

## 総説

# 臓器障害は血管から始まる！グリコカリックスが語る病態連鎖

## Organ Injury Originates in the Vasculature: The Endothelial Glycocalyx as a Determinant of Systemic Pathophysiological Cascades

岡田 英志

Hideshi Okada

岐阜大学大学院医学系研究科 救急・災害医学分野

### I. 臓器障害を血管から捉え直す視点

臓器障害は、従来それぞれの臓器に固有の病態として理解されてきた。心不全、急性腎障害、呼吸不全、神経障害といった病態は、臓器特異的な細胞障害や機能低下に焦点が当てられ、診療・研究が進められてきた。一方で、集中治療や救急医療の現場では、感染、外傷、手術侵襲、虚血再灌流といった全身性ストレスのもとで、複数臓器が同時あるいは連鎖的に障害される症例を日常的に経験する。このような臓器横断的な病態を、個々の臓器のみの視点で説明することには限界がある。

近年、こうした全身性臓器障害の共通基盤として「微小循環障害」の重要性が再認識されている<sup>1,2)</sup>。十分な大血管血流が保たれているにもかかわらず、組織レベルでは酸素供給不全や代謝障害が生じる現象は、敗血症をはじめとする重症病態で繰り返し報告されてきた。その背景には、血管内皮機能障害、血管透過性亢進、炎症細胞の異常な接着・遊走など、血管レベルでの破綻が存在する<sup>1,2)</sup>。

血管内皮表面を覆う「血管内皮グリコカリックス」は、こうした微小循環の恒常性を維持するうえで中心的な役割を果たす構造である。グリコカリックスは、プロテオグリカンやグリコサミノグリカンから構成され、血管透過性の制御、ズリ応力の感知、炎症細胞や血小板の接着抑制、抗凝固能の維持など、多彩な生理機能を担っている<sup>2)</sup>。生体においては、いわば血管内皮の最前線に存在する「防御層」として機能している。

しかし、敗血症、外傷、虚血再灌流、過剰輸液、糖尿病や慢性腎臓病といった病態では、このグリコカリックスが早期から障害されることが基礎・臨床研究の双方から明らかになってきた。グリコカリックスの破綻は、血管透過性亢進による浮腫形成や循環血漿量の低下を引き起こすだけでなく、炎症の増悪や血栓形成を介して、結果として臓器障害を増幅させる可能性がある。すなわち、臓器障害は臓

器そのものから始まるのではなく、「血管から始まる病態連鎖」として理解する必要がある。

本総説では、血管内皮グリコカリックスの構造と生理学的役割を概説したうえで、急性および慢性疾患における障害機序、さらに臓器障害との関連について、最新の知見を交えながら整理する。臓器横断的な視点から病態を捉え直すことで、グリコカリックスが今後の病態理解や治療戦略において果たしうる意義について考察したい。

### II. 血管内皮グリコカリックスの構造と生理学的役割

血管内皮グリコカリックスは、血管内皮細胞の血管内腔側表面を覆う糖鎖構造であり、プロテオグリカンのコア蛋白（シンデカン、グリピカンなど）に、ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸といったグリコサミノグリカンが結合することで形成されている<sup>3,4)</sup>。この構造は電子顕微鏡観察により可視化され、毛細血管内腔において血球と血管壁の間に存在する“層”として認識される。

グリコカリックスは単なる被覆構造ではなく、微小循環の恒常性維持に不可欠な多機能構造体である。第一に、血流によるズリ応力を感知し、血管内皮細胞内シグナルへ変換することで血管トーン調節に関与する。第二に、アルブミンをはじめとする血漿蛋白の通過を制御し、血管透過性の調節に寄与する。第三に、白血球や血小板の内皮接着を抑制することで、炎症反応や血栓形成を制御する役割を担う<sup>1,2,5)</sup>。さらに、アンチトロンビンなどの抗凝固因子がグリコカリックス上のヘパラン硫酸と結合することで、血管内皮の抗血栓性が維持されている<sup>5)</sup>。

重要な点として、血管内皮グリコカリックスの構造や厚みは臓器ごとに様々ではない。肺、心臓、腎臓、脳など、臓器特異的な微小循環環境に応じて、その形態や構成糖鎖は異なることが示されている<sup>4,6)</sup>（図1）。例えば、連続型毛細血管が主体の心筋や脳では、比較的厚いグリコカリックス構造が認められる一方、腎糸球体など有窓型内皮を有する部位

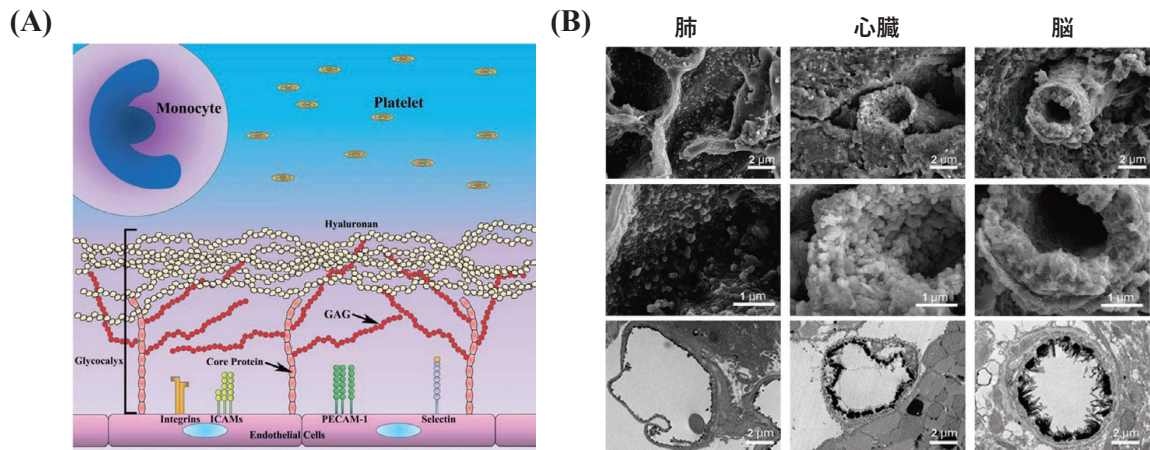


図1 血管内皮グリコカリックスの構造と主な生理学的役割

(A) 血管内皮細胞表面を覆うグリコカリックスは、プロテオグリカンのコア蛋白に結合したグリコサミノグリカンから構成される。血流によるすり応力の感知、血管透過性の制御、炎症細胞・血小板接着の抑制、抗凝固因子との結合などを介して、微小循環の恒常性維持に重要な役割を果たす。(B) 肺、心臓、脳の毛細血管内皮グリコカリックスの走査型電子顕微鏡像。肺<心臓<脳の順で血管内皮グリコカリックスが厚くなっていることが確認できる(参考文献4,6より改変)。

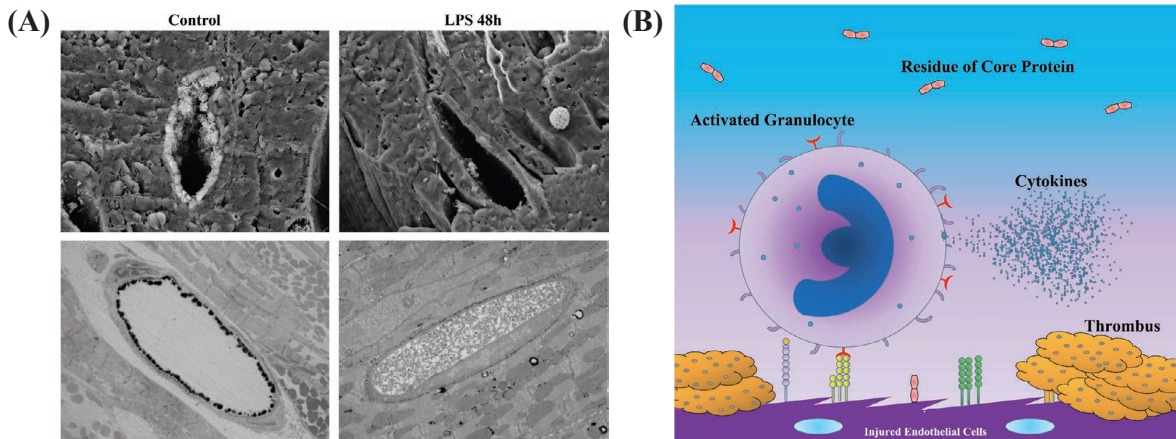


図2 急性炎症における血管内皮グリコカリックス障害と微小循環破綻

(A) マウス心臓の毛細血管内皮グリコカリックスの走査型電子顕微鏡像(上段)と透過型電子顕微鏡像(下段)。左が正常時、右はリポ多糖(LPS)により血管炎を誘発した像。炎症の惹起により血管内皮グリコカリックス構造が破壊されていることが確認できる。(B) 敗血症や外傷などの急性侵襲下では、炎症性サイトカインや活性化白血球的作用により血管内皮グリコカリックスが急速に剥離・分解される。これにより血管透過性が亢進し、血漿成分の血管外漏出、組織浮腫、微小血管内腔の狭小化が生じ、結果として臓器灌流障害が進行する(参考文献4より改変)。

では、構造的特徴に応じたグリコカリックスの配置が存在する<sup>6,7)</sup>。この臓器差は、同一の全身性侵襲下であっても、臓器ごとに障害様式や重症度が異なる一因である可能性がある。

以上のように、血管内皮グリコカリックスは「血管の表面構造」と同時に、血流、炎症、凝固、透過性を統合的に制御する“機能的プラットフォーム”と位置づけることができる。この構造が維持されている状態では、血管と臓器の間には緊密な関係が保たれるが、ひとたびグリコカリックスが障害されると、そのバランスは容易に破綻し、微小循環障害を起点とした臓器障害へと進展する。次章では、このグリコカリックスがどのような病態で障害され、臓器障害と結びつくのかについて詳述する。

### Ⅲ. 急性・慢性病態における血管内皮グリコカリックス障害

血管内皮グリコカリックスは、さまざまな侵襲や基礎疾患により障害されることが知られている。特に敗血症、外傷、虚血再灌流、手術侵襲、重症熱傷などの急性期病態では、炎症性サイトカインや活性化白血球、プロテアーゼ的作用により、グリコカリックスは早期から急速に剥離・分解される<sup>1,2,8)</sup>。この変化は、肉眼的あるいは通常の画像検査では捉えにくいものの、微小循環レベルでは臓器障害に先行して生じる重要な病態変化である。

急性炎症下におけるグリコカリックス障害は、血管透過性亢進を引き起こし、血漿成分やアルブミンの血管外漏出を招く。その結果、血管内有効循環血漿量は低下し、組織

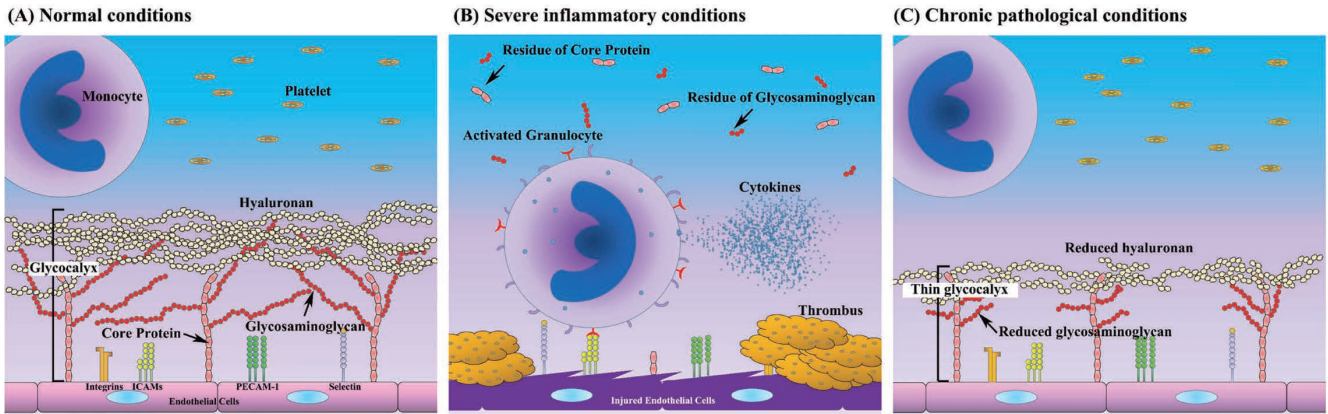


図3 急性期と慢性病態におけるグリコカリックス障害様式の違い

血管内皮グリコカリックスの (A) 正常時 (B) 急性炎症時 (C) 慢性障害時の模式図。急性炎症ではグリコカリックス構成成分の急激な剥離・遊離が生じる一方、糖尿病や慢性腎臓病などの慢性病態では、構造の菲薄化や構成成分合成低下などの質的変化が主体となる。これらの障害様式の違いが、病態ごとの臓器障害パターンとの差異に関与している可能性がある（参考文献4より改変）。

浮腫や微小血管内腔の狭小化を介して組織灌流障害が進行する<sup>3,4,9)</sup> (図2)。敗血症においては、大血管レベルの血流が保たれているにもかかわらず、臓器虚血や代謝異常が生じる背景として、こうしたグリコカリックス破綻を起点とする微小循環障害の関与が指摘されている。

一方、糖尿病、慢性腎臓病、心不全、加齢といった慢性病態においても、血管内皮グリコカリックスは持続的に障害されていることが報告されている<sup>10)</sup>。慢性炎症や高血糖環境では、グリコカリックスの構成成分の合成低下や構造変化が生じる一方で、急性炎症時のような大量の構成成分遊離が必ずしも認められない場合もある<sup>8,10)</sup> (図3)。このことは、慢性病態におけるグリコカリックス障害が、急性期とは異なる「質的変化」を伴う可能性を示唆している。

さらに重要な点として、グリコカリックス障害の様式は臓器や病態によって異なる。肺、心臓、腎臓、脳といった各臓器は、微小血管構造や内皮表現型が異なるため、同一の侵襲下であっても障害の現れ方は一様ではない。例えば、敗血症モデルでは肺毛細血管で顕著な透過性亢進が観察される一方、心筋や腎臓では浮腫形成や血管周囲構造の変化を介して、臓器機能障害が進行することが示されている。

このように、血管内皮グリコカリックスは急性・慢性を問わず、多様な病態における共通の障害標的であり、その破綻は臓器障害の「結果」であると同時に「原因」としても機能しうる。すなわち、基礎疾患や侵襲によってグリコカリックスが障害されると、微小循環障害や炎症の遷延を介して臓器障害が増悪し、さらにその臓器障害が新たな炎症刺激となってグリコカリックス障害を助長するという悪循環が形成される。本章で示した視点は、次章で述べる臓器障害の形態的特徴を理解するうえで重要な基盤となる。

#### IV. 血管障害から臓器障害へ—臓器障害はどのように「形づくられる」のか

臓器障害は、単に臓器細胞が直接的な侵襲を受けることで生じるわけではない。むしろ多くの病態において、血管

と臓器との関係性が破綻する過程を経て、特徴的な障害像が形成される。本章では、血管内皮グリコカリックス障害を起点とした微小循環障害が、どのように臓器障害の「形」を規定するのかについて考察する。

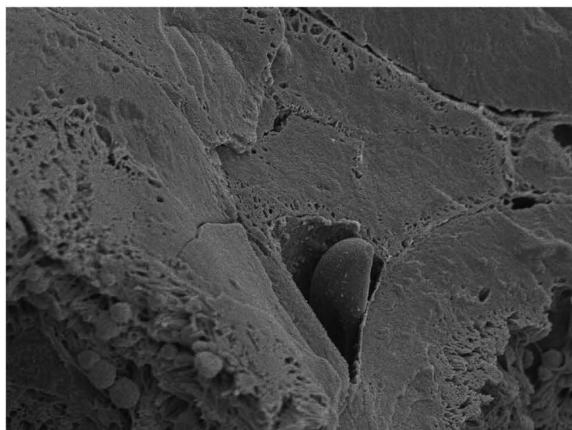
正常な状態では、血管と臓器は極めて密接な関係を保っている。毛細血管は臓器実質に張り巡らされ、血管内皮グリコカリックスを介して、血流、酸素、栄養素、情報が精緻にやり取りされている。この関係は、血管が単なる「通路」ではなく、臓器機能を支える構造体であることを意味している。言い換えれば、臓器は血管のネットワークの上に成り立つ構造物であり、「臓器は血管のかたまりである」と捉えることもできる。

しかし、グリコカリックスが障害されると、この緊密な関係は急速に崩れる。血管透過性の亢進により血管周囲に浮腫が生じ、血管と臓器実質の間に“すきま”が形成される(図4)。この構造的変化は、単なる浮腫にとどまらず、血流の拡散障害、酸素供給効率の低下、炎症性細胞の異常集積を引き起こし、結果として臓器機能障害へと進展する。

この概念は、さまざまな臓器障害モデルで共通して観察される。例えば、敗血症性心筋障害では、心筋血流量が保たれているにもかかわらず、心筋細胞周囲の浮腫や微小血管内腔の狭小化が生じ、心機能低下が進行する<sup>9)</sup>。同様に、急性腎障害では、血管内皮障害に続いて尿細管周囲の構造が破綻し、尿細管壊死や間質線維化が形成される<sup>7)</sup>。さらに、抗がん剤誘発末梢神経障害などの神経系病態においても、血液-神経関門を構成する血管内皮の障害が、神経障害の発症に関与することが示されている<sup>11)</sup>。

興味深い点として、これら異なる臓器の障害像は、微小循環レベルでは驚くほど類似した構造変化を呈する。すなわち、血管内皮障害、グリコカリックス破綻、血管周囲浮腫、実質細胞との距離拡大という一連の変化が、臓器特異的な障害として表出しているに過ぎない可能性がある。この視点に立てば、臓器障害の多様性の背後には、共通した「血管起点の構造破綻」が存在すると考えられる<sup>3,6,7,11)</sup>。

## 正常腎尿細管



## 横紋筋融解症による急性尿細管壊死

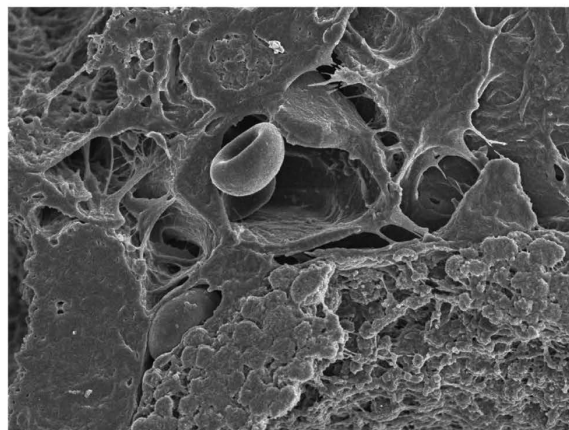


図4 血管内皮グリコカリックス障害による「血管と臓器のすきま」の形成と臓器障害

正常状態では、血管内皮グリコカリックスを介して血管と臓器実質は密接に接している。一方、グリコカリックス障害により血管透過性が亢進すると、血管周囲に浮腫が生じ、血管と臓器の間に構造的な“すきま”が形成される。この変化が、心筋、腎尿細管、神経など多様な臓器に共通した障害形態をもたらす（参考文献7より改変）。

以上より、臓器障害を理解するうえでは、臓器単独の視点から一歩引き、血管と臓器の関係性という構造的観点を取り入れることが重要である。血管内皮グリコカリックスは、この関係性を維持する要であり、その障害は臓器障害の形態と重症度を規定する重要な因子と位置づけられる。

#### V. 臨床応用と今後の展望—グリコカリックスを診て、守るという視点

血管内皮グリコカリックスは、長らく直接的な評価が困難であったが、近年その障害を反映するバイオマーカーとして、構成成分であるシンデカン-1の血中濃度が注目されている。シンデカン-1は、グリコカリックスが障害される際に血中へ遊離され、その濃度は敗血症、外傷、急性腎障害などの重症度や予後と関連することが報告されている<sup>12-14)</sup>。すなわち、グリコカリックス障害の定量化は、臓器障害が顕在化する以前の病態評価や重症度層別化に寄与する可能性がある。

一方で、慢性病態におけるグリコカリックス障害では、必ずしもシンデカン-1の顕著な上昇を伴わない場合がある。このことは、急性炎症における「剥離型障害」と、慢性炎症や代謝異常における「構造変性型障害」という異なる病態様式が存在を示唆しており、バイオマーカー解釈においても病態背景を考慮する必要がある<sup>1,2,10)</sup>。今後は、単一指標に依存するのではなく、臨床情報や他の微小循環指標と組み合わせた総合的評価が重要になると考えられる。

治療的観点からは、グリコカリックスを直接的あるいは間接的に保護する戦略が模索されている。抗炎症療法、抗酸化療法、好中球エラスターゼ阻害、抗凝固・抗血栓療法などは、いずれも血管内皮障害やグリコカリックス破綻を抑制しうる可能性を有する。特に、トロンボモジュリン製剤やアンチトロンビンなど、血管内皮上で作用する薬剤は、微小循環保護という観点から注目されている<sup>7,15)</sup>。ただし、

炎症反応は生体防御に不可欠な側面も併せ持つため、過度な抑制が必ずしも予後改善につながらない点には留意が必要である<sup>12)</sup>。

また、輸液管理や血液浄化療法といった日常診療においても、グリコカリックスの視点は重要である。過剰な体液負荷や急激な除水は、血管内皮障害を助長し、結果として循環不全や臓器障害を引き起こす可能性がある。今後は、「どれだけ血圧を上げるか」「どれだけ除水するか」といった量的指標に加え、「血管内皮をどのように守るか」という質的視点を取り入れた管理が求められる。

以上のように、血管内皮グリコカリックスは、臓器障害の発症・進展を理解するうえで重要な概念であると同時に、診断・治療の新たな標的となりうる構造体である。臓器障害を臓器単独の問題として捉えるのではなく、血管を起点とした全身性病態として再構築することは、集中治療領域のみならず、あらゆる診療科に共通する視点となるであろう。

#### 参考文献

- 1) Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Jacob M, Rehm M, Briegel J, Welsch U, et al. TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. *Basic Res Cardiol* 2009; 104(1): 78-89.
- 2) Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio AR, Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care* 2015; 19(1): 26.
- 3) Okada H, Takemura G, Suzuki K, Oda K, Takada C, Hotta Y, et al. Three-dimensional ultrastructure of capillary endothelial glycocalyx under normal and experimental endotoxemic conditions. *Crit Care* 2017; 21(1): 261.
- 4) Suzuki A, Tomita H, Okada H. Form follows function:

- The endothelial glycocalyx. *Transl Res* 2022; 247: 158-67.
- 5) Rehm M, Bruegger D, Christ F, Conzen P, Thiel M, Jacob M, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation* 2007; 116(17): 1896-906.
  - 6) Ando Y, Okada H, Takemura G, Suzuki K, Takada C, Tomita H, et al. Brain-Specific Ultrastructure of Capillary Endothelial Glycocalyx and Its Possible Contribution for Blood Brain Barrier. *Sci Rep* 2018; 8(1): 17523.
  - 7) Miura T, Okuda T, Suzuki K, Okada H, Tomita H, Takada C, et al. Recombinant antithrombin attenuates acute kidney injury associated with rhabdomyolysis: an in vivo animal study. *Intensive Care Med Exp* 2024; 12(1): 7.
  - 8) Mulivor AW, Lipowsky HH. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286(5): H1672-80.
  - 9) Morisaki H, Bloos F, Keys J, Martin C, Neal A, Sibbald WJ. Compared with crystalloid, colloid therapy slows progression of extrapulmonary tissue injury in septic sheep. *J Appl Physiol* (1985) 1994; 77(3): 1507-18.
  - 10) Sampei S, Okada H, Tomita H, Takada C, Suzuki K, Kinoshita T, et al. Endothelial Glycocalyx Disorders May Be Associated With Extended Inflammation During Endotoxemia in a Diabetic Mouse Model. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 623582.
  - 11) Kuroda T, Suzuki A, Okada H, Shimizu M, Watanabe D, Suzuki K, et al. Endothelial Glycocalyx in the Peripheral Capillaries is Injured Under Oxaliplatin-Induced Neuropathy. *J Pain* 2024; 25(6): 104462.
  - 12) Ostrowski SR, Haase N, Muller RB, Moller MH, Pott FC, Perner A, et al. Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2015; 19(1): 191.
  - 13) Puskarich MA, Cornelius DC, Tharp J, Nandi U, Jones AE. Plasma syndecan-1 levels identify a cohort of patients with severe sepsis at high risk for intubation after large-volume intravenous fluid resuscitation. *J Crit Care* 2016; 36: 125-9.
  - 14) Suzuki K, Okada H, Sumi K, Tomita H, Kobayashi R, Ishihara T, et al. Serum syndecan-1 reflects organ dysfunction in critically ill patients. *Sci Rep* 2021; 11(1): 8864.
  - 15) Suzuki K, Okada H, Takemura G, Takada C, Tomita H, Yano H, et al. Recombinant thrombomodulin protects against LPS-induced acute respiratory distress syndrome via preservation of pulmonary endothelial glycocalyx. *Br J Pharmacol* 2020; 177(17): 4021-33.