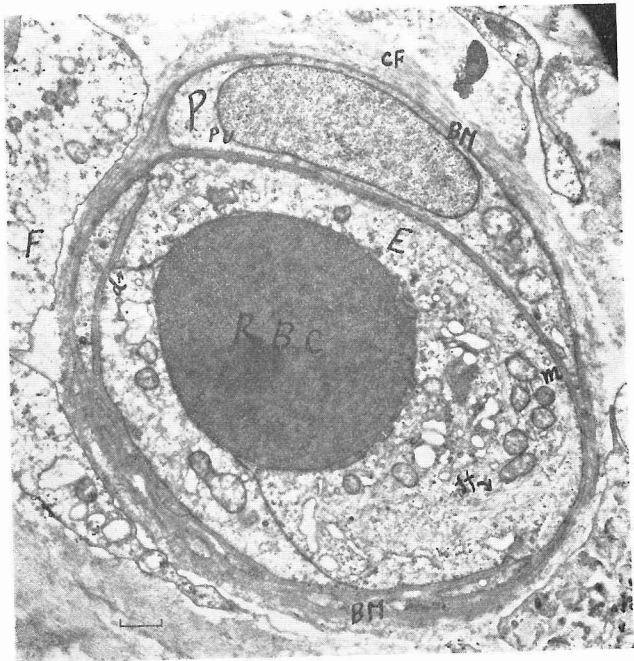


图 6.

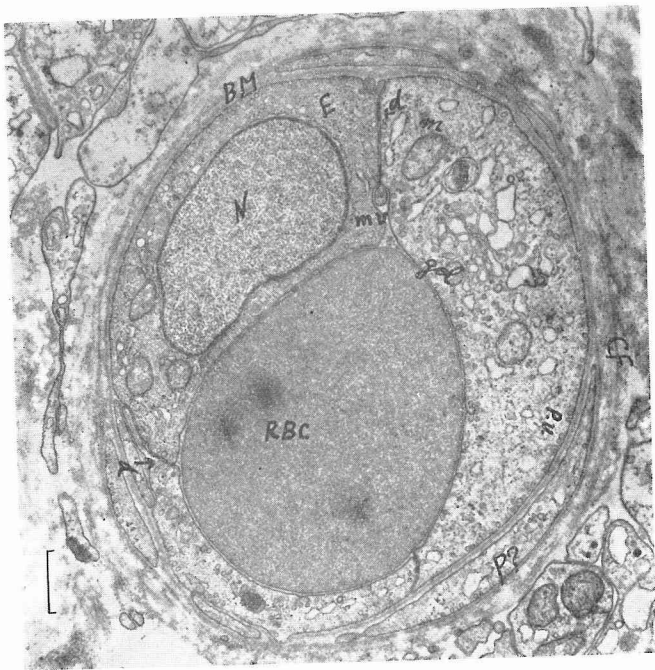


图 7.

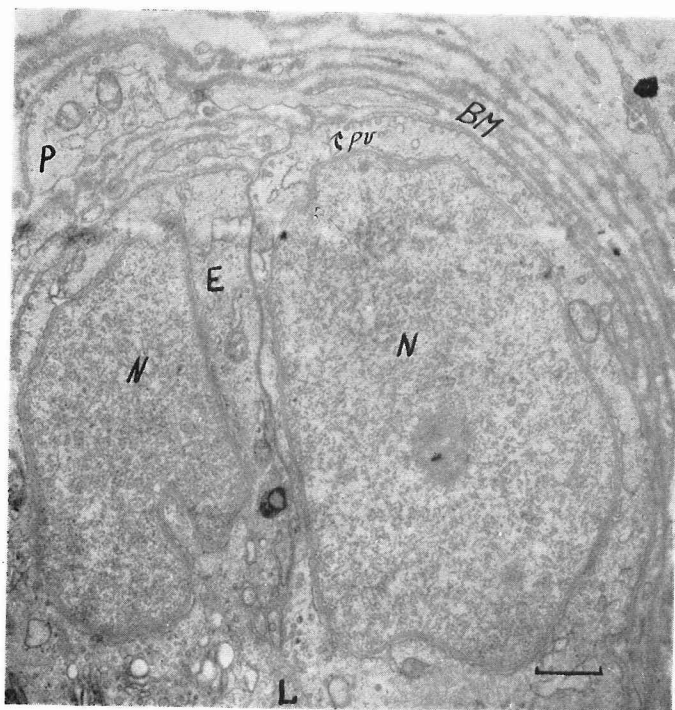


図 8.

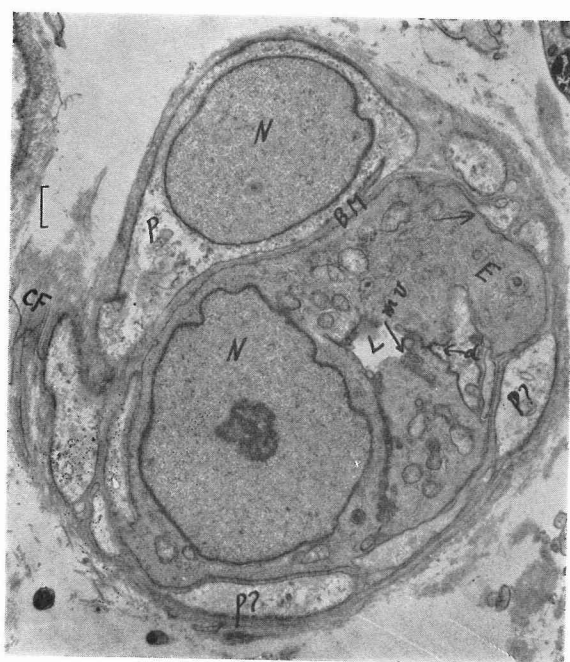


図 9.



图 10.



図 12.



図 11.

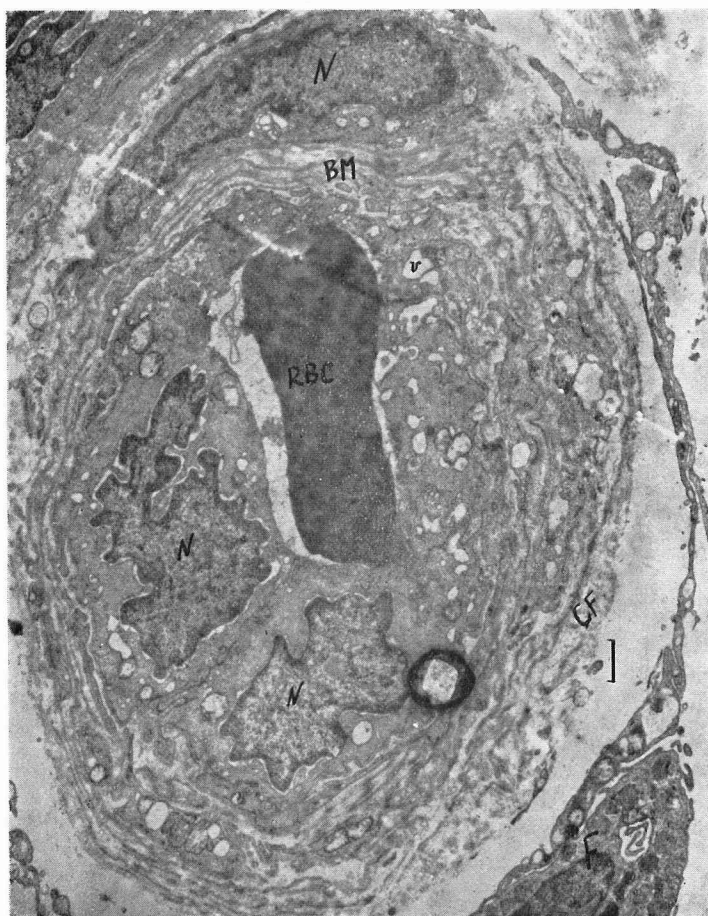


图 13.

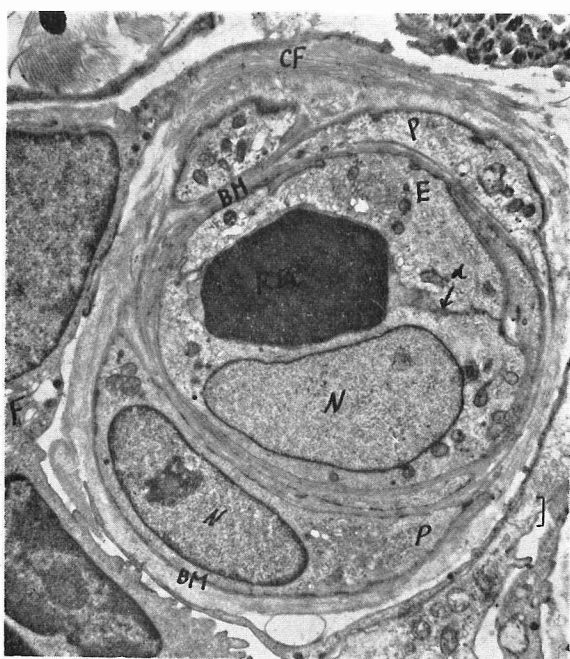


図 14.



図 15.