

インスリン非依存型糖尿病における 腎病変の定量形態学的検討：(第1報)早期腎病変

奈良県立医科大学第1内科学教室

北内京子

QUANTITATIVE ANALYSIS OF EARLY MORPHOLOGICAL CHANGES IN DIABETIC NEPHROPATHY WITH NIDDM

KYOKO KITAUCHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received November 29, 1995

Abstract: Increased urinary albumin excretion (UAE) is a marker of incipient diabetic nephropathy. I examined renal biopsy specimens in patients with normoalbuminuria and microalbuminuria to disclose early morphological changes in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). Diabetic subjects were 30 patients with normoalbuminuria (group N; $UAE < 20 \mu g/min$) and 22 patients with microalbuminuria (group M; $20 \leq UAE < 200 \mu g/min$). Ten non-diabetic patients (group C) and their kidney tissue resected surgically were compared for reference. Glomerular area (GA), mesangial rate (MR) and percentage of global glomerulosclerosis (GS) were quantified by light microscopy with a color image processor histomorphometrically. GA was not significantly different in the three groups. In addition, Ccr was not different in the three groups. MR was significantly increased in group N compared with group C ($p < 0.05$), and in group M compared with group C ($p < 0.0001$). MR was also significantly increased in group M compared with group N ($p < 0.01$). GS was not significantly different in the three groups.

These results suggest that neither glomerular hypertrophy nor hyperfiltration exist in NIDDM at the early stage, and mesangial expansion proceeds before the existence of microalbuminuria.

Index Terms

color image processor, microalbuminuria, NIDDM, normoalbuminuria, renal biopsy

はじめに

糖尿病性腎症(腎症)は、糖尿病に合併する細小血管症の1つである。その発症と進展には、持続性高血糖に続発する代謝機能異常¹⁾や血行動態異常²⁾³⁾が関与していると推測されており、その詳細が解明されつつある。その臨床診断は試験紙法で尿蛋白(持続性蛋白尿)が検出されることによってきたが、最近になって従来の試験紙法では尿蛋白として検出されない程度のアルブミン尿(微量

アルブミン尿)の測定法が開発されてから⁴⁾、この微量アルブミン尿が早期腎症の指標として繁用されている⁵⁾。先の厚生省研究班の分類⁶⁾も、微量アルブミン尿の検出される時期を早期腎症と位置付けている。一方、糖尿病性腎症における糸球体病変についての定量形態学的検討はインスリン依存型糖尿病(IDDM)⁷⁾⁸⁾および実験糖尿病動物⁹⁾¹⁰⁾によるものが大多数を占めており、ヒトでのインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)に関する検討は殆どなされていない。そこで今回著者は、ヒト NIDDM での

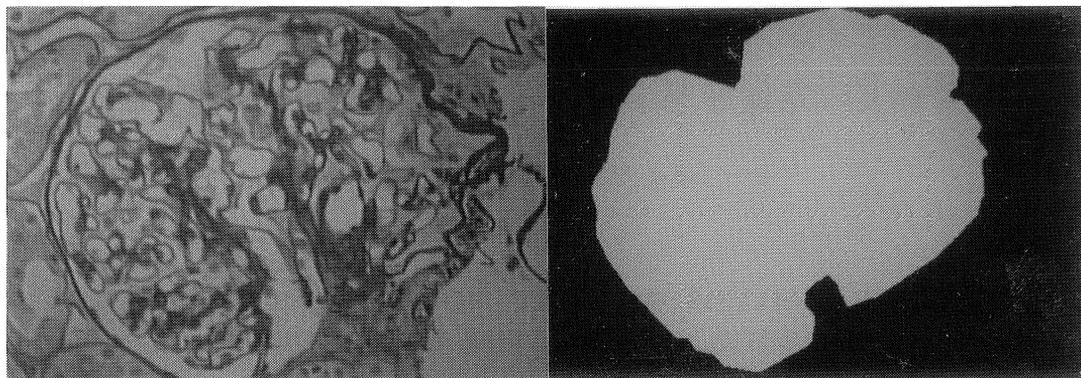


Fig. 1. A : A glomerulus photographed by light microscopy. (PAS stain, $\times 400$).
 B : Glomerular area (GA) is defined as the area circumscribed about glomerular tuft. The same glomerulus as A is shown.

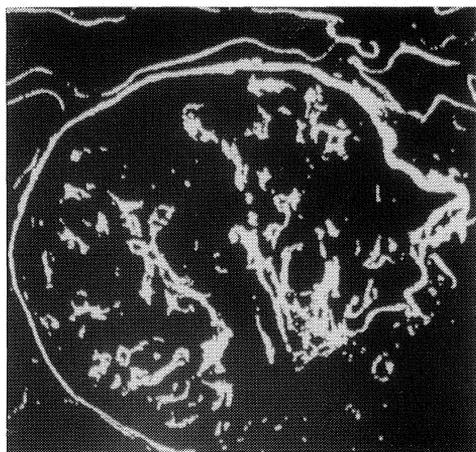


Fig. 2. The color image processor distinguishes PAS positive area in the same glomerulus as shown in Fig. 1A. Mesangial rate (MR) is defined as the percentage of PAS positive area to the extent of GA shown in Fig. 1B.

Table 1. Subjects

Item	N	M	C
No. of patient	30	22	10
Gender(M/F)	20/10	12/10	8/2
Age	22~78 years	34~70	46~73
(mean)	(54.7 \pm 11.8)	(56.8 \pm 10.1)	(58.0 \pm 11.2)

N : diabetic group with normoalbuminuria, M : diabetic group with microalbuminuria, C : non-diabetic group.

糸球体の組織学的初期病変を明確にする目的で、微量アルブミン尿期さらにはそれに至る以前の症例を対象に、糸球体面積、メサンギウム拡大、さらには球状硬化

(global sclerosis)を画像解析装置で定量的に解析したので報告する。

対象と方法

1. 対象

対象は、奈良県立医科大学第1内科で腎生検を施行された試験紙法尿蛋白陰性の NIDDM 患者 52 例であり、微量アルブミン尿を呈さない症例 30 例(正常アルブミン尿群 : N群)と、微量アルブミン尿を呈する症例 22 例(微量アルブミン尿群 : M群)に分けた。正常アルブミン尿は尿中アルブミン排泄率(UAE)が 20 μ g/分未満とし、微量アルブミン尿は UAE が 20 μ g/分から 200 μ g/分までとした¹⁾。対照には、75 g OGGT 検査で非糖尿病と診断されている年齢の一致した患者 10 例(非糖尿病群 : C群)からの摘出腎(主に腎細胞癌)の正常部を用いた。Table 1 に各群の症例数、性、および年齢の詳細を示した。

2. 方法

(1) 臨床指標

UAE : 24 時間蓄尿で得られた尿検体中のアルブミン濃度を RIA 法で測定し、単位時間あたりの排泄率(μ g/分)を算出した。

罹病期間 : 口渇や多尿などの自覚症状の出現した時、あるいは無症状でも初めて尿糖や高血糖を指摘された時から腎生検施行までの期間とした。

空腹時血糖 : 早朝空腹時の血糖をヘキソキナーゼ G-6-PDH 法で測定した。

HbA1c : 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法で測定した。

血清クレアチニン濃度 : 酵素法で測定した。

Table 2. Clinical features

Item	N	M	C	Statistical significance
UAE ($\mu\text{g}/\text{m}$)	6.8 \pm 4.7	48.4 \pm 34.4	—	p<0.0001
Duration (years)	6.4 \pm 5.2	8.6 \pm 8.0	—	ns
FBS (mg/dl)	149 \pm 44	142 \pm 47	81 \pm 10	*p<0.05
HbA1c (%)	10.6 \pm 12.7	8.1 \pm 1.6	—	**p<0.01
Scr (mg/dl)	0.66 \pm 0.17	0.74 \pm 0.24	0.68 \pm 0.13	ns
Ccr (ml/min)	96.8 \pm 22.9	83.3 \pm 27.2	91.2 \pm 25.7	ns

N : diabetic group with normoalbuminuria, M : diabetic group with microalbuminuria, C : non-diabetic group. UAE : urinary albumin excretion, FBS : fasting blood sugar, HbA1c : hemoglobin A1c, Scr : serum creatinine, Ccr : creatinine clearance.

Table 3. Histological findings in diabetic groups

Grade of diffuse lesion	N	M	
D0	4	1	} p<0.05
D1	17	9	
D2	9	7	
D3	0	5	
D4	0	0	

N : diabetic group with normoalbuminuria, M : diabetic group with microalbuminuria. D0 : almost no lesion, D1 : lesions affect one or more discrete areas in each glomerulus and only some glomeruli, D2 : lesions affect the whole of each involved glomerulus and all or almost all glomeruli, D3 : as the lesion progressed the capillary lumina gradually became narrower and eventually were obliterated, this occurred only one or more discrete areas in each glomerulus, D4 : the whole glomerulus became almost ischemic and appeared to be hyalinized.

クレアチニンクリアランス(Ccr) : 内因性クレアチニンクリアランス値を24時間法で測定した。

(2) 腎生検組織の分類

経皮的腎生検によって得られた組織をホルマリン固定後1 μm の厚さに切片を薄切し, Periodic acid Schiff (PAS)染色を実施して顕微鏡標本を作成した。組織所見はGellman分類¹²⁾のびまん性病変の基準にしたがって以下のように分類した。

D0 : 糸球体に変化がほとんどみられない。

D1 : 糸球体の一部にPAS染色陽性域の拡大が認められ, このような変化をもつ糸球体が散在する。

D2 : 糸球体全体にPAS陽性域の拡大が認められる。

D3 : PAS陽性域の拡大が強くなり, 血管腔に狭小化が認められる。

D4 : D3の変化がさらに高度となり, 硝子化が認められる。

(3) 組織指標

糸球体の形態的变化を客観的に評価するために以下の

組織指標を定め, 高速カラー画像解析システムSPICCA II(OLYMPUS社製)を用いて計測した。

1) 糸球体面積(glomerular area; GA) : 糸球体係蹄の輪郭を的手法で描出し, その内側の面積を計測した(Fig. 1 A, 1 B)。

2) メサンギウム/糸球体面積比(mesangial rate; MR) : 糸球体面積に占めるPAS染色陽性領域の割合とし, 百分率(%)で表わした(Fig. 2)。

3) 糸球体球状硬化率(percentage of global glomerulosclerosis; GS) : 球状硬化(global sclerosis)を呈する糸球体が標本中の総糸球体に占める割合とし, 百分率(%)で表わした。球状硬化とは糸球体が全節性に荒廃した状態とした。

なお, GAとMRは, 標本に含まれる糸球体のうち, 球状硬化を示した糸球体を除外し, 欠損のない糸球体断面をすべて計測し, その平均値で求めた。計測した糸球体数は1症例について4個から22個, 平均12個であった。

3. 推計学的処理

本文中の計測値は, 平均値 \pm 標準偏差で示した。群間比較に, Mann-Whitney U-test, Kruskal-Wallis testと多重比較(Dunn Procedure), あるいはSpearmanの順位相関を用いて検定した。なお, 有意水準は, 危険率が5%以下とした。

成 績

1. 臨床指標

UAE値は, N群が6.8 \pm 4.7 $\mu\text{g}/\text{分}$, M群が48.4 \pm 34.4 $\mu\text{g}/\text{分}$ であり, N群に比してM群で有意に高値であった(p<0.0001)。一方, 罹病期間, 空腹時血糖, およびHbA1cは, N群とM群の間に差がなかった。血清クレアチニン値とクレアチニンクリアランスも, N, MおよびC群の3群間に差がなかった(Table 2)。

2. 腎生検組織の分類

対象の腎生検標本を Gellman 分類¹²⁾のびまん性病変の基準にしたがって分類した成績を Table 3 に示した。びまん性病変の程度は、N群に比してM群で有意に高度であった(p<0.05)。

3. 組織指標

- 1) GA : C群が 18,728±3,757 μm², N群が 17,435 ±4,114 μm², M群が 16,987±3,061 μm²であり、3群間に差がなかった(Fig. 3)。
- 2) MR : C群が 12.1±1.8%, N群が 14.3±3.1%,

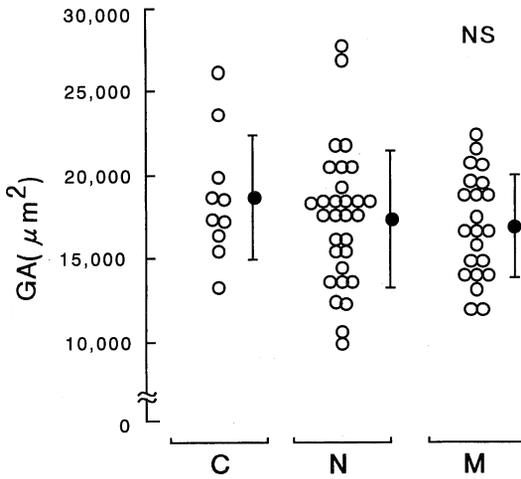


Fig. 3. Glomerular area in the three groups. C : control (non-diabetic) group, N : diabetic group with normoalbuminuria, M : diabetic group with microalbuminuria.

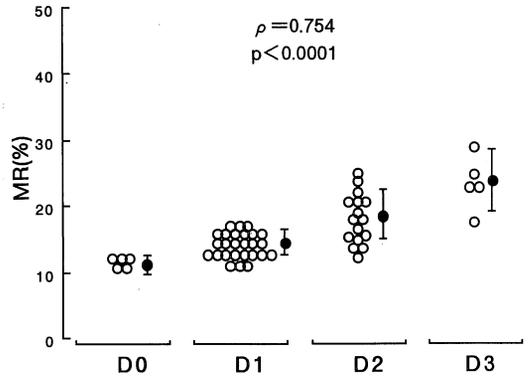


Fig. 5. Mesangial rate in each grade of diffuse lesion.

D0 : almost no lesion, D1 : lesions affect one or more discrete areas in each glomerulus and only some glomeruli, D2 : lesions affect the whole of each involved glomerulus and all or almost all glomeruli, D3 : as the lesion progressed the capillary lumina gradually became narrower and eventually were obliterated, this occurred only one or more discrete areas in each glomerulus.

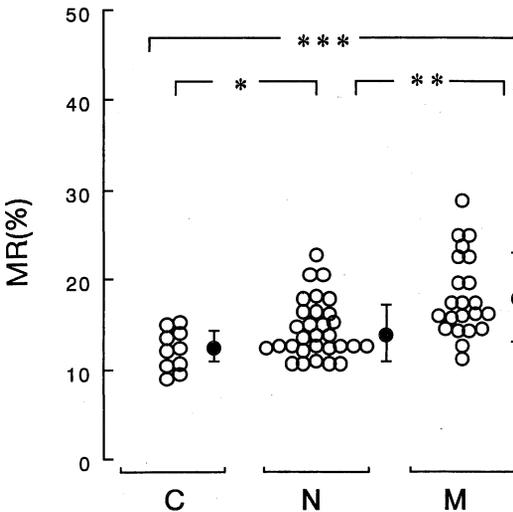


Fig. 4. Mesangial rate in the three groups. C : control (non-diabetic) group, N : diabetic group with normoalbuminuria, M : diabetic group with microalbuminuria. * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.0001.

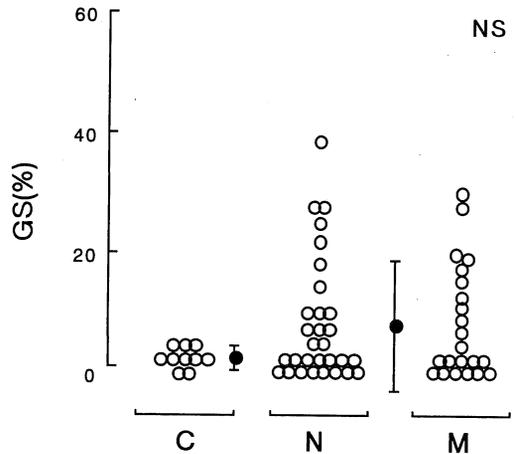


Fig. 6. Percentage of global glomerulosclerosis in the three groups. C : control (non-diabetic) group, N : diabetic group with normoalbuminuria, M : diabetic group with microalbuminuria.

M群が $18.1 \pm 4.7\%$ であり、N群はC群に比して有意に高値($p < 0.05$)、M群は、C群およびN群に比して有意に高値であった(それぞれ $p < 0.0001$, $p < 0.01$) (Fig. 4).

またMR値は、Gellman分類のD0が $11.3 \pm 0.7\%$ 、D1が $14.0 \pm 1.9\%$ 、D2が $18.2 \pm 3.7\%$ で、D3が $23.2 \pm 4.1\%$ であり、びまん性病変の進展とともにD0、D1、D2、D3の順に有意に拡大した($\rho = 0.754$, $p < 0.0001$) (Fig. 5).

3) GS: C群が $2.6 \pm 2.1\%$ 、N群が $8.0 \pm 10.7\%$ 、M群が $7.7 \pm 9.8\%$ であり、3群間に差がなかった (Fig. 6). 腎生検所見に球状硬化を呈する糸球体が観察された症例は26例、観察されなかった症例も26例であった。両者の平均年齢は、前者が 59.2 ± 9.2 歳、後者が 52.0 ± 11.8 歳であり、後者に比して前者が有意に高かった($p < 0.05$).

考 察

Mogensen, et al.¹³⁾は、IDDMでの腎症を5つの病期に分類し、I期を早期機能亢進・肥大型、II期を無症候性腎肥大期、III期を微量アルブミン尿が出現する時期で潜在性腎症、IV期を持続性蛋白尿を呈する顕性腎症、V期を末期腎不全としている。さらに彼らは、I~III期を糸球体肥大と糸球体濾過値の上昇が持続して認められる時期と規定している。しかし、NIDDMでの腎症がIDDMと同様の臨床経過を示すか否かについては、明らかにされていない。

以下に、NIDDMで持続性蛋白尿が検出されるまでの臨床検査および糸球体の初期病変について考察する。

1. 臨床指標

罹病期間はN群とM群間に差がなかったが、この原因としてはNIDDMでは罹病期間を正確に把握するのが難しいことによるのかもしれない。糖代謝の指標である空腹時血糖とHbA1cも、N群とM群間に差がなく、空腹時血糖とHbA1cは必ずしも腎合併症の進行程度を反映するものではないと考えられる。血清クレアチニン濃度とクレアチンクリアランスも、3群間に差がなかった。尿蛋白が試験紙法で陰性の時期では、腎機能障害が頭からではないことは周知である。つまり、血液生化学検査と腎機能検査から、腎症の進展を正確に把握することは、現在のところ困難といえる。

2. 腎生検組織の分類

今回の検討から、NIDDMでは、正常アルブミン尿期の症例はGellman分類¹²⁾D0からD2、微量アルブミン尿期の症例もGellman分類D0からD3の広範囲に分布していることが明らかになった。つまり微量アルブミ

ン尿は、NIDDMでの糸球体病変の程度を詳細に反映する指標ではないことになる。そこで糸球体病変を的確に反映する臨床指標の開発が望まれる。

3. 組織指標

1) GA

NIDDMについての今回の検討では、GAはC群、N群およびM群の3群間に差がなかった。つまり、正常アルブミン尿群と微量アルブミン尿群での糸球体の大きさは、非糖尿病群に比して増大していないことになる。言い換えると、発症早期のNIDDMは、糸球体が肥大しているといえない。また正常アルブミン尿期と微量アルブミン尿期のクレアチンクリアランスも非糖尿病群と差を示さなかったため、糸球体濾過機能も亢進していないことになる。

ところで、糖尿病実験モデルでは、糖尿病の発症早期から糸球体内圧の上昇と糸球体血漿流量の増加による糸球体過剰濾過が認められている¹⁴⁾。また、この糸球体内圧の上昇が糸球体の硬化性病変を惹起させる因子であることが確認されている¹⁵⁾(糸球体過剰濾過あるいは糸球体高血圧説)¹⁶⁾。一方、IDDMの発症早期に著明な糸球体濾過値の上昇を呈した症例は顕性腎症に移行しやすいことがMogensen, et al.¹⁷⁾によって明らかにされており、糖尿病早期の糸球体過剰濾過が腎症の進展に寄与していることが示唆されている。今回の成績では、糸球体濾過値の上昇と糸球体の肥大が認められなかったため、NIDDMとIDDMは腎症の進展機序が同一でない可能性がある。糸球体の大きさは、加齢による生理学的変化として20~30歳代に最大となり、以後には減少するとされている¹⁸⁾。NIDDM患者の発症年齢が高いので、加齢による生理的な糸球体体積の減少が糖尿病の糸球体肥大を凌駕した可能性もある。しかし、今回の検討では、年齢は糖尿病群と対照群との両群間に差がなかったため、前述の可能性は低いと考えてよいように思われる。

2) MR

今回の検討では、MRは、C群に比してN群、M群で拡大していた。さらにM群はN群に比して有意に拡大していた。微量アルブミン尿とメサンギウム拡大との関連については以前より検討されており、Mauer, et al.¹⁹⁾はIDDMの微量アルブミン尿陽性例と陰性例との間でメサンギウム拡大に差がなかったとしている。NIDDMについては、Schmitz, et al.²⁰⁾は、尿中アルブミン濃度とメサンギウム拡大との間に相関が認められなかったと報告している。著者ら²¹⁾の以前の検討でも、UAEが $200 \mu\text{g}/\text{分}$ 以下の場合では、UAEとMRとの間には相関が認められなかった。

しかし、今回の検討のように正常アルブミン尿を呈する糖尿病群と非糖尿病群の組織を比較した報告は、これまでに見られない。尿中アルブミン排泄量が健常人と同等の糖尿病患者でも、すでにメサンギウム拡大が存在していたという今回の成績は、微量アルブミン尿の出現に先行して糸球体の構造変化が認められていることを示唆するものといえる。今回の検討では、MR値をGellman¹²⁾分類のびまん性病変と対比したが、Gellman分類の病期の進展とともにMR値が増加した。Gellman分類はPAS染色陽性域の拡大により分類されており、今回のMR値も糸球体に占めるPAS陽性域の比率であることから、著者はMR値がGellman分類のびまん性病変を客観的に反映していると捉えている。つまり、MR値がすでにN群でC群より大であったという今回の成績は、正常アルブミン尿期にもびまん性病変が存在していることを示唆している。臨床的に腎症の徴候が認められない時点にもびまん性病変が存在しているという今回の成績は、腎生検の重要性を強調するものといえよう。

3) GS

NIDDMについて検討した今回の成績では、GSは正常アルブミン尿群および微量アルブミン尿群の両群と非糖尿病群との間に差がなかった。IDDMについての従来の検討では、持続性尿蛋白、高血圧、クレアチニン値の上昇といった顕性腎症の徴候を有していない糖尿病群も、非糖尿病群に比して硬化糸球体の占める割合が高い²³⁾と報告されている。つまり、今回の成績は、従来の報告に合致しなかったことになる。しかし、球状硬化糸球体が観察された症例は全く観察されなかった症例に比して有意に高齢であったことから、微量アルブミン尿期およびそれに至る前の球状硬化糸球体の出現には、加齢が関与していることが示唆された。

以上の成績をまとめると、NIDDM発症早期には糸球体濾過値の上昇(糸球体過剰濾過)と糸球体肥大が必ずしも認められないことになり、NIDDMでは顕性腎症の発症を糸球体濾過値の上昇から予知することは困難といえる。加えて糸球体病変は微量アルブミン尿の出現に先行して出現しており、微量アルブミン尿が必ずしも糸球体病変を正確に反映しているとはいえない。またNIDDMは、多彩な臨床経過を示す疾患であり、発症早期から腎機能低下を示すもの²³⁾から、腎機能が長期間保持されるものまで様々である。したがって、NIDDMでの腎症の診断は、腎生検による組織診断が不可欠といえる。

結 論

インスリン非依存型糖尿病患者の腎生検組織について、

糸球体面積、糸球体面積に占めるメサンギウムの比率、および球状硬化を呈する糸球体の出現頻度を画像解析装置を用いて定量し、以下の結論を得た。

1) インスリン依存型糖尿病でみられる早期での糸球体肥大および早期での糸球体機能の亢進(糸球体濾過値の上昇)は、必ずしも認められなかった。つまり、インスリン非依存型糖尿病での腎症の発現メカニズムは、インスリン依存型糖尿病と必ずしも同一ではないものと示唆される。

2) メサンギウム域の拡大は微量アルブミン尿の出現に先行しているため、糖尿病発症の早期からびまん性病変(メサンギウム領域の拡大)が出現していることになる。

3) 尿蛋白が試験紙法で陰性期の正常アルブミン尿期および微量アルブミン尿期では、球状硬化を呈する糸球体数は非糖尿病に比して増加していない。尿蛋白陰性期のインスリン非依存型糖尿病での腎症では糸球体の球状硬化には加齢が関与していることが示唆される。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました土肥和紘教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、ご校閲、ご助言を賜りました本学第1病理学教室市島國雄教授ならびに本学第3内科学教室福井博教授に深謝いたします。さらに直接のご指導、ご教示を賜りました金内雅夫講師に感謝いたします。また終始ご協力頂きました第1内科学教室腎研究班および糖尿病研究班の諸先生方に感謝いたします。

本論文の要旨は第34回日本腎臓学会総会(1991年11月、岡山市)および第35回日本腎臓学会総会(1992年12月、横浜市)において発表した。

文 献

- 1) Parving, H. H., Rutili, F., Granath, K., Noer, I., Deckert, T., Lyngsoe, J. and Lassen, N. A.: Effect of metabolic regulation on renal leakiness to dextran molecules in short-term insulin-dependent diabetics. *Diabetologia* 17: 157-160, 1979.
- 2) Nakamoto, Y., Hamanaka, S., Akihama, T., Miura, A. B. and Uesaka, Y.: Renal involvement patterns of amyloid nephropathy: A comparison with diabetic nephropathy. *Clin. Nephrol.* 22: 188-194, 1984.
- 3) 中本 安: 糖尿病性腎症とその進展—腎機能・血液動態面より。腎と透析 18: 41-48, 1985.

- 4) **Keen, H. and Chlouverakis, C.** : An immunoassay method for urinary albumin at low concentration. *Lancet* **II** : 913-914, 1963.
- 5) **Vibert, C. G., Mackintosh, D., Bilous, R. W., Pickup, B. J. and Keen, H.** : Proteinuria in diabetes mellitus : Role of spontaneous and experimental variation of glycemia. *Kidney Int.* **21** : 714-720, 1982.
- 6) **繁田幸男** : 糖尿病性腎症に関する研究. 厚生省平成3年度糖尿病調査研究報告書. 厚生省, p317-320, 1991.
- 7) **Φsterby, R. and Gundersen, H. J. G.** : Glomerular size and structure in diabetes mellitus. I. Early abnormalities. *Diabetologia* **11** : 225-229, 1975.
- 8) **Bilous, R. W., Mauer, S. M., Sutherland, D. E. R. and Steffes, M. W.** : Mean glomerular volume and rate of development of diabetic nephropathy. *Diabetes* **38** : 1142-1147, 1989.
- 9) **Hirose, K., Φsterby, R., Nozawa, M. and Gundersen, H. J. G.** : Development of glomerular lesions in experimental long-term diabetes in the rat. *Kidney Int.* **21** : 689-695, 1982.
- 10) **Ross, J. and Goldman, J. K.** : Effect of streptozotocin-induced diabetes on kidney weight and compensatory hypertrophy in the rat. *Endocrinology* **88** : 1079-1082, 1971.
- 11) **Mogensen, C. E., Schmitz, A. and Christensen, C. K.** : Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients. *Diabetes Metab. Rev.* **4** : 453-483, 1988.
- 12) **Gellman, D. D., Pirani, C. L., Soothill, J. F., Muehrcke, R. C. and Kark, R. M.** : Diabetic nephropathy : A clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine* **38** : 321-367, 1959.
- 13) **Mogensen, C. E., Christensen, C. K. and Vittinghus, E.** : The stage in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* **32** (suppl 2) : 64-78, 1983.
- 14) **Hostetter, T. H., Troy, J. H. and Brenner, B. M.** : Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int.* **19** : 410-415, 1981.
- 15) **Mauer, S. M., Steffes, M. W., Azar, S., Sandberb, S. K. and Brown, D. M.** : The effects of goldblatt hypertension on development of the glomerular lesions of diabetes mellitus in the rat. *Diabetes* **27** : 738-744, 1978.
- 16) **Brenner, B. M., Meyer, T. W. and Hostetter, T. H.** : Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease : The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N. Engl. J. Med.* **307** : 652-659, 1982.
- 17) **Mogensen, C. E. and Christensen, C. K.** : Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N. Engl. J. Med.* **311** : 89-93, 1984.
- 18) **角田 坦** : 腎における加齢の形態学的研究(第1報)糸球体, 尿細管, および間質の変化. *日腎誌.* **20** : 47-64, 1978.
- 19) **Mauer, S. M., Steffes, M. W., Ellis, E. N., Sutherland, D. E. R., Brown, D. M. and Goetz, F. C.** : Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J. Clin. Invest.* **74** : 1143-1155, 1984.
- 20) **Schmitz, A., Gundersen, H. J. G. and Φsterby, R.** : Glomerular morphology by light microscopy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* **37** : 38-43, 1988.
- 21) **石原京子, 金内雅夫, 土肥和紘, 石川兵衛** : インスリン非依存型糖尿病における腎症の進展過程—形態と機能の関係. *日腎誌.* **35** : 715-722, 1993.
- 22) **Thomsen, O. F., Andersen, A. R., Christiansen, J. S. and Deckert, T.** : Renal changes in long-term type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without clinical nephropathy : a light microscopic, morphometric study of autopsy material. *Diabetologia* **26** : 361-365, 1984.
- 23) **佐内 透, 奥田誠也, 大地伸彰, 本村謙一, 平方秀樹, 名西史夫, 小林和夫, 小野山薫, 藤島正敏** : 糖尿病の臨床所見が極めて乏しく, 短期間に末期腎不全に至った糖尿病性結節性糸球体硬化症の一例. *臨床と研究* **64** : 1195-1198, 1987.