

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2報)顕性腎症

奈良県立医科大学第1内科学教室

北内京子

QUANTITATIVE ANALYSIS OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN OVERT DIABETIC NEPHROPATHY WITH NIDDM

KYOKO KITAUCHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received November 29, 1995

Abstract: The diagnosis of overt diabetic nephropathy is performed by persistent proteinuria (>0.5 g/day). I examined renal biopsy specimens in patients with overt diabetic nephropathy, including patients with nephrotic syndrome, to disclose advanced morphological changes in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). Diabetic subjects were 9 patients with persistent proteinuria without nephrotic syndrome (group O) and 12 patients with nephrotic syndrome (group NS). Twenty-two diabetic patients with microalbuminuria ($20 \leq$ urinary albumin excretion < 200 μ g/min) were enrolled for reference (group M). Glomerular area (GA), mesangial rate (MR) and percentage of global glomerulosclerosis (GS) were quantified by light microscopy with a color image processor histomorphometrically. GA in group NS was significantly larger than that in group M ($p < 0.05$). MR was significantly increased in group NS compared with both group O ($p < 0.05$) and group M ($p < 0.0001$). GS was significantly increased in both group O and group NS compared with group M ($p < 0.05$). GS was not correlated with GA in overt diabetic nephropathy.

This study shows the existence of glomerular hypertrophy of advanced diabetic nephropathy with nephrotic syndrome in NIDDM. But it was not proved that this hypertrophy took place as a compensatory phenomenon to supplement the decrease of Ccr caused by the existence of global glomerulosclerosis.

Index Terms

color image processor, nephrotic syndrome, NIDDM, overt nephropathy, renal biopsy

はじめに

糖尿病性腎症(腎症)は、糖尿病患者の予後を決定する重要な慢性合併症の1つである。近年では、腎症による新規導入の透析患者は、透析導入患者の約30%を占めるに至っており、その医療費の増加が社会的にも関心を集めている。厚生省糖尿病調査研究班の分類¹⁾では、顕性腎

症は持続性蛋白尿の出現で規定されている。著者は、前報²⁾で顕性腎症を呈する以前のインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)での糸球体の形態学変化を明らかにした。一方、顕性腎症についての本邦での検討は、予後や治療法といった臨床的なものに限られており³⁾、組織形態学的なものは殆どない。今回著者は、NIDDMの顕性腎症での糸球体の形態学的変化を明らかにする目的で、持続性

蛋白尿(>0.5 g/日)を呈する症例を対象に糸球体面積とメサンギウム拡大および球状硬化(global sclerosis)を画像解析装置で定量的に検討し、厚生省研究班の分類¹⁾で早期腎症とされる微量アルブミン尿を呈する症例での糸球体組織と比較した。

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持続性蛋白尿(>0.5 g/日)を呈する NIDDM 患者 21 例であり、1 日尿蛋白が 3.5 g/日未満の顕性蛋白尿群(O群)9例と、ネフローゼ症状を呈しているネフローゼ群(NS群)12例の2群に分けた。対照には、尿蛋白量が微量アルブミン尿にとどまる性、および年齢の一致した糖尿病患者 22 例(微量アルブミン尿群:M群)を選んだ。Table 1 に各群の症例数、性および年齢を示した。

2. 方法

1) 臨床指標

前報²⁾と同様に、罹病期間、空腹時血糖、HbA1c、血清クレアチニン濃度、クレアチニンクリアランスを用いた。

Table 1. Subjects

Item	O	NS	M
No. of patient	9	12	22
Gender (M/F)	5/4	7/5	12/10
Age (mean)	40~74 years (61.0±11.1)	29~71 (56.5±12.9)	34~70 (56.8±10.1)

O : diabetic group with proteinuria (>0.5 g/day), NS : diabetic group with nephrotic syndrome, M : diabetic group with microalbuminuria.

Table 2. Clinical features

Item	O	NS	M
Duration (years)	17.3±4.6	11.8±5.1	8.6±8.0
FBS (mg/dl)	154±47	132±51	142±47
HbA1c (%)	8.0±2.1	6.3±1.8	8.1±1.6
Scr (mg/dl)	0.78±0.30	1.20±0.30	0.74±0.24
Ccr (ml/min)	81.4±29.8	46.7±16.0	83.3±27.2

O : diabetic group with proteinuria (>0.5 g/day), NS : diabetic group with nephrotic syndrome, M : diabetic group with microalbuminuria.

FBS : fasting blood sugar, HbA1c : hemoglobin A1c, Scr : serum creatinine, Ccr : creatinine clearance.

*p<0.01 **p<0.001

2) 組織指標

前報²⁾に記載した糸球体面積(glomerular area ; GA), メサンギウム/糸球体面積比(mesangial rate ; MR), 糸球体球状硬化率(percentage of global glomerulosclerosis ; GS)を用いた。GA と MR を計測した糸球体数は1症例について4個から18個、平均9個であった。

また、結節性病変を有する糸球体においては、結節性病変部位を含んだ糸球体断面積を GA とし、結節性病変部位を除いた領域での PAS 染色陽性領域の割合(%)を MR とした。

3. 推計学的処理

本文中の計測値は、平均値±標準偏差で示した。群間比較は Mann-Whitney U-test, あるいは Kruskal-Wallis test と多重比較(Dunn Procedure)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

罹病期間は、M群に比してO群で有意に長期であった(p<0.01)。空腹時血糖は3群間で差を示さなかったが、HbA1c は NS 群に比してM群で有意に高値であった(p<0.01)。血清クレアチニン値は、M群およびO群に比して NS 群で有意に上昇していた(それぞれ p<0.001, p<0.01)。またクレアチニンクリアランスは、M群およびO群に比して NS 群で有意に低下していた(それぞれ p

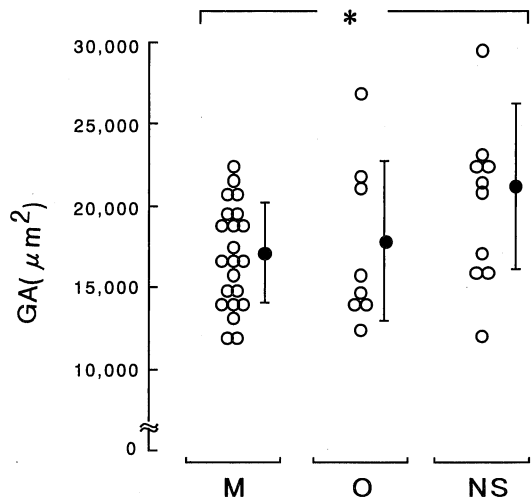


Fig. 1. Glomerular area in the three groups.

M : diabetic group with microalbuminuria, O : diabetic group with proteinuria (>0.5 g/day), NS : diabetic group with nephrotic syndrome. * : p<0.05.

<0.001, p<0.01)(Table 2).

2. 組織指標

1) GA

GAは、M群が $16,986 \pm 3,061 \mu\text{m}^2$ 、O群が $17,730 \pm$

$4,851 \mu\text{m}^2$ 、NS群が $21,035 \pm 5,088 \mu\text{m}^2$ であり、M群に比してNS群で有意に増大していた(p<0.05)(Fig. 1).

2) MR

MRは、M群が $18.1 \pm 4.7\%$ 、O群が $20.6 \pm 5.8\%$ 、NS群が $30.7 \pm 7.1\%$ であり、M群およびO群に比してNS群で有意に高値であった(それぞれp<0.0001, p<0.05)(Fig. 2).

3) GS

GSは、M群が $7.7 \pm 9.8\%$ 、O群が $18.0 \pm 7.8\%$ 、NS群が $20.0 \pm 16.6\%$ であり、M群に比してO群およびNS群で有意に増加していた(それぞれp<0.05, p<0.05)(Fig. 3).

4) 組織指標間(GS と他の組織指標間)の相互関係

GSとGA、およびGSとMRは、いずれも有意の相関を示さなかった(Fig. 4).

なお、O群の症例9例中1例に結節性病変が観察され、NS群の症例12例中10例に結節性病変が観察された。

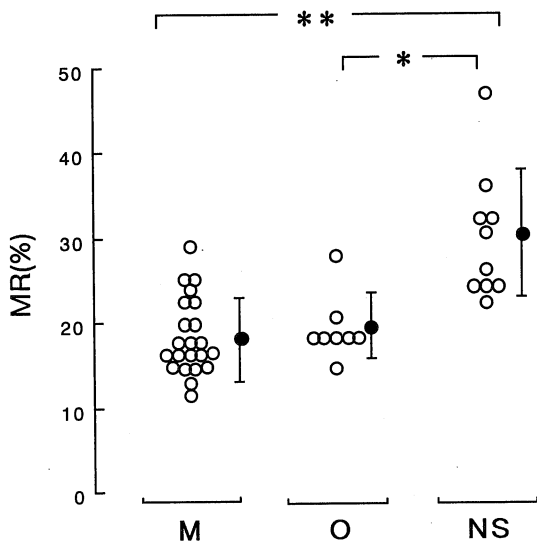


Fig. 2. Mesangial rate in the three groups. M : diabetic group with microalbuminuria, O : diabetic group with proteinuria (>0.5 g/day), NS : diabetic group with nephrotic syndrome. * : p<0.05, ** : p<0.0001.

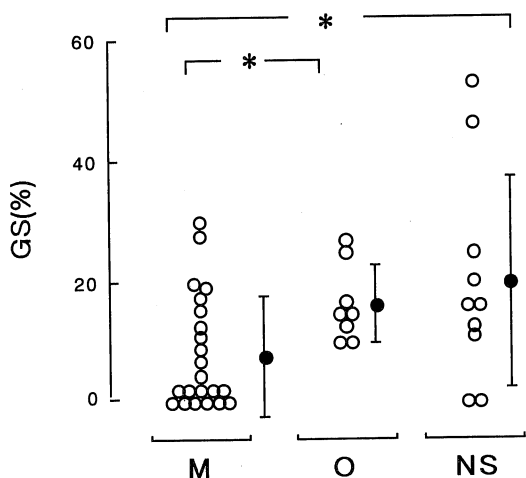


Fig. 3. Percentage of global glomerulosclerosis in the three groups. M : diabetic group with microalbuminuria, O : diabetic group with proteinuria (>0.5 g/day), NS : diabetic group with nephrotic syndrome. * : p<0.05.

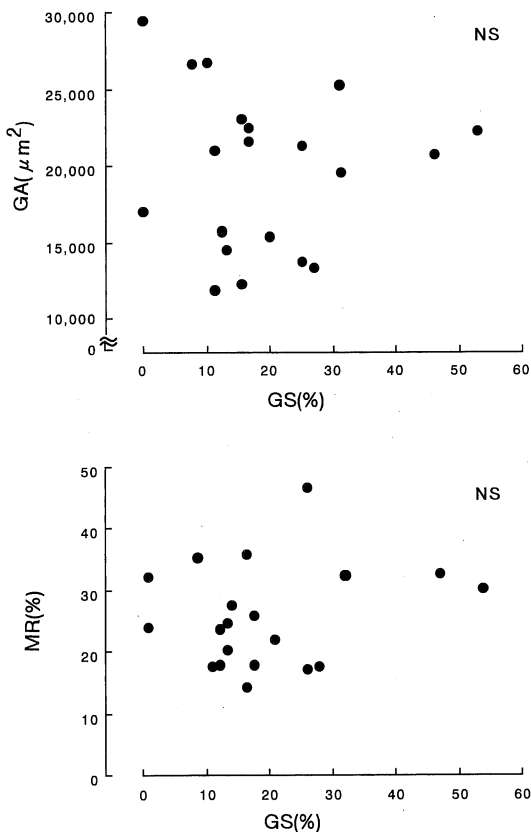


Fig. 4. Relationships between GS and GA, GS and MR.

考 察

今回の糸球体の形態学的検討では、ネフローゼ症候群を呈した NIDDM で糸球体肥大を示した。IDDM の糸球体肥大は早期のみならず進行期にも認められている⁴⁾⁵⁾が、NIDDM では早期の糸球体肥大は普遍的ではない⁶⁾。今回の検討は、NIDDM でネフローゼ期には糸球体肥大が認められるという新しい知見を明らかにしたものであり、注目に値する。以下、NIDDM 顕性腎症での臨床検査および糸球体の形態学的変化について考察する。

1. 臨床指標

今回の検討では、罹病期間は、O群がM群に比して長期であったが、O群とNS群には差がなかった。しかし、罹病期間はNIDDMの発症時期が必ずしも明らかでないために不明確な場合もあり、今回の成績が正しいとはいえない可能性もある。空腹時血糖はO群とNS群およびM群の3群間で差がなかったが、HbA1cはNS群に比してM群で有意に高値を示した。つまり、今回の成績は、空腹時血糖およびHbA1cが糖代謝の指標として有用ではあるが、糖尿病の慢性合併症の指標となるものではないことを示している。血清クレアチニン値はO群とM群の両群に比してNS群で上昇、クレアチンクリアランスもO群とM群の両群に比してNS群で減少していた。つまり、糖尿病性腎症は、ネフローゼ症候群を呈する時期には臨床的に腎機能障害が顕著になっているといえる。

2. 組織指標

1) GA

IDDMでの顕性腎症の形態学的変化について、Φsterby, et al.⁴⁾は、長期罹病のIDDM顕性腎症では糸球体の平均体積が著明に増加しており、糖尿病発症早期の肥大した糸球体の体積よりも増大していると報告している。また Bilous, et al.⁵⁾も、平均糸球体体積が非糖尿病群および罹病期間の短い正常腎機能糖尿病群に比して罹病期間の長い顕性腎症群で有意に増大しているという。一方、NIDDMについては、Schmitz, et al.⁷⁾は、糸球体肥大が認められなかったとしている。しかし、この検討は、尿中アルブミン濃度が測定されていた糖尿病患者について、後ろ向きに剖検標本を集積したものであり、対象を顕性腎症に限ったものではない。著者の検討では、GAはM群に比してNS群で有意に大であった。この成績は、ネフローゼ期に糸球体が肥大していることを示唆している。

糸球体肥大については、その意義が各種腎疾患において検討されている。Fogo, et al.⁸⁾は、初回腎生検では微

小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)と診断されたが経時的腎生検で巣状糸球体硬化症へ変遷した症例での初回腎生検時の糸球体サイズが経時的腎生検でもMCNSであった症例に比して有意に大きかったことから、糸球体肥大が糸球体硬化の危険因子であることを示唆した。また Φsterby, et al.⁹⁾は、IDDMの顕性腎症では、糸球体肥大の程度が球状硬化糸球体の出現とともに増大する傾向にあったことから、糸球体が機能的代償として肥大していることを示唆している。これらの報告は、いずれも糸球体の肥大と硬化という2つの現象に関連のあることを明らかにしたものである。

2) MR

今回の成績では、MRは、M群およびO群に比してNS群で有意に拡大していた。この成績は、ネフローゼ期の糸球体ではメサンギウム拡大が顕著であることを示している。一方、MRはM群とO群の間に差がなかったため、顕性蛋白尿期と微量アルブミン尿期のメサンギウム拡大が同程度である可能性がある。早期腎症の指標とされる微量アルブミン尿を呈する症例には、顕性蛋白尿期と同程度にびまん性病変の進行した症例が多数含まれていることが示唆される。

3) GS

今回の検討では、GSは、M群に比してO群とNS群で有意に増加していた。IDDMでの検討では、顕性腎症群は非糖尿病群および早期腎症群に比して球状硬化糸球体の出現頻度が高いという報告⁹⁾¹⁰⁾が大半を占めている。つまり、NIDDMを対象とした今回の検討も、IDDMでの知見に合致していたといえる。

前述したように、Φsterby, et al.⁹⁾は、顕性腎症での糸球体肥大の程度が球状硬化糸球体の出現とともに増大する傾向にあったことから、糸球体の肥大が球状硬化の代償性機序によることを示唆した。また Bilous, et al.⁵⁾も、顕性腎症での糸球体肥大を明らかにするとともに、糸球体硬化率と糸球体体積の間に正相関がみられたと報告している。しかし、今回の検討では、糸球体面積と糸球体硬化率との間に有意の相関が認められなかった。この理由として、腎生検標本の組織切片の大きさが必ずしも十分でなかった可能性も残されている。

ところで、NS群での球状硬化糸球体数の増加は、クレアチンクリアランスの低下を惹起するはずである。今回の検討では、NS群のクレアチンクリアランスは、他の2群に比して著明に低下していた。著者ら⁹⁾は、クレアチンクリアランスがGAと相関しないことを報告しており、その原因が球状硬化糸球体の出現による総糸球体の減少に起因するものであると考えている。そこで、

ネフローゼ期にGAが増大を示した今回の成績は、糸球体の球状硬化に伴うクレアチニンクリアランス(糸球体濾過量)の損失を最小限にいとめるため、残存している糸球体が代償的に肥大⁴⁹⁾した可能性が高い。

一方、最近、Harris, et al.¹¹⁾は、糸球体硬化率とメサンギウム体積率が有意の正相関を示したと報告しており、糸球体の球状硬化が高度のメサンギウム拡大による糸球体の終局像であるとしている。しかし今回の検討では、糸球体硬化率とメサンギウム/糸球体面積比の間には有意の相関が認められておらず、糸球体の球状硬化はメサンギウム拡大以外の複数の因子によって惹起されている可能性を捨て切れない。糸球体硬化には、成長因子や血管作動性物質が関与しているという報告もあり¹²⁾¹³⁾、今後の検討が望まれる。

結 論

インスリン非依存型糖尿病患者の腎生検組織で、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) インスリン非依存型糖尿病性腎症のネフローゼ期は機能低下が顕著であり、形態的には糸球体肥大(末期の代償性肥大)が認められた。

2) インスリン非依存型糖尿病性腎症のメサンギウム域の拡大(びまん性病変)は、ネフローゼ期に著明に進行していた。また顕性蛋白尿期と同程度のびまん性病変を有する症例が、微量アルブミン尿期の症例に多数含まれていることが示唆された。

3) インスリン非依存型糖尿病の顕性腎症では球状硬化糸球体の出現が著明であり、末期には代償的に糸球体が肥大する可能性が推測される。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました土肥和弘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。

本論文の要旨の一部は第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) 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。
- 2) 北内京子：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。奈医誌。46：631-637，1995。
- 3) Walker, J. D., Bending, J. J., Dodds, R. A., Mattock, M. B., Murrells, T. J. and Keen, H. : Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet II* : 1411-1415, 1989.
- 4) Østerby, R., Gundersen, H. J. G., Nyberg, G. and Aurell, M. : Advanced diabetic glomerulopathy. Quantitative structural characterization of nonoccluded glomeruli. *Diabetes* 36 : 612-619, 1987.
- 5) 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.
- 6) 石原京子, 金内雅夫, 土肥和弘, 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。
- 7) Schmitz, A., Gundersen, H. J. G. and Østerby, R. : Glomerular morphology by light microscopy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 37 : 38-43, 1988.
- 8) Fogo, A., Hawkins, E. P., Berry, P. L. and Glick, A. : Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int.* 38 : 115-123, 1990.
- 9) Østerby, R., Parving, H. H., Nyberg, G., Hommel, E., Jørgensen, H. E., Løkkegaard, H. and Svalander, C. : A strong correlation between glomerular filtration rate and filtration surface in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 31 : 265-270, 1988.
- 10) 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.

- 11) **Harris, R. D., Steffes, M. W., Bilous, R. W., Sutherland, D. E. and Mauer, S. M.** : Global glomerular sclerosis and glomerular arteriolar hyalinosis in insulin dependent diabetes. *Kidney Int.* **40** : 107-114, 1991.
- 12) **Watanabe, Y., Kashihara, N., Makino, H. and Kanwar, Y. S.** : Modulations of glomerular proteoglycans by insulin-like growth factor 1. *Kidney Int.* **41** : 1262-1273, 1992.
- 13) **Cotes, P., Dumler, F., Venkatachalam, K. K., Goldman, J., Sastry, K. S. S., Venkatachalam, H., Bernstein, J. and Levin, N. W.** : Alterations in glomerular RNA in diabetic rats : Role of glucagon and insulin. *Kidney Int.* **20** : 491-499, 1981.