

高度の間質病変を示した糖尿病性腎症の4例

奈良県立医科大学第1内科学教室

金内雅夫, 西野俊彦, 川野貴弘
池田祐貴子, 阪口江津子, 尾崎博基
井澤鉄之, 椎木英夫, 土肥和紘

FOUR CASES OF DIABETIC NEPHROPATHY WITH SEVERE INTERSTITIAL LESIONS

MASAO KANAUCHI, TOSHIHIKO NISHINO, TAKAHIRO KAWANO,
YUKIKO IKEDA, ETSUKO SAKAGUCHI, HIROKI OZAKI,
TETSUYUKI IZAWA, HIDEO SHIIKI and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received June 19, 1998

Abstract: Four male patients with diabetic nephropathy who had no or only mild glomerular lesions but did have severe interstitial lesions are reported. The mean duration of diabetes was 4.3 years. All patients had coronary artery disease and smoked, two had hypertension, and none had diabetic retinopathy. Microalbuminuria was detected in 2 patients, and increases in urinary excretion of $\beta 2$ -microglobulin and/or NAG were observed in 3 patients. Renal biopsy specimens in all 4 patients revealed severe interstitial fibrosis with or without infiltration by mononuclear cells, and arteriolar hyalinosis. Drug-induced nephropathy, pyelonephritis, gouty kidney, hypokalemia and hypercalcemia were excluded. These observations suggested the hypothesis that diabetes mellitus directly affects the development of interstitial lesions associated with ischemic renal injury induced by arterio- and/or arteriosclerosis. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 49, 271~277, 1998)

Key words: diabetic nephropathy, interstitial lesions, ischemic renal injury

はじめに

糖尿病性腎症は臨床病期分類¹⁾での区分によると腎症前期から早期腎症期を經過して顕性腎症期へと進展していくが、一般に各病期に対応する病理組織像が一様で均質なものであると捉えられがちである。確かに、インスリン依存型糖尿病(IDDM)患者では、糖尿病の発症から腎症に至る経過が類型的であるので、糸球体病変、間質病変、および血管病変の出現態度が概ね並行するといわれている^{2,3)}。しかし、インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)患者では、糖尿病の発症年齢が若壮年から老年層にまで広い範囲に分布しているうえに、加齢、高血

庄、心血管合併症などの背景因子が多彩であるため、腎組織病変も不均質になることが予想される^{4,5)}。従来、糖尿病性腎症の間質病変は、薬物性腎障害や腎盂腎炎に伴う続発性のものか、高度の糸球体病変に随伴する二次的变化として位置づけられてきた⁶⁾。しかし、1996年にFioretto, et al.⁷⁾は、微量アルブミン尿を呈したNIDDM患者34例の腎組織病変の特徴を検討し、糸球体病変が軽微であるにもかかわらず高度の間質病変や血管病変を有する非典型例が全体の41%を占めていたことを報告した。この成績は、単にNIDDM患者の腎組織病変に多様性が存在することを示したにとどまらず、糖尿病性腎症の進展過程がその基本病型である糸球体びまん性病変の

拡大のみに帰属しないことを意味しており、糖尿病性腎症の成因と対策を考えるのに重要な問題を提起したといえる。かかる非典型例が本邦での NIDDM 患者にも普遍的に存在するかどうかは明確でないが、同様の症例を地道に集積して綿密に分析することが糖尿病性腎症の病態解析に不可欠であると考えられる。今回、著者らは、薬物性腎障害や腎盂腎炎を伴わず、しかも糸球体病変が軽微であるにもかかわらず高度の間質病変を示した糖尿病性腎症の 4 例を経験したので、その臨床病理学的特徴について報告する。

I. 症 例

症例 1：71 歳，男性。無職(元運転手)。2 年前(69 歳時)に糖尿病を指摘され、食事療法を継続していた。1993 年 2 月 15 日の夕刻に前胸部痛が出現し、その後も胸痛が持続したため、翌日に某病院を受診して不安定狭心症と診断された。2 月 17 日に治療を目的として当科へ転院した。冠危険因子は、糖尿病と喫煙(1 日 20 本×15 年)である。責任病変血管(左冠動脈前下行枝)に対して経皮的冠動脈形成術が施行され、狭心症状は軽快した。微量アルブミン尿が陽性で、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン($\beta 2$ MG) 値も高値であったため、糖尿病性腎症の精査を目的として腎生検が施行された。

症例 2：62 歳，男性。会社役員。30 年前(32 歳時)に高血圧と診断され、近医に不定期に通院していた。その間、尿検査や血糖測定が実施されていないので糖尿病の発症時期は不明であるが、1 年前(61 歳時)には尿糖を指摘されていたという。ただし、糖尿病に対する治療は受けていなかった。1990 年 9 月から前胸部痛が出現するようになり、某病院で狭心症に対する薬物治療を受けていた。1991 年 4 月初旬から、口渇と多尿が出現したため、糖尿病のコントロールを目的として 4 月 24 日に入院した。微量アルブミン尿が陽性、尿中 $\beta 2$ MG 値も高値であったため、糖尿病性腎症の精査を目的として腎生検が施行された。なお、本例の冠危険因子は、糖尿病、肥満、高血圧、高脂血症(血清総コレステロール値 244 mg/dl)、および喫煙(1 日 20 本×30 年)である。

症例 3：65 歳，男性。僧侶。10 年前(55 歳時)に糖尿病を指摘されており、近医で経口血糖降下薬による治療を受けていた。同時期から本態性高血圧症も指摘されたが、降圧薬の服用は不規則であった。58 歳時に急性心筋梗塞(病変部位不詳)のために某病院に入院したが、以後は胸痛を自覚していなかった。1995 年 4 月 28 日に前胸部痛が出現し、胸痛は一旦軽快したが、翌 29 日に再び胸痛が出現したので当科に入院した。急性心筋梗塞(下壁梗塞)

と診断され、責任病変血管(右冠動脈)に対して経皮的冠動脈形成術が施行された。冠危険因子は、糖尿病、高血圧、および喫煙(1 日 20 本×20 年)である。微量アルブミン尿は陰性であったが、腎機能が軽度低下していたので、糖尿病性腎症の精査を目的として腎生検が施行された。

症例 4：64 歳，男性。大工。1994 年 1 月中旬から労作時に前胸部痛が頻回に出現するようになったが、胸痛は安静で軽快していた。同年 3 月 5 日の早朝、高度の前胸部痛が出現したので当科に入院した。急性心筋梗塞(前壁中隔梗塞)と診断され、責任病変血管(左冠動脈前下行枝)に対して経皮的冠動脈形成術が施行された。本例は、糖尿病に関する病歴が不明であり、入院時の 75 g 経口ブドウ糖負荷試験ではじめて糖尿病と診断されたことになる。冠危険因子は、糖尿病と喫煙(1 日 30 本×40 年)である。微量アルブミン尿は陰性であったが、尿中 NAG 活性が高値を示したので、糖尿病性腎症の精査を目的として腎生検が施行された。

II. 臨床病理学的検討

1. 臨床像

今回の 4 症例の臨床像を Table 1 にまとめた。全例が男性であり、年齢は 62~71(平均 65)歳、糖尿病の罹病期間は 1~10(平均 4.3)年であった。肥満は 1 例(25%)、高血圧合併は 2 例(50%)、喫煙習慣と冠動脈疾患の合併は全例に認められた。眼底所見では、糖尿病性網膜症は 1 例もなく、高血圧性変化が 2 例、動脈硬化性変化が全例に検出された。

2. 使用薬物

糖尿病の治療法は、食事療法が 1 例、経口血糖降下薬が 2 例、およびインスリン療法が 1 例であった。降圧療法は 2 例に実施されており、いずれの症例にもカルシウム拮抗薬が使用されている。冠動脈疾患に対する治療薬として、大半の症例で塩酸チクロピジン、硝酸イソソルビド、ニコランジル、塩酸ジルチアゼムなどが使用されていた。その他の使用薬物は、抗不整脈薬(塩酸アブリジン)、消化性潰瘍治療薬(ファモチジン、テブレノン)、および消化酵素薬であった(Table 2)。

3. 検査成績

尿検査では、微量アルブミン尿が 2 例、正常アルブミン尿が 2 例であり、高度の白血球尿や細菌尿が検出されたものは 1 例も存在しなかった。尿中 $\beta 2$ MG 値は 2 例で高値、尿中 NAG 活性も 2 例で高値を示した。腎機能では、血清クレアチニン(Scr)値が 0.6~1.0(平均 0.85) mg/dl、クレアチニクリアランス(Ccr)値が 61~77(平均 71) ml/分であり、高度の腎機能障害例はなかった。電

Table 1. Clinical characteristics of present four cases

Case	Age/Sex	Duration of diabetes (yrs)	BMI (kg/m ²)	BP (mmHg)	Smoking habit (ps×yrs)	CAD	Eye ground		
							DMR	H	S
1	71M	2	23.7	138/88	20×15	AP	0	0	1
2	62M	1	28.6	134/76	20×30	AP	0	2	2
3	65M	10	22.9	196/98	20×20	AMI	0	2	1
4	64M	unknown	21.2	110/50	30×40	AMI	0	0	1

Abbreviations are : BMI, body mass index ; BP, blood pressure ; CAD, coronary artery disease ; AP, angina pectoris ; AMI, acute myocardial infarction ; DMR, diabetic retinopathy ; H, hypertensive changes ; S, sclerotic changes.

Table 2. Treatment modality in present four cases

Case	Treatment for diabetes	Treatment for hypertension	Treatment for coronary artery disease	Other drugs
1	diet alone	none	ticlopidine, isosorbide dinitrate, nicorandil	aprimidine, famotidine, teprenone
2	insulin (Penfill 30R)	nicardipine	ticlopidine, nicorandil	digestant (Berizym)
3	acetoheamide	nifedipine	isosorbide dinitrate, nicorandil, aspirin	none
4	glibenclamide	none	ticlopidine, nicorandil, diltiazem	none

解質については、3.5 meq/l以下の低カリウム血症および10.0 mg/dl以上の高カルシウム血症は認められなかった。また、血清尿酸値についても、7.0 mg/dl以上の高尿酸血症例はなかった。血糖管理状況では、HbA1c値が5.5~10.4(平均7.4)%であり、良好なものから不良なものまで一定した傾向を示さなかった(Table 3)。

4. 腎組織像

今回の4症例の腎生検組織所見をTable 4にまとめた。

糸球体病変 : Gellman et al.⁸⁾の分類で区分した。びまん性病変は全例でI度(一部にPAS染色陽性域の拡大を示す糸球体が散在する)にとどまっております。II度(糸球体全域にPAS染色陽性域の拡大がみられる)以上に進行した症例がなかった。また、結節性病変を有する症例は1例もなかった。腎生検標本中に観察された硬化糸球体率も、0~18%であり、低頻度であった。

尿細管間質病変 : 尿細管の萎縮が3例に認められた。間質病変の程度は、既報⁹⁾のとおり軽度、中等度および高度の3段階で評価した。間質の線維化は、全例で高度かつ広範であった。また、間質への単核球の細胞浸潤は2例(軽度1例、中等度1例)に認められた。

血管病変 : Takazakura et al.¹⁰⁾の基準で区分した。I度(部分的な硝子様物質の沈着)が2例、II度(血管壁の約半周に硝子様物質の沈着)が2例に認められた。ただ

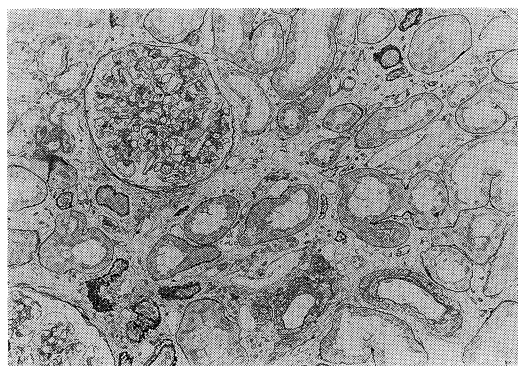


Fig. 1. The renal biopsy specimen from Patient 4.

There are widespread foci of interstitial fibrosis, although the glomeruli show mild expansion of the mesangial area (PAS stain, ×160).

し、最高度のIII度(血管壁のほぼ全周に硝子様物質の沈着)は、全例で認められなかった。

なお、代表例として、症例4の光顕像をFig. 1に示した。

Table 3. Laboratory findings of present four cases

Case	Urinary m-Alb ($\mu\text{g}/\text{min}$)	Urinary $\beta 2\text{MG}$ ($\mu\text{g}/\text{day}$)	Urinary NAG (U/day)	Scr (mg/dl)	Ccr (ml/min)	K (meq/l)	Ca (mg/dl)	UA (mg/dl)	HbA1c (%)
1	23.3	1,350	5.5	0.9	77	3.6	8.3	3.9	5.5
2	32.0	609	7.3	1.0	61	4.8	9.4	5.0	10.4
3	7.0	28	2.1	0.9	69	4.3	9.2	6.0	6.9
4	7.0	nd	15.0	0.6	77	4.0	8.7	3.8	6.6

Abbreviations are : m-Alb, microalbumin ; $\beta 2\text{MG}$, $\beta 2$ -microglobulin ;
NAG, N-acetyl-D-glucosaminidase ; Scr, serum creatinine ;
Ccr, creatinine clearance ; UA, uric acid.

III. 考 察

1. 間質病変の出現態度

糖尿病性腎症での間質病変の重要性が認識されたのは、間質線維化の程度と Scr 値の関連を見いだした Bohle 一派¹¹⁾の研究を嚆矢とする。ついで、Thomsen et al.¹²⁾は、IDDM 患者の剖検腎標本を検討し、間質領域の拡大が Scr 値と正相関することを報告した。ここで、間質領域は組織標本を糸球体、尿細管、間質、および血管に区分したときの相対面積をさすものであり、線維化の程度に言及していない。また、Mauer et al.²⁾は、IDDM 患者の腎生検標本を検討し、間質線維化の程度が Ccr 値と負相関、メサンギウム基質の拡大と正相関を示したと報告している。さらに、Lane et al.³⁾は、間質(浮腫と線維化の両者を含む)の拡大が糖尿病罹病期間および尿蛋白量と正相関し、かつメサンギウム基質の拡大、硬化糸球体の比率および細動脈病変とも正相関することを明らかにしている。一方、NIDDM 患者について、Ueno et al.¹³⁾は、間質領域(前述と同様)の拡大が尿蛋白量、血圧値、メサンギウム域の拡大、および硬化糸球体率と正相関したと述べている。これらの成績は、糖尿病性腎症での間質病変が糸球体病変の進展に随伴したものであることを意味している。

しかし最近、Fioretto et al.⁷⁾は、微量アルブミン尿を呈した NIDDM 患者 34 例の腎生検像を検討することによって、臨床的に早期腎症として包括された症例群が組織学的に多様な亜集団から構成されていることを見いだした。つまり、その報告では、典型的な糖尿病性糸球体硬化症は全体の 29% にすぎず、他の 29% が微小変化かそれに近似の病変であり、残る 42% は糸球体病変が軽微であるにもかかわらず高度の尿細管間質病変(尿細管萎縮、尿細管基底膜肥厚、間質線維化)か血管病変を主体とする非典型例であった。今回の症例群は、Fioretto et al.

の提唱した第 3 のカテゴリーに該当するものであり、高度の間質病変に加えて軽度から中等度の血管病変を合併していることが特徴といえる。糸球体病変は微小変化が極めて軽微なびまん性病変に限られており、間質病変が糖尿病性糸球体硬化症に続発したものと考えられない。血管病変は細動脈の硝子化をもとに評価されているので、主として高血圧か加齢の影響をみていることになる。つまり、今回の症例群での間質病変は、糸球体病変とは独立して発生したか、あるいは併存する血管病変のうえに間質病変を惹起する素因が相乗的に作用して完成したかのいずれかであろうと考えられる。

2. 間質病変の成因

今回の症例群は、種々の原因による慢性尿細管・間質性腎炎が糖尿病患者に偶発的に合併したと考えられないこともない。慢性尿細管・間質性腎炎の原因として、薬物(重金属中毒を含む)、腎盂腎炎、痛風腎、電解質異常などとの鑑別が必要になる¹⁴⁾。さらに、基礎疾患の見当たらない場合でも、特異性慢性間質性腎炎の可能性を想定しなければならない^{15,16)}。一方、糖尿病では、動脈硬化性あるいは細動脈硬化性の血管障害に基づく腎虚血が間質病変の発症要因であることが予想されるが、最近では糖尿病自体による間質病変発症の分子機構についても論議され始めた^{17,18)}。以下に、今回の症例群における間質病変の発症機序について順を追って考察する。

薬物：鎮痛薬を習慣的に服用した既往がないので、鎮痛薬性腎症は否定される。鉛、水銀、カドミウムなどに暴露する職種についたこともなく、これらの汚染地域に居住したこともないことから、重金属中毒も否定される。なお、Table 2 に示した使用薬物の中に、慢性間質性腎炎を高頻度に惹起するものは含まれていない¹⁹⁾。

腎盂腎炎：尿路感染症の明らかな既往のないこと、検尿所見で膿尿や細菌尿が検出されないこと、腎生検時の画像診断(腹部超音波検査など)で腎盂・腎杯の拡張や変

Table 4. Summary of light microscopic findings

Case	Glomerular lesions			Tubulointerstitial lesions			Vascular lesions
	Diffuse	Nodular	Global sclerosis	Atrophy	Fibrosis	Cell infiltration	
1	I	0	0%	-	+++	-	II
2	I	0	0	+	+++	++	I
3	I	0	18	+	+++	-	II
4	I	0	4	+	+++	+	I

Diffuse and nodular glomerular lesions are graded as Gellman's criteria, and vascular lesions as Takazakura's criteria.

Tubulointerstitial lesions are graded as follows; +, mild; ++, moderate; +++, severe.

形などの所見がないこと、などから否定される。また、腎生検組織像でも、腎盂腎炎に特徴的な所見である甲狀腺濾胞様の尿管腔拡大と好酸性円柱形成は認められなかった。

痛風腎：痛風発作の既往のないことと、7.0 mg/dl 以上の高尿酸血症を呈した症例が1例も存在しないことから否定される。

電解質異常：低K血症および高Ca血症が尿細管間質障害の原因になる。長期間持続する低K血症では、近位尿細管細胞の空胞変性や萎縮、間質の線維化や細胞浸潤を伴う間質性腎炎の病像が認められる。一方、高Ca血症は、急速に進行した場合には尿管壊死による急性腎不全を発症するが、慢性に経過したときには尿管の萎縮、間質の線維化、および単核球の浸潤と腎石灰化症を呈する。今回の症例群には、低K血症および高Ca血症は認められず、腹部単純X線像で腎石灰化症の存在も確認されていない。

特発性慢性間質性腎炎：以上の原因が除外されたとしても、特発性慢性間質性腎炎の偶発合併である可能性は残されるかもしれない。特発性慢性間質性腎炎は慢性間質性腎炎の10~25%^{15,16)}にみられるとされるが、その診断はあくまで既知の原因を検索しても明らかでなかった場合の除外診断に基づくものである。特発性慢性間質性腎炎では一般に、腎機能が高度に障害されていることが多く、Scr値の平均値が4.6 mg/dlであったとするEknoyan et al.¹⁶⁾の成績を考慮すると、今回の症例群はこれに該当しないように思われる。また、4例全例が偶発的に特発性慢性間質性腎炎を合併したと考えるには、到底無理がある。

動脈硬化性腎硬化症：葉間動脈から弓状動脈を中心とした粥状硬化に起因した腎硬化症であり、全身性動脈硬化の部分症状として捉えることができる。支配領域が虚血に陥るため、糸球体係蹄の虚脱と尿管の萎縮、およ

び間質の線維化・細胞浸潤が認められる²⁰⁾。今回の症例群は、腎血管造影が実施されていないので確証には至らないが、老年者が多いことと、全例に冠動脈疾患を合併していたことから、間質病変の成立に動脈硬化性腎硬化症の関与が大きいものと考えられる。さらに、今回の全例に喫煙習慣が認められたことは、腎虚血がより高度であった可能性を支持する所見であるとともに、喫煙²¹⁾が直接的に尿管細胞障害を惹起して間質病変の成立に寄与したことも窺わせる。

細動脈硬化性腎硬化症：小葉間動脈から細動脈にかけての壁肥厚と硝子様変性を特徴としたもので、本態性高血圧に起因する。虚血領域に一致して、糸球体の硝子化と尿管の萎縮・脱落、および間質の線維化・細胞浸潤がみられる²²⁾。ただし、今回の症例群では、本態性高血圧の合併率が50%であり、腎生検での細動脈病変も軽度から中等度にとどまっていた。したがって、高血圧合併例では、動脈硬化性腎硬化症と細動脈硬化性腎硬化症が相乗的に間質病変の成立に関与している可能性もあるといえる。

糖尿病自体による間質病変成立の分子機構：培養近位尿管細胞でのI型、III型、およびIV型コラーゲンの産生は高糖濃度条件下で増加することが報告されている²³⁾。また、ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットの近位尿管にIV型プロコラーゲンmRNAの発現が*in situ* hybridization法で確認されている²⁴⁾。さらに、高血糖によるポリオール経路の活性化が近位尿管でのコラーゲン産生を促進するという²⁵⁾。これらの成績は、腎虚血や間質での線維芽細胞の増殖を介さなくても、尿管細胞に対する高血糖の直接的な影響によって間質の線維化が発生しうること示唆している。一方、種々の成長因子およびサイトカインについては、主として糸球体での病態を中心に検討されてきたが、間質病変の成立への機構も明らかになりつつある。たとえば、高糖濃度条件下での

培養近位尿細管細胞は、TGF- β の添加によって成長が促進されるという²⁹⁾。これらの知見は、糖尿病での間質病変が糸球体病変や血管病変とは独立して、換言すれば糖尿病自体によって発現し得ることを示唆するものといえよう。

以上の考察過程を総括すると、今回の症例群での間質病変は、動脈硬化性および細動脈硬化性血管障害を基盤にして惹起されたものであることは疑うべくもないが、加えて喫煙習慣と糖尿病自体による代謝性の因子が促進的に作用して成立したものと考えたい。

ま と め

糸球体病変が軽微であるにもかかわらず高度の間質病変を示した糖尿病性腎症の4例を臨床病理学的に検討し、糖尿病における間質病変の成因について考察した。

本論文の要旨は、第37回日本腎臓学会総会(1994年12月、千葉市)および第41回日本糖尿病学会年次学術集会ワークショップ(1998年5月、和歌山市)において発表した。

文 献

- 1) **Mogensen, C. E., Christensen, C. K. and Vittinghus, E.** : The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* **32** (Suppl 2) : 64-78, 1983.
- 2) **Mauer, S. M., Steffes, M. W., Ellis, E. N., Sutherland, D. E. R. and Brown, D. M.** : Structural-functional relationship in diabetic nephropathy. *J Clin. Invest.* **74** : 1143-1155, 1984.
- 3) **Lane, P. H., Steffes, M. W., Fioretto, P. and Mauer, M.** : Renal interstitial expansion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* **43** : 661-667, 1993.
- 4) **Inomata, S., Nakamoto, Y., Inoue, M., Itoh, M., Ohsawa, Y. and Masamune, O.** : Relationship between urinary albumin excretion rate and renal histology in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Diabetic Complications* **3** : 172-178, 1989.
- 5) **Suzuki, Y. and Arakawa, M.** : The relationship between clinico-pathological findings and prognosis in diabetic nephropathy patients. *Jpn. J. Med.* **30** : 612-616, 1991.
- 6) **Nath, K. A.** : Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am. J. Kidney Dis.* **20** : 1-17, 1992.
- 7) **Fioretto, P., Mauer, M., Brocco, E., Velussi, M., Frigato, F., Muollo, B., Sambataro, M., Abaterusso, C., Baggio, B., Crepaldi, G. and Nosadini, R.** : Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* **39** : 1569-1576, 1996.
- 8) **Gellman, D. D., Pirani, C., Soothill, J. F., Muerhke, R. C. and Kark, R. M.** : Diabetic nephropathy; a clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine* **38** : 321-367, 1959.
- 9) **Kanauchi, M., Ishihara, K., Nishioka, H., Nishiura, K. and Dohi, K.** : Glomerular lesions in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *Internal Med.* **32** : 753-757, 1993.
- 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) **Bader, R., Bader, H., Grund, K. E., Mackensen-Haen, S., Christ, H. and Bohle, A.** : Structure and function of the kidney in diabetic glomerulosclerosis. *Path. Res. Pract.* **167** : 204-216, 1980.
- 12) **Thomsen, O. F., Andersen, A. R., Christiansen, J. S. and Deckert, T.** : Renal changes in long-term type 1 diabetic patients with and without clinical nephropathy. *Diabetologia* **26** : 361-365, 1984.
- 13) **Ueno, M., Kawashima, S., Nishi, S., Shimada, H., Karasawa, R., Suzuki, Y., Maruyama, Y. and Arakawa, M.** : Tubulointerstitial lesions in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* **52** (Suppl. 63) : 191-197, 1997.
- 14) **Neilson, E. G.** : Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int.* **35** : 1257-1270, 1989.
- 15) **Farrington, K.** : Renal biopsy in patients with unexplained renal impairment and normal kidney size. *Q. J. Med.* **82** : 453-459, 1975.
- 16) **Eknoyan, G.** : Chronic tubulointerstitial nephri-

- tis. *Kidney Int.* **38** : 736-743, 1990.
- 17) **Ziyadeh, F. N. and Goldfarb, S.** : The renal tubulointerstitium in diabetes mellitus. *Kidney Int.* **39** : 464-475, 1991.
- 18) **Ziyadeh, F. N.** : Significance of tubulointerstitial changes in diabetic renal disease. *Kidney Int.* **49** (Suppl. 54) : 10-13, 1996.
- 19) **Eknoyan, G.** : Tubulointerstitial nephropathies. in *Textbook of Nephrology* (Massry, S. G. and Glassock, R. J., eds.), 3rd ed., Williams & Wilkins, Baltimore, p 1036-1046, 1995.
- 20) **Horlyck, A., Gundersen, H. J. and Osterby, R.** : The cortical distribution pattern of diabetic glomerulopathy. *Diabetologia* **29** : 146-150, 1986.
- 21) **Orth, S. R., Ritz, E. and Schrier, R. W.** : The renal risks of smoking. *Kidney Int.* **51** : 1669-1677, 1997.
- 22) **Harris, R. D., Steffes, M. W., Bilous, R. W., Sutherland, D. E. R. and Mauer, S. M.** : Global glomerular sclerosis and glomerular arteriolar hyalinosis in insulin dependent diabetes. *Kidney Int.* **40** : 107-114, 1991.
- 23) **Ziyadeh, F. N., Snipes, E. R., Watanabe, M., Alvarez, R. J., Goldfarb, S. and Haverty, T. P.** : High glucose induces cell hypertrophy and stimulates collagen gene transcription in proximal tubule. *Am. J. Physiol.* **259** : F 704-714, 1990.
- 24) **Adler, S., Anderson, P., Xu, G., Ihm, C., Nast, C., Guillermo, R. and Glassock, R.** : Early renal procollagen $\alpha 1$ (IV) gene expression in diabetic rats occurs deep to superficial cortical glomeruli. *Clin. Res.* **37** : 484 A, 1989.
- 25) **Bleyer, A., Fumo, P., Snipes, E. R., Goldfarb, S., Simmons, D. A. and Ziyadeh, F. N.** : Polyol pathway mediates high glucose-induced collagen synthesis in proximal tubule. *kidney Int.* **45** : 659-666, 1994.
- 26) **Rocco, M. V., Chen, Y., Goldfarb, S. and Ziyadeh, F. N.** : Elevated glucose stimulates TGF- β gene expression and bioactivity in proximal tubule. *Kidney Int.* **41** : 107-114, 1992.