

顕性糖尿病性腎症における病理組織学的所見と蛋白尿との関連

岡田知也 松本博 中尾俊之 長岡由女
山田親行 篠朱美 吉野麻紀 日高宏実
韓明基 大谷方子* 清水亨*

Relationship of renal lesions with urinary protein excretion in patients with overt diabetic nephropathy

Tomonari OKADA, Hiroshi MATSUMOTO, Toshiyuki NAKAO, Yume NAGAOKA,
Chikayuki YAMADA, Tamami SHINO, Maki YOSHINO, Hiromi HIDAKA,
Myeong Gi HAN, Masako OOTANI*, and Tohru SHIMIZU*

Division of Nephrology, * Division of Pathology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

We investigated the relationship of renal lesions with the degrees of proteinuria in 57 type 2 diabetic patients with overt proteinuria (urinary protein excretion rate (UP) >0.5 g/day). Creatinine clearance (Ccr) ranged from 25.4 to 131.0 ml/min/1.73 m². Kidney specimens were obtained and the diagnosis of diabetic nephropathy was made in all patients. The degree of each of the following histologic changes were evaluated: diffuse or nodular lesion, the type of nodular change, mesangiolysis, arteriolar hyalinosis and interstitial damage. We divided the patients into the following 4 groups according to Ccr and UP: group A with Ccr >60 and UP >3 g/day (n=10), group B with Ccr >60 and UP <3 g/day (n=10), group C with Ccr <60 and UP >3 g/day (n=23) and group D with Ccr <60 and UP <3 g/day (n=14), and compared the histologic parameters among the 4 groups. Diffuse index in group A was greater than those in group B (p=0.05), while those in groups C and D were not different. Nodular index, percentage of patients with nodular lesion did not differ among the 4 groups, however the percentage of glomeruli with complicated nodules (nodular lesion with mesangiolysis and/or microaneurysm) in group C was greater than those in group D (p<0.05). Hyalinosis index did not differ between group A and B, nor between group C and D, respectively. Interstitial index in group A and B did not differ, however that in group C was greater than in group D (p<0.05). In addition, the rate of Ccr decrease between renal biopsy and after 12 months was significantly greater in group A and C than in group B and D, respectively (both p<0.01).

These results suggest that 1) mesangial expansion was associated with the degree of proteinuria in patients with slight impaired renal function, 2) tubulointerstitial involvement was associated with the degree of proteinuria in patients with advanced impaired renal function, and 3) these structural changes might be associated with decrease in renal function in diabetic nephropathy.

Jpn J Nephrol 1999; 41: 475-485.

Key words: diabetic nephropathy, proteinuria, renal biopsy

緒 言

糖尿病性腎症は、顕性蛋白尿を呈するようになると進行

性に腎機能は低下し、症例および治療方法により異なるが、その低下速度は2~20 ml/min/年とされている¹⁾。糖尿病性腎症の特徴的な病理組織学的所見として、メサンギ

ウム基質の拡大によるびまん性病変、結節性病変、基底膜肥厚、細動脈硝子化などが認められる。現在までにこれらの病理組織学的所見と臨床的な指標との関連についての報告は多くなされており、尿蛋白量と相関する所見として、メサンギウム基質の拡大の程度、糸球体硬化率、細動脈硝子化、間質線維化があげられている^{2~7)}。

しかしこれらの報告の多くは、正常アルブミン尿、または微量アルブミン尿の症例を対象に含めており、顕性蛋白尿の症例のみを対象にして検討された報告は少ない。また、特徴的な糸球体病変である結節性病変を採り上げて、臨床的な指標との関連について検討した報告も極めて少ない^{8,9)}。さらに近年、蛋白尿自体が腎障害に関与すると考えられ、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎疾患とともに、尿蛋白量は腎機能低下の重要な進行予知因子とされているが^{10~13)}、顕性糖尿病性腎症において、尿蛋白量に関連する病理組織学的特徴は十分明らかにされていない。このため顕性蛋白尿の症例を対象として、病理組織学的検討を行った。

対象と方法

対象は尿蛋白量 0.5 g/日以上で、腎生検にて他の腎疾患の合併を否定され糖尿病性腎症と診断された 57 名である（男性 45 名、女性 12 名、平均年齢 56±11 歳、Ccr 25.4~131.0 ml/min/1.73 m²）。4 名を除いた全症例が糖尿病性網膜症を有している。腎生検にて得られた総糸球体数は 20±10 個であり、全症例が 5 個以上の非硬化糸球体を有し、観察した非硬化糸球体数は 14±8 個であった。

各症例における、腎生検標本の個々の非硬化糸球体について、びまん性病変、結節性病変の程度を、各々、以下の 4 段階評価から点数化し、その総和を非硬化糸球体の総数で除することにより、各症例ごとにびまん性病変指数(difuse index : DI)、結節性病変指数(nodular index : NI)を求めた。各々の典型的な組織像を Fig. 1, 2 に示す。

びまん性病変指数 (diffuse index : DI)

D0：びまん性病変なし

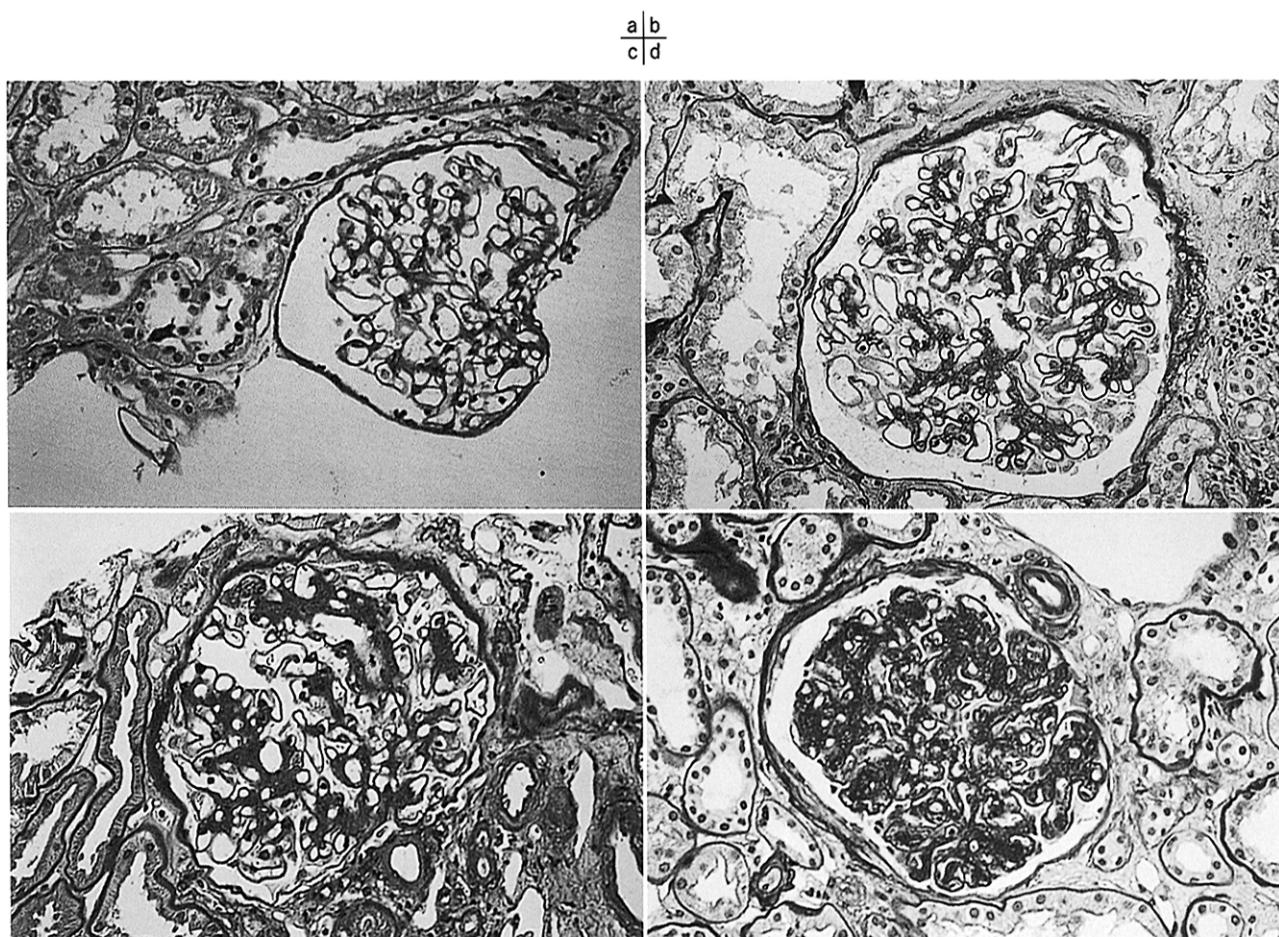


Fig. 1. Grading of the diffuse lesions (PAS stain, ×200)

a : D0, b : D1, c : D2, d : D3

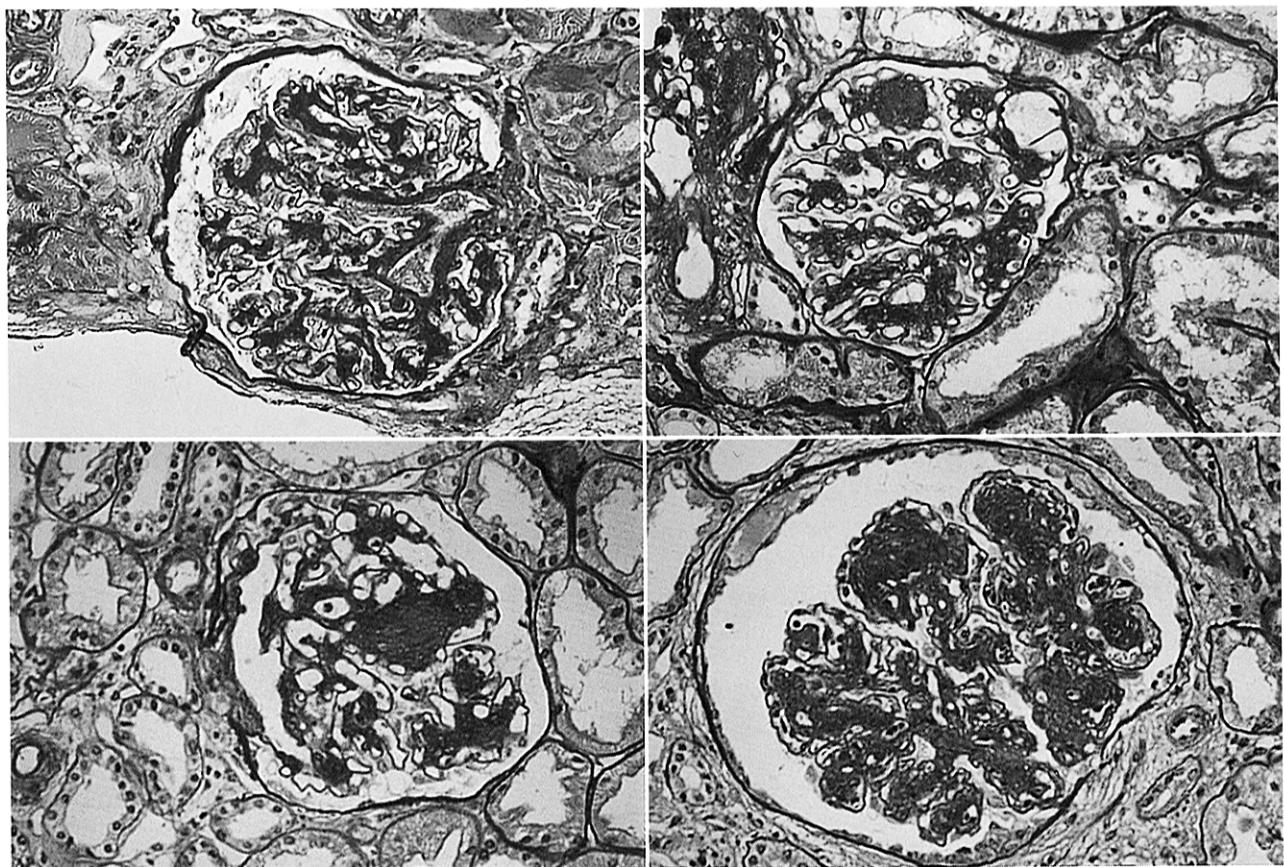


Fig. 2. Grading of the nodular lesions (PAS stain, $\times 200$)
a : N0, b : N1, c : N2, d : N3

a	b
c	d

D1：軽度(メサンギウム領域の 30 %未満)

D2：中等度(メサンギウム領域の 30~70 %)

D3：高度(メサンギキウム領域の 70 %以上)

結節性病変指数(nodular index : NI)

N0：結節性病変なし

N1：小結節(毛細血管叢とメサンギウム領域を伴せた断面のうち 1/16~1/12 の大きさを占める)が 1~2 個

N2：小結節 3 個以上あるいは中結節(上記 1/12~1/6 を占める)の存在

N3：中結節 2 個以上あるいは大結節(上記 1/6 以上を占める)の存在

結節性病変を有する糸球体のびまん性病変の評価は、結節性病変の領域を除いたメサンギウム領域で行った。

次に、結節性病変の性状から、既報に基づいて、結節性病変を以下のように 2 種類に分類し⁹、各症例ごとに 2 種類の結節性病変の数を求めた。

simple nodule；分葉状から卵形をなし、毛細血管係蹄は保たれ、毛細血管瘤(microaneurysm)を伴わないもの。

complicated nodule；結節に層状構造を認め、辺縁にメ

サンギウム融解を伴うものがあり、毛細血管係蹄は不規則で一部に二重化や断裂を伴い、microaneurysm を呈している場合があるもの。

各々の結節性病変を認める典型的な糸球体を Fig. 3 に示す。

メサンギウム融解(mesangiolysis : ML)の有無について各糸球体ごとに評価し、各症例において ML を認める糸球体数を非硬化糸球体の総数で除することにより、ML を認める糸球体の割合(%ML)を求めた。ML を認める典型的な糸球体を Fig. 4 に示す。ML は既報にあるごとく、形成過程によって浮腫状から最終的に complicated nodule を呈するが¹⁴、すべての過程のいずれかを認めれば ML を認めると判断した。

細動脈硝子化(hyalinosis index : Hyal)の程度は、“0：硝子化なし、1：血管壁の 30 %未満の硝子化、2：30 %以上 70 %未満の硝子化、3：70 %以上の硝子化”に分類した。生検標本内に観察しうる 5 本以上の細動脈の硝子化の程度を平均化し、上記の 4 段階評価から点数をつけた。

間質障害(interstitial index : Int)の程度は、“0：障害な

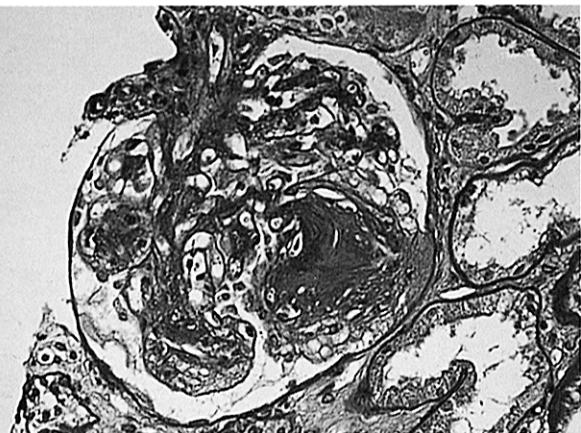
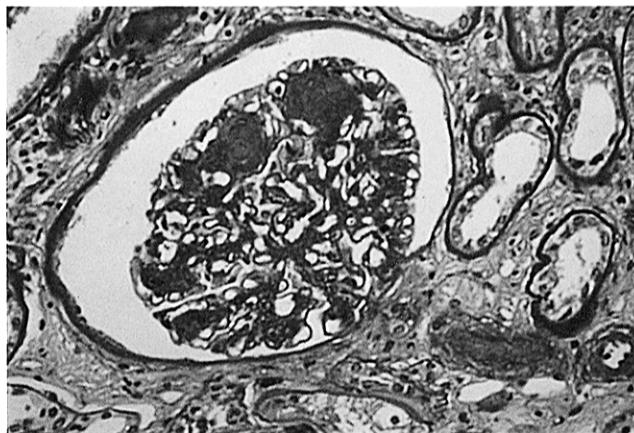


Fig. 3.

a | b

- a. A typical glomerulus with simple nodules at the 10- to 12-o'clock positions. These nodules show acellular oval mesangial expansion and patent peripheral capillary lumens.(PAS stain, $\times 200$)
- b. A typical glomerulus with a complicated nodule at the 3- to 6-o'clock positions. This nodule have fibrillar mesangial matrix, obscured capillary lumens, and surrounded by foamy mesangial area which might show a reconstructive process of mesangiolysis.(PAS stain, $\times 200$)

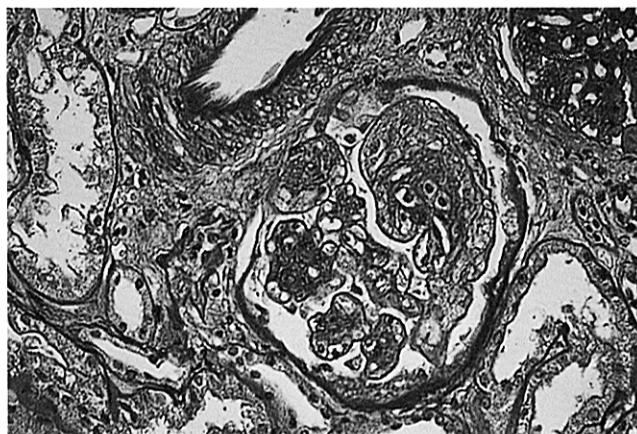


Fig. 4. A typical glomerulus with mesangiolysis at the 0- to 5-o'clock positions

Mesangial matrix was loosened, slight edematous, and capillary lumens were obscure.(PAS stain, $\times 200$)

し、1：皮質の30%未満の障害、2：30%以上70%未満の障害、3：70%以上の障害”に分類した。間質障害とは皮質において尿細管萎縮、線維化、細胞浸潤の所見を認める範囲とした。

腎生検入院中に24時間蓄尿によるクレアチニクリアランス(Ccr)，尿蛋白量を測定し，対象をCcr 60 ml/min/1.73 m²以上で尿蛋白量3 g/日以上のA群10名，3 g/日未満のB群10名，およびCcr 60 ml/min/1.73 m²未満で尿蛋白量3 g/日以上のC群23名，3 g/日未満のD群14名の4群に分けた。各群の腎生検時における臨床所見をTableに示す。上記の組織所見に関する各指標を4群間で

比較した。HyaおよびIntについてはAB群，CD群間で比較した。また，腎生検時および12カ月後のCcr，尿蛋白量の変化をAB群，CD群間で比較した。

統計処理は，4群間の比較は分散分析法(ANOVA)を行い，Fisher's PLSD法による多重比較を行った。また，2群間の比較はMann-Whitney U検定，unpaired-t検定を用いた。そのほかにpaired-t検定， χ^2 検定を用いた。危険率5%以下を有意とした。数値は平均値±標準偏差値として表した。

結 果

1. 糖尿病性腎症

糖尿病性腎症〔各症例における総糸球体数に対する全硬化(global sclerosis)を呈する糸球体数の割合〕はA群18.4±16.3%，B群22.7±21.4%，C群33.3±23.1%，D群36.5±15.5%であり，A群はC，D群に比し有意に低値だった(A vs C; p=0.05, A vs D; 0.03)。AB, CDの各2群間では有意差を認めなかった。

2. びまん性病変

DIはA群2.3±0.4，B群1.9±0.4，C群2.5±0.4，D群2.5±0.4と，4群中B群が最も有意に低値だった(Fig. 5)。AB間ではA群が高値の傾向を認めたが(p=0.05)，CDの2群間では有意差を認めなかった。

3. 結節性病変

NIはA群0.16±0.20，B群0.21±0.28，C群0.28±0.41，

Table. Clinical findings of the patients at renal biopsy

Study groups	Ccr > 60 ml/min/1.73 m ²		Ccr < 60 ml/min/1.73 m ²	
	U-prot > 3 g/day n = 10	U-prot < 3 g/day n = 10	U-prot > 3 g/day n = 23	U-prot < 3 g/day n = 14
			Group A	Group B
Male/Female	6/4	7/3	20/3	12/2
Age	57.0 ± 10.6	55.0 ± 10.5	55.3 ± 11.4	59.3 ± 11.0
Duration of diabetes(year)	17.8 ± 7.5	15.9 ± 11.8	14.6 ± 5.1	15.4 ± 7.8
Ccr (ml/min/1.73 m ²)	83.3 ± 11.3 ^{ab}	93.2 ± 18.6 ^{cd}	44.1 ± 9.4 ^{ac}	45.9 ± 6.9 ^{bd}
U-prot(g/day)	4.9 ± 1.9 ^{ef}	1.4 ± 0.7 ^{eg}	5.9 ± 2.1 ^{gh}	1.6 ± 0.5 ^{fh}
Serum albumin(g/dl)	3.0 ± 0.5 ^{ij}	4.1 ± 0.4 ^{ik}	3.1 ± 0.6 ^{kl}	3.8 ± 0.5 ^{jl}
Serum total cholesterol(mg/dl)	234 ± 51	244 ± 60	256 ± 60	232 ± 65
Hemoglobin A1c(%)	7.1 ± 1.8	7.4 ± 1.3	7.7 ± 2.0	8.6 ± 2.4
Systolic blood pressure(mmHg)	151 ± 13	142 ± 19	142 ± 14	141 ± 13
Diastolic blood pressure(mmHg)	83 ± 8 ^m	81 ± 7 ⁿ	78 ± 8 ^o	72 ± 12 ^{mo}
Antihypertensive therapy (ACEI/CCB/F/ $\alpha\beta$ /N)	6/4/3/1/2	1/3/2/0/6	8/12/7/5/5	3/6/5/2/4

Ccr : creatinine clearance U-prot : urinary protein excretion

ACEI/CCB/F/ $\alpha\beta$ /N : angiotensin converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker/furosemide/ α or β adrenergic blocker/no drug

a-l : p < 0.0001, m : p < 0.01, n, o : p < 0.05 (ANOVA, Fisher's PLSD), Values are mean ± SD.

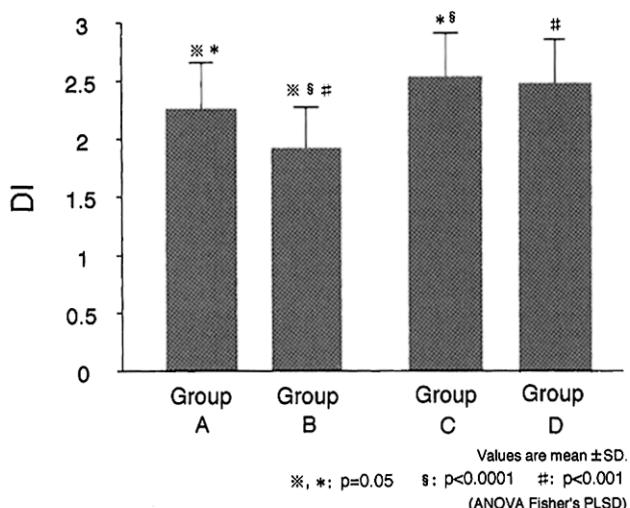


Fig. 5. Diffuse Index (DI)

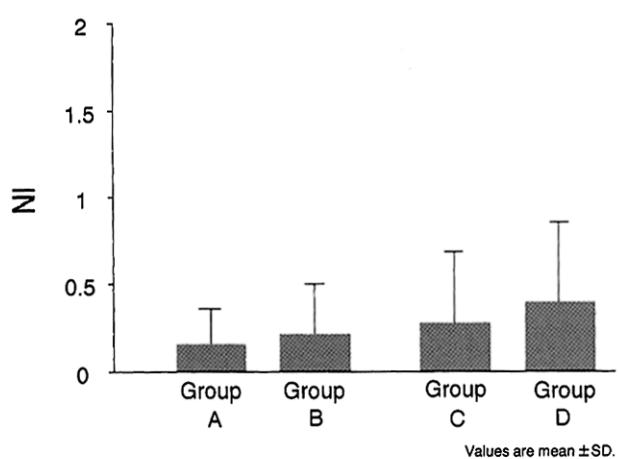


Fig. 6. Nodular Index (NI)

D群 0.40 ± 0.46 と、AB群に比しCD群は高値の傾向にあるが、4群間で有意差を認めなかった(Fig. 6)。非硬化糸球体のうち結節性病変を認める糸球体の割合も、A群 12.6 ± 17.0 % (0~50 %), B群 10.8 ± 14.8 % (0~42.9 %), C群 17.9 ± 21.1 % (0~77.8 %), D群 19.2 ± 22.0 % (0~55.6 %) と、4群間で有意差を認めなかった。

また、4群別に症例を、結節性病変を認める症例と認めない症例に分け、認める症例ではさらに simple nodule のみを認める症例、complicated nodule のみを認める症例、

simple nodule と complicated nodule をともに認める症例に分けて、症例数の割合を検討した(Fig. 7)。結節性病変を認めない症例の割合はA群 50 %, B群 40 %, C群 34.8 %, D群 42.8 %と、4群間で有意差を認めなかった。complicated nodule を認める症例の割合はA群 30 %, B群 30 %, C群 47.8 %, D群 28.6 %と、C群は他群に比し高値ではあるが、4群間で有意差を認めなかった。

非硬化糸球体のうち complicated nodule を認める糸球体の割合で比較すると、A群 7.1 ± 11.7 % (0~21.4 %), B群

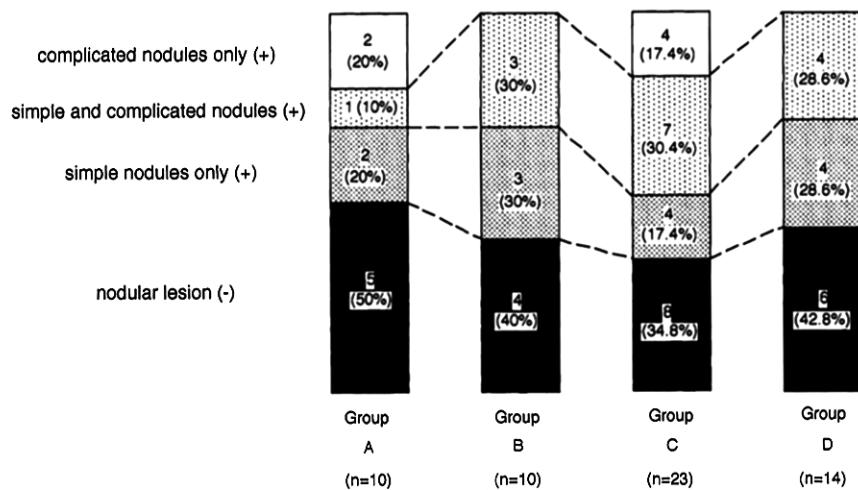


Fig. 7. Proportion of the patients according to the character of nodular lesion

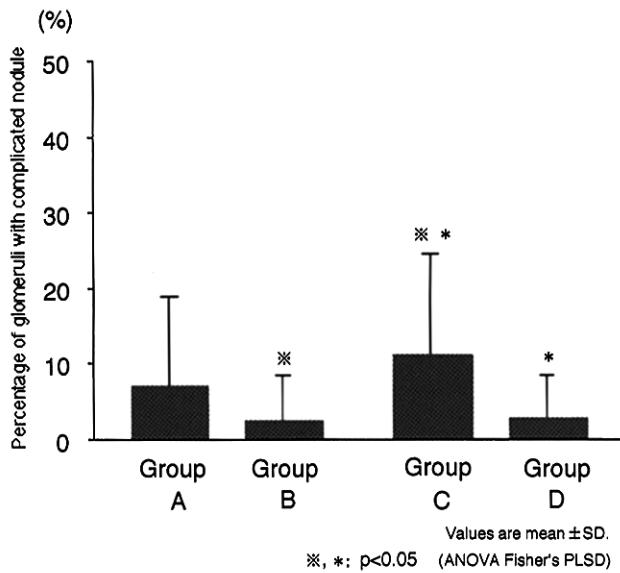


Fig. 8. Percentage of glomeruli with complicated nodule

$2.5 \pm 5.9\%$ ($0 \sim 19.2\%$), C群 $11.1 \pm 13.5\%$ ($0 \sim 36.7\%$), D群 $2.8 \pm 5.7\%$ ($0 \sim 20.0\%$) であり, C群はD群およびB群に比し有意に complicated nodule を認める糸球体の割合は高かった (C vs B; $p < 0.05$, C vs D; $p < 0.05$) (Fig. 8)。

4. メサンギウム融解

メサンギウム融解を認める症例の割合は A群 60%, B群 50%, C群 69.5%, D群 42.8% と 4群間で有意差を認めなかった。%ML は A群 $24.3 \pm 29.7\%$ ($0 \sim 57\%$), B群 $7.6 \pm 12.7\%$ ($0 \sim 17\%$), C群 $21.8 \pm 23.8\%$ ($0 \sim 86\%$), D群 $9.8 \pm 16.2\%$ ($0 \sim 41\%$) と, AB の 2群間では A群, CD の 2群間では C群が高値ではあるが, 4群間で有意差を認めなかった。

5. 細動脈硝子化

Hya は AB および CD の各 2群間で比較したが, 両者

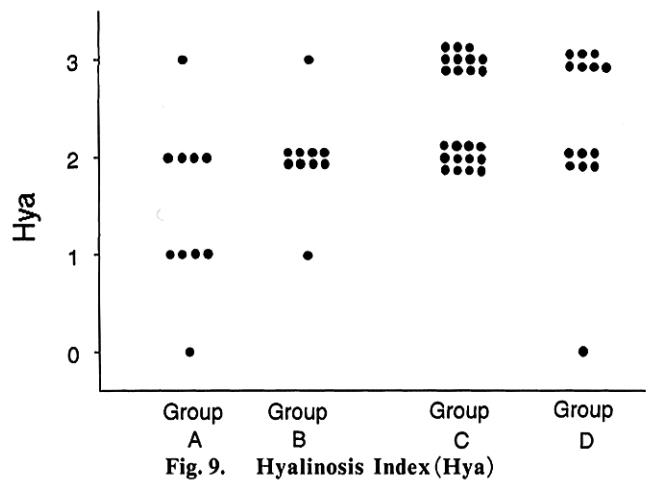


Fig. 9. Hyalination Index (Hya)

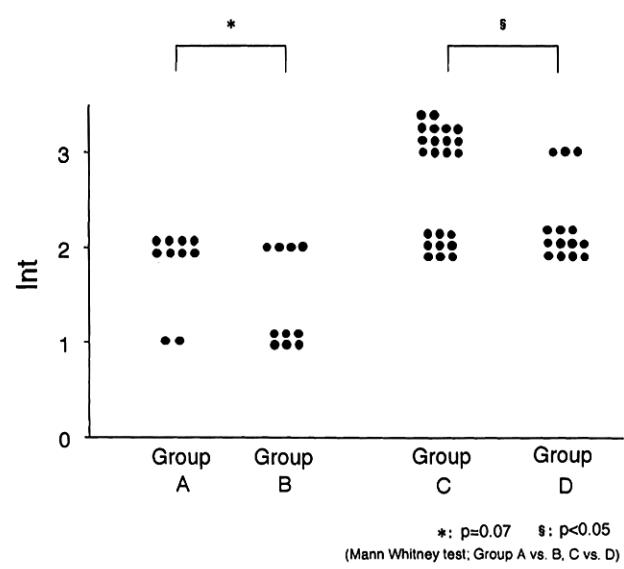


Fig. 10. Interstitial Index (Int)

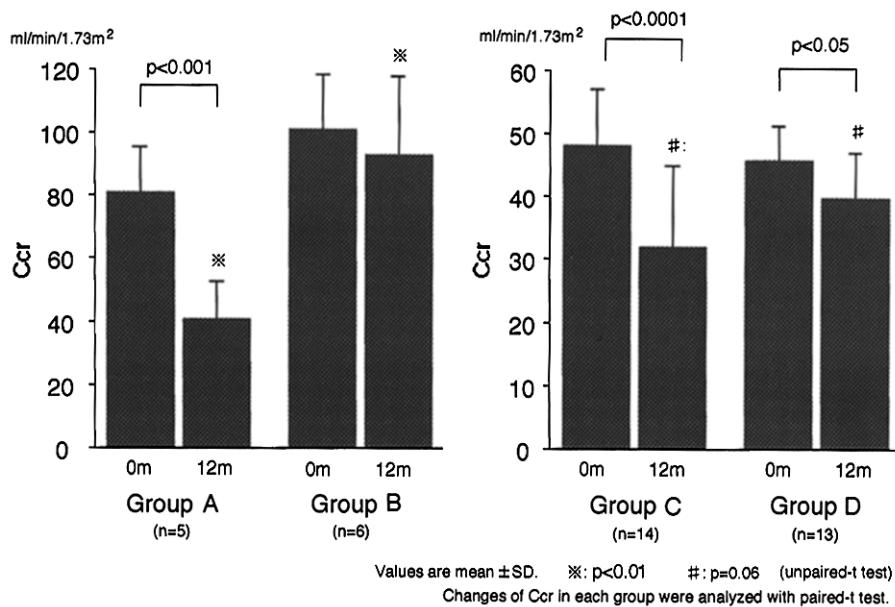


Fig. 11. Changes of creatinine clearance(Ccr) during the period between at renal biopsy and after 12 months

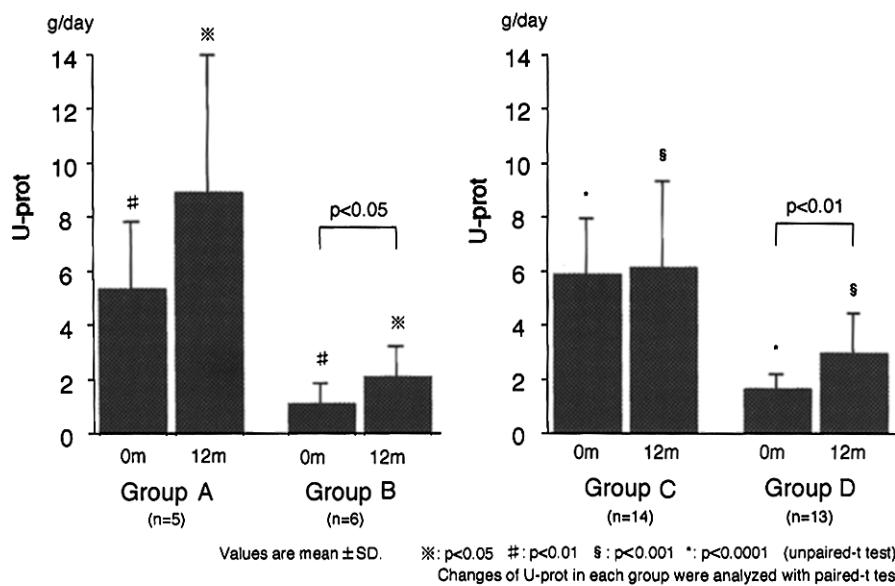


Fig. 12. Changes of urinary protein excretion (U-protein) during the period between at renal biopsy and after 12 months

ともに有意差を認めなかった(Fig. 9)。

6. 間質障害

Int は、AB, CD の各 2 群間の比較において、AB の 2 群間では有意差を認めなかつたが、CD の 2 群間では C 群に有意に高い傾向を認めた(A vs B ; p=0.07, C vs D ; p<0.05) (Fig. 10)。

7. 12 カ月間の腎機能、尿蛋白量の変化

腎生検時より 12 カ月以上追跡可能で、外来にて 24 時間

蓄尿による Ccr、尿蛋白量の評価が可能であった 38 名について、腎生検時および 12 カ月後の Ccr、尿蛋白量の変化を Fig. 11, 12 に示す。全例が食塩制限(7 g/日)、カロリー制限(26~32 kcal/kg/日)を指導された。蛋白制限(0.6~0.8 kcal/kg/日)は A 群 2 名、C 群 8 名、D 群 5 名が指導された。また、ACE 阻害薬、カルシウム拮抗薬服用者の数は 4 群間に著しい差を認めなかつた。外来受診は約 2 カ月ごとであり、12 カ月間に 4~9 回受診した。この間の

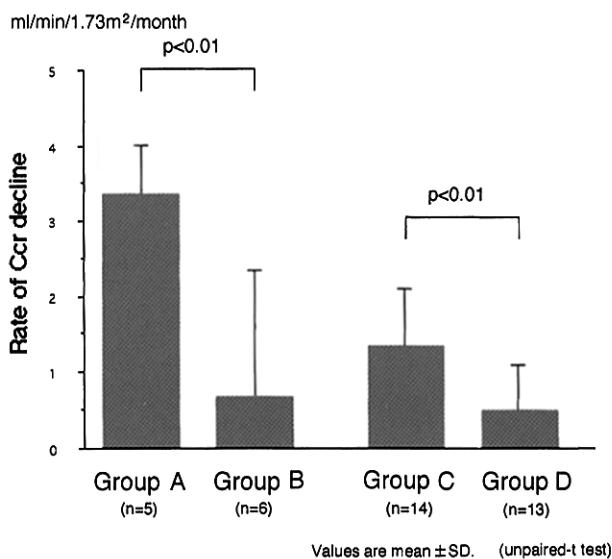


Fig. 13. Decline rate of creatinine clearance (Ccr) after renal biopsy

受診時平均血圧、ヘモグロビン Alc は、AB、CD の各 2 群間に有意差を認めなかった。また、24 時間蓄尿による 1 日ナトリウム排泄量にも有意差を認めなかった。蛋白異化率は AB 群間において有意に B 群が高かったが ($p < 0.01$)、CD 群間には有意差を認めなかった。

腎生検時において AB、CD の各 2 群間の Ccr には有意差を認めないが (A : 81.1 ± 14.4 , B : 100.8 ± 17.6 , C : 48.1 ± 9.0 , D : 46.8 ± 6.5 ml/min/1.73 m²), 12 カ月後には B 群を除き有意に Ccr は低下し、AB 群間では A 群は B 群に比し有意に Ccr は低く (A : 40.7 ± 11.9 , B : 92.7 ± 25.4 ml/min/1.73 m², $p < 0.01$), CD 群間では有意差を認めないが、C 群は D 群に比し低い傾向を認めた (C : 32.1 ± 12.9 , D : 39.9 ± 7.0 ml/min/1.73 m², $p = 0.06$)。

尿蛋白量は腎生検時、A 群 5.4 ± 2.5 , B 群 1.2 ± 0.7 , C 群 5.9 ± 2.1 , D 群 1.7 ± 0.6 g/日であり (A vs B ; $p < 0.01$, C vs D ; $p < 0.0001$), 12 カ月後においても A 群 8.9 ± 5.1 , B 群 2.1 ± 1.1 , C 群 6.1 ± 3.2 , D 群 3.0 ± 1.5 g/日と、A, C 群は B, D 群に比し、各々有意に尿蛋白量が多い傾向を認めた (A vs B ; $p < 0.05$, C vs D ; $p < 0.001$)。

12 カ月間の Ccr の低下速度は、AB 群間において A 群 3.36 ± 0.65 , B 群 0.68 ± 1.67 ml/min/1.73 m²/月, CD 群間において C 群 1.34 ± 0.76 , D 群 0.49 ± 0.61 ml/min/1.73 m²/月であり、A, C 群は B, D 群に比し各々有意に Ccr の低下速度が速い傾向を認めた (A vs B, C vs D ; $p < 0.01$) (Fig. 13)。

考 察

顕性糖尿病性腎症は、腎機能が正常の病期から、著明に低下した腎不全の病期に至る幅広い腎機能の段階がある。顕性腎症における病理組織学的所見と蛋白尿との関連を調べるためにには、腎機能がほぼ同等の症例を対象にすべきである。しかし、本検討の対象症例の Ccr は $25.4 \sim 131.0$ ml/min/1.73 m² と非常に幅広いため、症例を腎機能別に Ccr 60 ml/min/1.73 m² 以上、未満(厚生省糖尿病調査研究班による病期分類における顕性腎症前期、後期)に分けて検討した。また尿蛋白量による群分けは、Ccr 60 ml/min/1.73 m² 以上の 20 名の尿蛋白量が 3.1 ± 2.3 g/日であるために、3 g/日以上、未満で分け、Ccr 60 ml/min/1.73 m² 未満の症例も同様に分けることにした。

メサンギウム基質の拡大は、すでに正常アルブミン尿および微量アルブミン尿を呈する症例に認められ、特に微量アルブミン尿を呈する場合は、Gellman 分類⁸⁾の 2, 3 期に相当する高度のびまん性病変の進行が認められている⁹⁾。このため顕性蛋白尿を呈する症例では、より高度なびまん性病変を認めることが予想される。過去のわれわれの検討では、DI と Ccr、尿蛋白量にはそれぞれ有意な負、正相関を認めた。しかし、Ccr 60 ml/min/1.73 m² 以下の症例だけを対象にするとその相関性は認められなかった¹⁰⁾。本検討においても、Ccr 60 ml/min/1.73 m² 未満の症例 (CD 群) は 60 ml/min/1.73 m² 以上の症例 (AB 群) に比し、びまん性病変はより進行する傾向を認めたが、病変の程度は極めて高度であり、尿蛋白量の多少には関連しないものと考えられる。一方、 60 ml/min/1.73 m² 以上の症例においては、尿蛋白量の多い症例 (A 群) は少ない症例 (B 群) よりもびまん性病変は高度である傾向を認めており、腎機能低下がまだ軽度の場合は、びまん性病変の進行度と尿蛋白量には関連性があると考えられる。しかし、本検討における A, B 群の Ccr の平均値はそれぞれ $83, 93$ ml/min/1.73 m² であり、両者に有意差はないものの B 群のほうが腎機能は良い傾向にあり、このため B 群の DI が A 群よりも低値である可能性は否定できない。

結節性病変は正常アルブミン尿、および微量アルブミン尿を呈する症例にもすでに認められている^{5,16,17)}。結節性病変の程度を表す場合に、量的な進行度であるその頻度や大きさと、質的な性状の両者について評価する必要があると考えられる。頻度、大きさを表す指標として、病変を認める症例の割合や糸球体の割合、NI は、いずれも尿蛋白量の多少によって明らかな差は認めなかつた。すなわち、

結節性病変の有無や、その頻度、大きさと尿蛋白量とは関連性がないと考えられた。本検討では腎機能別に NI をみると、対象を Ccr 60 ml/min/1.73 m² 以上、未満で群分けした両者間では、後者が高い傾向を認めるものの有意差は認めなかった。Gellman らは結節性病変の程度と腎機能との関連は認めないと述べている⁸⁾。しかし、過去のわれわれの検討では、NI と Ccr には有意な負相関を認め¹⁵⁾、Ccr 別に群分けして NI を比較すると、40 ml/min/1.73 m² 未満の症例において有意に高値となっており¹⁸⁾、腎機能がまだ高度に低下していない段階では結節性病変の頻度、大きさは症例により様々であるが、高度に低下した段階においては高頻度に認めるものと考えられる。

結節性病変の質的な性状については、形態的にも、成因も異なる 2 種類の結節性病変があると想定されている¹⁹⁾。第一にびまん性病変が進行し結節状になったと考えられるものと、第二にメサンギウム融解の修復過程として形成されたと考えられるものである。前者は分葉状から卵形をなし、毛細血管係蹄は保たれているが、後者は層状構造を認め、辺縁にメサンギウム融解を伴うものがあり、毛細血管係蹄は不明瞭でしばしば microaneurysm を呈している。Stout らは形態的に結節性病変を simple nodule, complicated nodule に分類しており⁹⁾、それぞれ先に述べた前者、後者に対応すると考えられる。われわれも結節性病変を simple nodule, complicated nodule に分類し、その頻度を検討した。その結果、4 群間で complicated nodule を認める症例の割合に差を認めなかった。しかし complicated nodule を認める糸球体の割合では、尿蛋白量の多い群において少ない群に比しその割合が高い傾向を認めた。木田、高澤らは結節性病変をメサンギウム融解の有無や毛細血管係蹄の性状から非活動性病変、活動性病変と分類し、活動性結節性病変を認める症例は有意に尿蛋白量が多く、結節性病変の性状と蛋白尿との関連性を報告している^{20,21)}。彼らの分類もそれぞれ、Stout らや、本検討における先に述べた分類に対応しうると考えられる。しかし本検討では、尿蛋白量別の比較において、そもそも結節性病変を認めない症例の割合に差を認めておらず、結節性病変を認めない症例においても大量蛋白尿を呈しうることから、complicated nodule という結節性病変の質的な性状の違いが一部の症例の大量蛋白尿に関連している可能性はあっても、大量蛋白尿にはそれ以外の要因があると考えられる。なお、結節性病変は血管支配領域に関連して集簇する傾向があるという指摘があり²²⁾、特に血行動態異常がその形成に関与すると想定される complicated nodule の頻度を論じ

る場合、通常の生検標本から結論を出すことは困難である可能性がある。

メサンギウム融解も糖尿病性腎症に認められる特徴的な病変の一つである^{9,14,19)}。メサンギウム融解の頻度とびまん性病変、結節性病変、細動脈硬化の進行度との関連性は報告されているが^{9,14)}、蛋白尿との関連は報告されていない。同報告では、Gellman 分類の 0, I 期に相当するびまん性病変の進行が軽度である症例においてメサンギウム融解をほとんど認めていないが、2 期以降頻度は増加し、顕性蛋白尿を呈する症例ではびまん性病変の進行とともに頻度が増えると考えられる。本検討では尿蛋白量別の比較において、メサンギウム融解を認める症例の割合に差を認めなかったが、メサンギウム融解を認める糸球体の割合では、尿蛋白量の多い群において少ない群に比しその割合が有意ではないが高い傾向にあった。これは先に述べた complicated nodule の結果と同様の傾向である。そもそもメサンギウム融解を伴っている結節性病変を complicated nodule と定義しており、メサンギウム融解も complicated nodule も同じ糸球体に認める場合がありうるため、同様の傾向になってしま矛盾しないと考えられる。メサンギウム融解についても、これを認めない症例においても大量蛋白尿を呈しうることから、これの有無のみによって尿蛋白量との関連性を論じることはできない。メサンギウム融解を高頻度に認める症例が尿蛋白量の多い症例のなかにあり、症例によって大量蛋白尿との関連性が考えられる。

細動脈の硝子様物質の沈着による壁肥厚も糖尿病性腎症に特徴的な所見の一つである。細動脈硝子化は腎機能が低下するほど進行し、両者の関連が報告されている^{3,23)}。これには、細動脈の狭細化ないしは閉塞が虚血をもたらすことにより腎組織の傷害が進行するものと推測される。正常アルブミン尿、および微量アルブミン尿を呈する症例を含めた検討において、細動脈硝子化と尿蛋白量との相関が認められているが³⁾、本検討では両者の有意な相関は認められなかった。腎機能低下例では細動脈硝子化は高度に進行し、光学顕微鏡による半定量的評価では明らかな差を検出できない可能性が考えられる。

尿細管萎縮や間質線維化として認められる間質病変は、糖尿病性腎症に限らず非糖尿病性腎疾患においても腎機能低下と関連し、重要な病理組織学的な進行予知因子の一つである^{24~26)}。半定量的評価による本検討においても、腎機能がさらに低下している CD 群は、AB 群に比し、間質病変が進行している傾向を認めた。これをさらに尿蛋白量との関連でみた場合、AB 群間では有意差を認めないもの

の、CD群間では尿蛋白量の多いC群にさらに間質病変が進行している傾向を認めた。糖尿病性腎症に限らず原発性糸球体疾患においても尿蛋白量の多い症例は、間質において細胞外基質が増生され線維化に寄与するさまざまな因子、すなわち炎症細胞浸潤、fibrogenic cytokineの表出、線維芽細胞の形質転換などが観察されている^{24~26,27)}。近年、蛋白尿自体が腎障害の進行に関与すると考えられるようになり、糸球体を通過した蛋白が尿細管において過剰に再吸収されることが炎症を引き起こす原因となり、間質へ炎症が波及し線維化に寄与すると考えられている。間質病変の形成機序にはこのほかに虚血の関与も考えられる^{23,24)}。本検討では顕性腎症後期において尿蛋白量の多い症例に間質病変が進行している傾向を認めた。腎生検以前の腎症の罹病期間や、尿蛋白量の推移は観察できていないが、C群が他の3群に比し長期に大量蛋白尿が持続し、その結果、間質病変がより進行している可能性が考えられる。

本検討では、腎機能がそれほど低下していない場合には糸球体のびまん性病変が、腎機能が低下し腎不全期に至る場合には間質病変が尿蛋白量と関連している可能性が考えられた。尿蛋白量は腎機能低下の重要な進行予知因子とされている^{10~13)}。本検討においても、 $\text{Cr } 60 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ 以上、未満の症例群とともに、尿蛋白量が多い症例群(AC群)は尿蛋白量の少ない症例群(BD群)に比し腎機能低下速度が速かった。追跡腎生検によるFiorettoら、Taftらの検討では、早期腎症や顕性腎症早期ではメサンギウム基質の拡大が尿蛋白量増加と関連性を認め²⁸⁾、顕性腎症が進行し腎機能が低下するようになると、糸球体病変よりも間質障害が腎機能低下と関連すると述べられている²⁹⁾。本検討の結果も、これらの報告と同様な傾向を示唆するものといえる。

一方、糸球体の結節性病変については、その頻度、大きさ、性状いずれも尿蛋白量と明確な関連性を持たなかつた。すでにGellmanらも、結節性病変について診断的価値を認めているが、機能との関連は少ないと述べており³⁰⁾、本検討の結果からも同様の結論が導かれたといえる。本検討では性状についても検討した結果、尿蛋白量の多い症例の一部にcomplicated noduleを高頻度に認め、結節性病変の性状と尿蛋白量との関連性を示唆する結果となつたが、これに関してはさらに検討を要する。また、結節性病変の有無と腎機能低下速度との関連も検討されているが、結論は一致せず^{6,17)}、結節性病変に関する臨床的な意義を見出すことは困難であると考えられる。

糖尿病性腎症における尿蛋白量に影響を及ぼす因子とし

て、そのほかに全身血圧、塩分摂取量、降圧薬の種類などが考えられる^{12,30)}。本検討では、腎生検がなされた入院中の食事内容については各群間で差はないと考えられる。全身血圧については、AB群において有意差は認めないが、A群はB群に比し収縮期血圧がやや高く、CD群においてC群はD群に比し拡張期血圧が有意に高かった。このため腎症に加えて個々の症例において、全身血圧が尿蛋白量に影響を及ぼしている可能性は否定できない。尿蛋白量に影響を及ぼす因子として臨床的に検索しえないものとして、全身血圧に反映されない糸球体内高血圧を考えられる³⁰⁾。糖尿病性腎症では病理組織学的に細動脈硬化という所見を呈し、血行動態のうえで autoregulation が障害されることにより、糸球体内高血圧を起こしやすい病態にあると考えられ、このことが糸球体病変を形成していると考えられる³¹⁾。しかし、形成された糸球体病変が同程度にもかかわらず症例によって尿蛋白量に差を生じるのは、血行動態異常の程度に個人差があり、全身血圧によらず糸球体内高血圧が亢進する状態になり、尿蛋白量に影響する場合があるのでないかと推測する。

以上、顕性蛋白尿を有し、幅広い腎機能を持つ糖尿病性腎症症例において、尿蛋白量に関連する病理組織学的特徴について検討した。その結果、尿蛋白量 3 g/日以上の症例群は 3 g/日未満の症例群に比し、 $\text{Cr } 60 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ 以上ではびまん性病変が、 $60 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ 未満では間質病変が進行している傾向を認めた。ともに尿蛋白量 3 g/日以上の症例群は 3 g/日未満の症例群に比し、腎機能低下速度が速い傾向を認めた。このため顕性腎症前期ではびまん性病変が、後期では間質病変が腎機能低下に関連し、腎機能予後を予測しうる可能性が考えられた。今後、症例を増やして大量蛋白尿に関連する病理組織学的特徴をさらに明らかにするとともに、血行動態の観点からも大量蛋白尿の成因を検討する必要がある。

文 献

- American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl 1): s50-3.
- Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DER, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984; 74: 1143-55.
- Harris RD, Steffes MW, Bilous RW, Sutherland DER, Mauer SM. Global glomerular sclerosis and glomerular arteriolar hyalinosis in insulin dependent diabetes. *Kidney Int* 1991; 40: 107-14.
- Lane PH, Steffes MW, Fioretto P, Mauer SM. Renal interstitial expansion in insulin-dependent diabetes mellitus.

- Kidney Int 1993 ; 43 : 661-7.
5. Kanauchi M, Ishihara K, Nishioka H, Nishiura K, Dohi K. Glomerular lesions in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. Intern Med 1993 ; 32 : 753-7.
 6. Suzuki Y, Ueno M, Hayashi H, Nishi S, Satou H, Karasawa R, Inn H, Suzuki S, Maruyama Y, Arakawa M. A light microscopic study of glomerulosclerosis in Japanese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus : the relationship between clinical and histological features. Clin Nephrol 1994 ; 42 : 155-62.
 7. Ueno M, Kawashima S, Nishi S, Shimada H, Karasawa R, Suzuki Y, Maruyama Y, Arakawa M. Tubulointerstitial lesions in non-insulin dependent diabetes mellitus. Kidney Int 1997 ; 52(Suppl 63) : s191-4.
 8. Gellman DD, Pirani CL, Soothill JF, Muehrcke RC, Kark RM. Diabetic nephropathy : A clinical and pathologic study based on renal biopsies. Medicine 1959 ; 38 : 321-67.
 9. Stout LC, Kumar S, Whorton EB. Focal mesangiolysis and the pathogenesis of the Kimmelstiel-Wilson nodule. Hum Pathol 1993 ; 24 : 77-89.
 10. Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M, Ishii A, Takeda M, Babazono T, Ujihara U, Takahashi C, Omori Y. Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients. Diabetologia 1997 ; 40 : 405-11.
 11. Ruggenenti P, Gambara V, Perna A, Bertani T, Remuzzi G. The nephropathy of non-insulin-dependent diabetes : predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury. J Am Soc Nephrol 1998 ; 9 : 2336-43.
 12. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. Kidney Int 1997 ; 51 : 2-15.
 13. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. New Engl J Med 1998 ; 339 : 1448-56.
 14. Saito Y, Kida H, Takeda S, Yoshimura M, Yokoyama H, Koshino Y, Hattori N. Mesangiolysis in diabetic glomeruli : its role in the formation of nodular lesions. Kidney Int 1988 ; 34 : 389-96.
 15. 岡田知也, 長岡由女, 山田親行, 篠 朱美, 花田麻紀, 日高宏実, 韓 明基, 松本 博, 中尾俊之. 顕性糖尿病性腎症における糸球体病変と腎機能低下との関連. 日腎会誌 1998 ; 40 : 193.
 16. Thomsen OF, Andersen AR, Christiansen JS, Deckert T. Renal changes in long-term Type I (insulin-dependent) diabetic patients with and without clinical nephropathy : a light microscopic, morphometric study of autopsy material. Diabetologia 1984 ; 26 : 361-5.
 17. Shoji T, Kanda T, Nakamura H, Hayashi T, Okada N, Nakanishi I, Shimizu Y, Tsubakihara Y. Are glomerular lesions alternatives to microalbuminuria in predicting later progression of diabetic nephropathy? Clin Nephrol 1996 ; 45 : 367-71.
 18. 岡田知也, 中尾俊之, 金澤真雄, 能登谷洋子. 顕性糖尿病性腎症における糸球体病変の進行度と腎機能との関連に関する検討. 糖尿病 1998 ; 41(Suppl 1) : 270.
 19. Morita T, Yamamoto T, Churg J. Mesangiolysis : an update. Am J Kidney Dis 1998 ; 31 : 559-73.
 20. 木田 寛, 高澤和也, 加藤珠代, 吉村光弘. 糖尿病性腎症にみられる高度蛋白尿の病理学的背景とその成因について. 日腎会誌 1998 ; 40 : 192.
 21. 高澤和也, 加藤珠代, 吉村光弘, 木田 寛. 糖尿病性腎症における結節性病変の再検討と臨床的意義. 日腎会誌 1998 ; 40 : 192.
 22. Morita T, Yamada Y. The cortical distribution pattern of diabetic glomerulopathy. Diabetologia 1986 ; 29 : 673.
 23. Pedagogos E, Hewitson T, Fraser I, Nicholls K, Becker G. Myofibroblasts and arteriolar sclerosis in human diabetic nephropathy. Am J Kidney Dis 1997 ; 29 : 912-8.
 24. Nath KA. The role of tubulo-interstitial processes in progressive renal disease. In : El Nahas AM, Mallick NP, Anderson S(eds) Prevention of Progressive Chronic Renal Failure. Oxford : Oxford Medical Publications, 1993 : 62-97.
 25. Bohle A, Wehrmann M, Bogenschutz O, Batz C, Muller CA. The pathogenesis of chronic renal failure in diabetic nephropathy : investigation of 488 cases of diabetic glomerulosclerosis. Pathol Res Pract 1991 ; 187 : 251-9.
 26. Ziyadeh FN. Significance of tubulointerstitial changes in diabetic renal disease. Kidney Int 1996 ; 49(Suppl 54) : s10-3.
 27. Shena FP, Gesualdo L, Grandaliano G, Montinaro V. Progression of renal damage in human glomerulonephritides : is there sleight of hand in winning the game? Kidney Int 1997 ; 52 : 1439-57.
 28. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Mauer M. Sequential renal biopsies in insulin-dependent diabetic patients : structural factors associated with clinical progression. Kidney Int 1995 ; 48 : 1929-35.
 29. Taft JL, Nolan CJ, Yeung SP, Hewitson TD, Martin FIR. Clinical and histological correlations of decline in renal function in diabetic patients with proteinuria. Diabetes 1994 ; 43 : 1046-51.
 30. Weir MR, Dworkin LD. Antihypertensive drugs, dietary salt, and renal protection : how low should you go and with which therapy? Am J Kidney Dis 1998 ; 32 : 1-22.
 31. Christensen PK, Hansen HP, Parving HH. Impaired autoregulation of GFR in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. Kidney Int 1997 ; 52 : 1369-74.