

ネフローゼ症候群を呈した糖尿病性腎症の臨床病理学的研究

奈良県立医科大学第1内科学教室

金内雅夫, 川野貴弘, 椎木英夫, 土肥和紘

CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF DIABETIC NEPHROPATHY
ASSOCIATED WITH NEPHROTIC SYNDROME

MASAO KANAUCHI, TAKAHIRO KAWANO, HIDEO SHIIKI and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received December 17, 1997

Abstract: We determined the clinical and pathological characteristics of diabetic patients with nephrotic syndrome who underwent renal biopsy between January 1982 and December 1996. The subjects were 19 males and 7 females, aged 43 to 74 (mean 58) years. Mean duration of diabetes was 13.2 years. Urinary protein excretion was 3.5 - 26.4 (mean 7.5) g/day, serum total protein concentration 3.8 - 6.4 (mean 5.3) g/dl, serum albumin concentration 1.9 - 3.3 (mean 2.8) g/dl, serum creatinine concentration 0.6 - 3.0 (mean 1.4) mg/dl, and creatinine clearance 13 - 87 (mean 46) ml/min. Hypercholesterolemia was present in 54 % of patients, and hypertension in 77 %. Almost all of the patients had both diabetic retinopathy and neuropathy, whereas macroangiopathy was noted in only 4 patients. Advanced changes in diffuse and nodular glomerular lesions accompanied by vascular lesions were found in most of the patients. We conclude that diabetes with nephrotic syndrome is associated with advanced morphological changes in both glomerular and vascular lesions.

Index Terms

diabetic nephropathy, nephrotic syndrome, renal biopsy

はじめに

糖尿病性腎症は、二次性ネフローゼ症候群を呈する代表的な疾患である。しかも、ネフローゼ症候群を呈する時期(ネフローゼ期)は、持続性蛋白尿の出現から末期腎不全に至る腎症の進展過程のなかで重要な位置を占めており、的確な治療法が確立されていないので極めて難治である。しかし、近年の糖尿病性腎症に対する病期分類の潮流は、欧米の Mogensen, et al.¹⁾の学説はもとより、本邦での厚生省糖尿病調査研究班の分類²⁾をみても、持続性蛋白尿期(顕性蛋白尿期)とそれに続く腎不全期を明確に区別してはいるにもかかわらず、ネフローゼ期を独立した病期として扱う姿勢を採っていない。かかる背景もあって、糖尿病性腎症でのネフローゼ期に焦点を当て

た研究は少ないのが実情であり³⁻⁶⁾、その臨床像と腎組織所見についての知見もきわめて乏しい⁷⁾。そこで、今回の研究では、ネフローゼ期に腎生検が実施された糖尿病患者を対象として、その臨床的および病理学的特徴について検討した。

対象と方法

1. 対象

1982年1月から1996年12月の期間に奈良県立医科大学第1内科で腎生検が施行されたインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)患者のなかで1日3.5g以上の尿蛋白排泄量を示し、かつ血清総蛋白濃度6.0g/dl以下の低蛋白血症、または血清アルブミン濃度3.0g/dl以下の低アルブミン血症のいずれかを満たした26例を対象にした。

ただし、腎生検で原発性糸球体腎炎の合併例と判断された症例は除外した。なお、今回の検討では、高脂血症(血清総コレステロール濃度 250 mg/dl 以上)、および浮腫の有無については対象の選択条件として問わないことにした。

2. 臨床検討項目

患者背景：性別、腎生検時の年齢、糖尿病の推定罹病期間、浮腫の程度(局所性浮腫、全身性浮腫)、高血圧の有無(WHO/ISHの基準⁹⁾)、および糖尿病の治療法(食事療法、経口血糖降下薬、インスリン療法)について調査した。

合併症：糖尿病性網膜症(なし、単純性網膜症、増殖性網膜症)、糖尿病性神経障害(なし、多発性末梢神経障害、自律神経障害)、および大血管症(虚血性心疾患、脳血管障害、末梢血管障害)の合併について調査した。

臨床検査成績：1日尿蛋白排泄量、血清総蛋白濃度、血

清アルブミン濃度、血清クレアチニン濃度、クレアチニンクリアランス値、および血清総コレステロール濃度を調査した。

3. 腎生検所見

糸球体びまん性病変：Gellman, et al.⁹⁾の基準により、D 0~D IV度の5段階に分類した。

糸球体結節性病変：Gellman, et al.⁹⁾の基準により、N 0~N IV度の5段階に分類した。

血管病変：Takazakura, et al.¹⁰⁾の基準により、V 0~V III度の4段階に分類した。

成 績

1. 臨床像

1) 患者背景(Table 1)

性別：男性が19例(73%)、女性が7例(27%)であった。

Table 1. Patient characteristics and laboratory data

Case	Age (yr)	Sex	Duration of DM (yr)	Edema	Hyper-tension	DR	DN	MA	Therapy	UP (g/day)	TP (g/dl)	Salb (g/dl)	Scr (mg/dl)	Ccr (ml/min)	TC (mg/dl)
1	43	M	10	L	+	P	A	—	Diet	5.4	5.3	2.9	1.5	39	214
2	45	M	15	L	+	P	P	—	Diet	8.6	5.1	2.5	0.6	76	186
3	46	M	10	L	—	P	P	—	Insulin	3.5	4.7	2.8	0.8	66	118
4	49	M	10	L	+	P	P	—	Insulin	5.7	4.1	1.9	0.7	74	344
5	49	F	unknown	A	+	P	P	—	Diet	4.6	6.1	3.0	0.8	27	246
6	51	M	10	A	+	N	P	—	Diet	15.8	5.0	3.0	1.6	41	255
7	52	F	12	L	—	P	P	—	OHA	3.7	5.5	3.1	0.7	74	228
8	53	M	13	L	+	P	P	—	Insulin	3.5	5.5	2.7	1.4	35	357
9	53	M	unknown	L	+	P	N	—	Insulin	4.7	4.9	2.6	1.9	87	237
10	57	M	22	L	—	P	P	—	Insulin	3.5	5.8	3.3	0.8	84	267
11	57	M	6	L	+	S	N	+	OHA	6.3	5.2	3.0	1.6	32	379
12	58	M	14	L	+	P	A	—	OHA	10.4	6.1	2.9	3.0	20	268
13	58	M	6	L	—	S	P	+	OHA	4.5	5.2	3.0	2.3	15	184
14	60	M	15	A	+	P	P	—	Insulin	26.4	5.9	3.1	1.7	45	177
15	61	M	20	L	+	P	P	—	Insulin	3.5	5.4	3.1	1.7	22	308
16	62	M	13	L	+	P	P	—	Insulin	5.1	5.6	3.3	1.1	57	229
17	62	M	20	L	+	P	P	—	Diet	8.3	6.0	3.0	0.9	65	272
18	62	F	30	L	—	S	P	+	Insulin	5.0	5.2	2.8	1.8	26	251
19	63	M	16	L	—	P	P	—	Insulin	5.4	5.5	2.8	1.0	57	282
20	64	M	6	A	+	P	P	—	OHA	10.0	6.4	3.0	1.0	40	243
21	67	F	10	A	+	S	P	—	Diet	22.3	3.8	2.1	1.7	30	265
22	68	M	16	L	+	P	P	—	Insulin	4.4	5.9	2.7	1.2	25	328
23	68	M	5	L	+	P	P	—	Diet	4.7	4.6	2.4	0.8	70	180
24	71	F	16	A	+	P	P	+	OHA	11.3	5.5	3.1	1.3	24	275
25	72	F	14	A	+	P	P	—	Insulin	3.7	4.9	3.1	1.0	47	162
26	74	F	10	A	+	P	P	—	Diet	3.9	5.1	2.9	2.9	13	253

Edema : L, local edema ; A, anasarca.

DR, diabetic retinopathy ; N, no retinopathy ; S, simple retinopathy ; P, proliferative retinopathy. DN, diabetic neuropathy ; N, no neuropathy ; P, polyneuropathy ; A, autonomic neuropathy. MA, macroangiopathy. OHA, oral hypoglycemic agent. UP, urinary protein ; TP, total protein ; Salb, serum albumin ; Scr, serum creatinine ; Ccr, creatinine clearance ; TC, total cholesterol.

腎生検時の年齢：43歳から74歳に分布しており、平均が58.4歳であった。

腎生検時の糖尿病推定罹病期間：5年から30年に分布しており、平均が13.2年であった。

浮腫の程度：局所性浮腫が18例(69%)、全身性浮腫が8例(31%)に認められた。

高血圧：20例(77%)に認められた。

糖尿病の治療法：食事療法単独例が8例(31%)、経口血糖降下薬療法が6例(23%)、インスリン療法が12例(46%)であった。

2) 合併症(Table 1)

糖尿病性網膜症：網膜症を有さないものはわずか1例(4%)であり、単純性網膜症が4例(16%)、増殖性網膜症が21例(80%)に認められた。

糖尿病性神経障害：神経障害を有さないものはわずか2例(8%)であり、多発性末梢神経障害が22例(84%)、自律神経障害が2例(8%)に認められた。

大血管障害：虚血性心疾患が3例(急性心筋梗塞2例、陈旧性心筋梗塞1例)、脳血管障害が1例(脳出血1例)に認められたが、末梢血管障害の合併例はなかった。

3) 臨床検査成績(Table 1, 2)

1日尿蛋白排泄量：3.5gから26.4gに分布しており、平均が7.5gであった。その内訳は、3.5~4.9gが12例(46%)、5.0~9.9gが8例(30%)、10.0~14.9gが3例(12%)、15.0g以上のものが3例(12%)であった。

血清総蛋白濃度：3.8g/dlから6.4g/dlに分布しており、平均が5.3g/dlであった。6.0g/dl以下の低蛋白血症が23例(88%)であったのに対し、6.1g/dl以上のものは3例(12%)にすぎなかった。

血清アルブミン濃度：1.9g/dlから3.3g/dlに分布しており、平均が2.8g/dlであった。3.0g/dl以下の低アルブミン血症が19例(73%)であったのに対し、3.1g/dl以上のものは7例(27%)であった。

血清クレアチニン濃度：0.6mg/dlから3.0mg/dlに分布しており、平均が1.4mg/dlであった。その内訳は、1.0~1.9mg/dlの範囲の症例が15例(58%)で最も多く、ついで1.0mg/dl未満の8例(30%)、2.0~2.9mg/dlの2例(8%)、3.0mg/dl以上の1例(4%)の順に続いた。

クレアチニンクリアランス値：13ml/分から87ml/分に分布しており、平均が46ml/分であった。30ml/分未満と30~49ml/分の症例がそれぞれ8例(31%)づつで多く、ついで70ml/分以上の6例(23%)、50~69ml/分の4例(15%)の順に続いた。

血清総コレステロール濃度：118mg/dlから379mg/dl

Table 2. The distribution of laboratory data

Items	n	%
Urinary protein (g/day)		
3.5-4.9	12	46
5.0-9.9	8	30
10.0-14.9	3	12
≥15.0	3	12
Total protein (g/dl)		
≤5.0	7	27
5.1-5.5	11	42
5.6-6.0	5	19
>6.0	3	12
Serum albumin (g/dl)		
≤2.0	1	4
2.1-2.5	3	12
2.6-3.0	15	57
>3.0	7	27
Serum creatinine (mg/dl)		
<1.0	8	30
1.0-1.9	15	58
2.0-2.9	2	8
≥3.0	1	4
Creatinine clearance (ml/min)		
<30	8	31
30-49	8	31
50-69	4	15
≥70	6	23
Total cholesterol (mg/dl)		
<250	12	46
250-299	9	34
300-349	3	12
≥350	2	8

Table 3. Summary of light microscopic findings

Pathological findings	n	%
Diffuse lesion		
0	0	0
I	0	0
II	1	4
III	12	46
IV	13	50
Nodular lesion		
0	2	8
I	8	30
II	6	24
III	8	30
IV	2	8
Vascular lesion		
0	0	0
I	4	16
II	8	30
III	14	54

dlに分布しており、平均が250 mg/dlであった。しかし、250 mg/dl以上の高コレステロール血症は14例(54%)にとどまった。

2. 腎生検所見(Table 3)

糸球体びまん性病変：D I度以下の症例はなく、D II度が1例(4%)、D III度が12例(46%)、D IV度が13例(50%)に認められた。

糸球体結節性病変：N 0度が2例(8%)、N I度が8例(30%)、N II度が6例(24%)、N III度が8例(30%)、N IV度が2例(8%)であった。

血管病変：V 0度の症例はなく、V I度が4例(16%)、V II度が8例(30%)、V III度が14例(54%)に認められた。

考 察

1. 臨床像

糖尿病の罹病期間：佐々木ら¹¹⁾は、NIDDM患者1,196例の検討から、糖尿病の発症から持続性蛋白尿の出現までの期間が平均11.1年であったと報告している。また大塚ら⁴⁾は、ネフローゼ症候群を経過して維持透析に移行した糖尿病性腎症20例について検討し、糖尿病発症から蛋白尿出現までの期間は平均11.1年、蛋白尿出現から透析導入までは平均3.6年、ネフローゼ症候群から透析導入までは平均1.2年であったと報告している。つまり、ネフローゼ症候群の発症に要する罹病期間は、平均13.5年と算出されることになる。さらに、中本ら⁷⁾によると、ネフローゼ期に相当するD III～IV度の腎病変の形成には約13～15年の罹病期間が必要という。しかし、NIDDM症例では発症時期が不明で罹病期間を正確に把握し得ないこともあるので、ときに数年の経過でネフローゼ症候群を合併することも経験される。今回の検討では、平均罹病期間が13.2年であり、諸家の報告と矛盾するところはなかった。

浮腫と高血圧：浮腫は、ネフローゼ症候群の診断基準の1項目に挙げられているが、必須条件ではないとされている。しかし、糖尿病性腎症では溢水傾向が強く、浮腫も高度な場合が多い。今回の検討でも、全例に浮腫が認められており、うち31%の症例は胸腹水などの腔水症を伴う全身性浮腫を呈していた。また、ネフローゼ期の糖尿病性腎症に高血圧が合併する頻度は90%以上の高率であるといわれているが⁴⁾、今回の検討でも77%の症例に高血圧の合併が認められた。

蛋白尿と低蛋白血症：ネフローゼ症候群の診断基準は、1日3.5 g以上の尿蛋白排泄量と6.0 g/dl以下の低蛋白血症(または3.0 g/dl以下の低アルブミン血症)の両項

目を満たすことを要求している。糖尿病性腎症に伴うネフローゼ症候群では浮腫や溢水などの体液過剰に対する管理が極めて困難になり、しばしば早期の透析導入を余儀なくされるが、その背景として高度の低蛋白血症が重要視されている¹²⁾。高橋ら³⁾は、糖尿病性腎症ネフローゼ期での血清総蛋白濃度が平均5.7 g/dl、血清アルブミン濃度が平均2.9 g/dlであったと報告している。また、Hebert, et al.⁶⁾の報告には血清総蛋白濃度についての記載はないが、ネフローゼ期での血清アルブミン濃度が平均3.3 g/dlであったという。今回の検討では、血清総蛋白濃度が平均5.3 g/dlであり、5.0 g/dl以下の高度の低蛋白血症も27%に認められた(同様に、血清アルブミン濃度は平均2.8 g/dlであり、2.5 g/dl以下の低アルブミン血症の頻度は16%であった)。一方、実地臨床においては、一次性・二次性のネフローゼ症候群を問わず、高度の蛋白尿が持続しても低蛋白血症(低アルブミン血症)の認められない症例も時に経験される。今回の対象のなかにも、6.0 g/dlを超える血清総蛋白濃度の症例が3例(12%)、3.0 g/dlを超える血清アルブミン濃度の症例が7例(27%)に認められた。

腎機能：高橋ら³⁾は、糖尿病性腎症ネフローゼ期の血清クレアチニン値が平均2.6 mg/dl、Ccr値が平均29 ml/分であったと述べている。一方、Hebert, et al.⁶⁾のネフローゼ症例は、年齢の若いIDDM患者であるためか、血清クレアチニン値が平均1.5 mg/dl、Ccr値が平均72 ml/分であり、腎機能が高度には障害されていなかった。今回の検討では、血清クレアチニン値が平均1.4 mg/dl、Ccr値が平均46 ml/分であり、腎機能障害も高度には進行していなかった。ただし、今回の成績は腎生検施行例に限定されたものであるため、糖尿病性腎症ネフローゼ期のなかでも腎機能障害の比較的軽い症例が対象として選別された可能性は否めない。

高脂血症：糖尿病性腎症ネフローゼ期の血清総コレステロール濃度について、高橋ら³⁾は平均261 mg/dl、Hebert, et al.⁶⁾は平均279 mg/dlであったと述べている。糖尿病患者では、糖尿病に固有の脂質代謝異常を伴う場合が多いので、ネフローゼ期には高脂血症がより助長されるのではないかと考えられてきた。しかし、今回の検討では、血清総コレステロール濃度の平均値は250 mg/dlにとどまっており、250 mg/dl以上の高コレステロール血症も全症例の54%にすぎなかった。高コレステロール血症は、一次性ネフローゼ症候群ではとくに顕著であるが、二次性ネフローゼ症候群では必発しないともいわれている¹³⁾。本症候群での脂質代謝異常の成因として、リポ蛋白リパーゼ(LPL)活性の低下、高比重リポ蛋白

(HDL)の尿中への漏出, 肝性超低比重リポ蛋白(VLDL)の合成亢進, レンチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)活性の低下, 低比重リポ蛋白(LDL)レセプターでの取り込み障害などが想定されている¹⁴⁾。しかし, これらの知見は主に一次性ネフローゼ症候群での特徴を反映したものであり, 糖尿病状態あるいは腎機能障害を少なからず併存しているネフローゼ期の糖尿病性腎症での脂質代謝異常の病態については, まだ不明な点が多い。つまり, 糖尿病性腎症でのネフローゼ期にみられる血清脂質値はこれらの種々の要因によって修飾されている可能性が高く, その詳細は今後の検討課題として残される。

網膜症と神経障害: 大塚ら⁴⁾は, ネフローゼ期の19例中18例(94.7%)がScott分類Ⅲ期以上の網膜症を有しており, 残る1例もScott分類Ⅰ期であったと報告している。また, 高橋ら³⁾も, 26例中24例(92%)が増殖性網膜症を合併していたと述べている。著者らの成績でも, 80%の症例が増殖性網膜症にまで進展していた。つまり, ネフローゼ期には糖尿病性網膜症を合併していない症例は皆無に近く, ごく一部は毛細血管瘤に留まるものもあるが, 大半が単純性網膜症からより高度の眼底所見を示すと考えられる。一方, 糖尿病性神経障害の出現は, 糖尿病の罹病期間や血糖管理状態と必ずしも一致しないといわれている。今回の検討では, 全例に神経伝導速度を測定していないので, 神経障害の有無は臨床症状と他覚所見(振動覚, 腱反射など)に基づいて判定されたのであるが, 84%に末梢神経障害, 8%に自律神経障害, 併せて92%に糖尿病性神経障害の合併がみられたことになる。ただし, 糖尿病でのネフローゼ症候群は長期の罹病期間と相応の血糖不良を基盤として発症するのであるから, かかる患者に神経障害の合併率が高くても当然であるのかもしれない。

大血管障害: 糖尿病患者での細小血管障害と大血管障害が相関するか, あるいは並行するかについては結論がでていない。今回の検討では, 虚血性心疾患が3例, 脳血管障害が1例に認められたにすぎず, 腎症と大血管障害の関連は密接ではないような印象を受ける。しかし, 今回のように対象をネフローゼ症候群に限定した研究では, 症例の大半が長期の罹病期間と過去の血糖管理の不摂生の帰結として腎症を発症していることになるから, 動脈硬化症が進展する素地も自然と高くなるに違いない。しかも, 対象の年齢が比較的高齢であったことから, 退院後の経過を追跡すれば大血管障害の発症率が高まる可能性もでてくる。つまり, 今回の結果から腎症の重症度と大血管障害の合併が密接でないとは即断できない。

2. 腎生検所見

ネフローゼ期の糖尿病性腎症に焦点を当てた病理学的研究は, 著者らが内外の文献を渉猟した範囲で見当たらない。唯一, 中本ら⁷⁾の報告は, ネフローゼ期の症例に限定した成績ではないが, 多数の腎生検施行例について臨床病理学的に検討しており, そのなかでネフローゼ期に該当する症例の病理学的所見についても触れている。その中本ら⁷⁾の成績によると, 持続性蛋白尿は糸球体びまん性病変のDⅡ度に出現し始めるが, 1日3.5g以上の蛋白尿はDⅢ~Ⅳ度の症例に限られ, ほとんどが結節性病変を伴うという。しかし, 一部にはびまん性病変のみで結節性病変を示さない症例が存在することも事実であり, したがってネフローゼ症候群の出現には結節性病変が不可欠ということにはならない。今回の検討でも, 中等度(DⅡ度)の1例を除く全例が高度(DⅢ~Ⅳ度)の糸球体びまん性病変を呈しており, 結節性病変も全症例の92%に認められた。さらに, 著者らは血管病変についても検討したが, 中等度~高度の血管病変(VⅡ~Ⅲ度)が全症例の84%に認められた。血管病変は, 加齢および高血圧と不可分のものであり, 糖尿病自体に由来する糸球体病変とは独立した組織障害をもたらす可能性がある。とくに, 高血圧の存在は, 小葉間動脈の内膜肥厚と中膜平滑筋の傷害, 輸入細動脈の硝子変化, および糸球体の虚脱を招来するといわれている。今回の対象に高血圧合併例が多いことも, 腎生検での血管病変が高度であったことを裏付けるものといえる。

ま と め

ネフローゼ期に腎生検が実施された糖尿病患者26例を対象として臨床的および病理学的特徴について検討し, 以下の成績が得られた。

1. 臨床像では, 平均年齢は58.4歳, 糖尿病の平均罹病期間は13.2年であり, 全身性浮腫が全症例の31%, 高血圧が全症例の77%に認められた。また, 大半の症例が糖尿病性網膜症と神経障害を合併していたが, 大血管症の合併は4例にすぎなかった。

2. 臨床検査成績では, 1日尿蛋白排泄量の平均が7.5g, 血清総蛋白濃度の平均が5.3g/dl, 血清アルブミン濃度の平均が2.8g/dl, 血清クレアチニン濃度の平均が1.4mg/dl, クレアチニンクリアランス値の平均が46ml/分であった。250mg/dl以上の高コレステロール血症は全症例の54%にとどまった。

3. 腎生検所見では, 中等度(DⅡ度)の1例を除いて全例が高度(DⅢ~Ⅳ度)の糸球体びまん性病変を呈しており, 結節性病変も全症例の92%に認められた。さらに,

中等度から高度(V II~III度)の血管病変が全症例の84%に認められた。

本論文の内容は、第39回日本腎臓学会学術総会(1996年5月、倉敷)で発表した要旨に、その後の1996年12月までの症例を追加して検討したものである。

文 献

- 1) **Mogensen, C. E., Christensen, K. and Vittinghus, E.** : The stages in diabetic renal disease. *Diabetes* **32** (Suppl 2) : 64-78, 1983.
- 2) 厚生省糖尿病調査研究班：糖尿病性腎症病期分類。平成3年度厚生省糖尿病調査研究班報告書, p 317, 厚生省, 1991.
- 3) 高橋千恵子, 成瀬典子, 馬場園哲也, 新城孝道, 平田幸正：透析に至った糖尿病性腎不全患者の透析前1年の経過について。ネフローゼ群と非ネフローゼ群の比較。東女医大誌。 **56** : 903-903, 1986.
- 4) 大塚和子, 吉田政彦, 小出 輝：糖尿病性腎障害進展におけるネフローゼ症候群の意義。糖尿病 **31** : 1-6, 1988.
- 5) **Dornan, T. L., Jenkins, S., Cotton, R. E., Tattersall, R. B. and Burden, R. P.** : The nephrotic syndrome at presentation of IDDM. *Diabetic Med.* **5** : 387-390, 1988.
- 6) **Hebert, L. A., Bain, R. P., Verme, D., Cattran, D., Whittier, F. C., Tolchin, N., Rohde, R. D. and Lewis, E. J.** : Remission of nephrotic range proteinuria in type 1 diabetes. *Kidney Int.* **46** : 1688-1693, 1994.
- 7) 中本 安, 保田 正：糖尿病性腎症. 腎と透析 **30** : 573-578, 1991.
- 8) **World Health Organization and International Society of Hypertension** : 1993 Guidelines for the management of mild hypertension ; memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens.* **7** : 689-693, 1993.
- 9) **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** : 312-367, 1959.
- 10) **Takazakura, E., Nakamoto, Y., Hayakawa, H., Kawai, K., Muramoto, S., Yoshida, K., Shimizu, M., Shinoda, A. and Takeuchi, J.** : Onset and progression of diabetic glomerulosclerosis. *Diabetes* **24** : 1-9, 1975.
- 11) 佐々木 陽, 堀内成人, 長谷川恭一, 上原ます子：糖尿病患者における持続性蛋白尿の出現頻度とその関連因子。糖尿病 **29** : 1017-1023, 1986.
- 12) 宇治原典子：インスリン非依存型糖尿病における糖尿病性腎症の透析導入に至る進展因子に関する研究。東女医大誌。 **61** : 988-997, 1991.
- 13) 斉藤喬雄：ネフローゼ症候群における脂質代謝異常。腎と透析 **42** : 183-186, 1997.
- 14) **Wheeler, D. C. and Bernard D. B.** : Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* **23** : 331-346, 1994.