

---

**原 著**

---

## 顕性蛋白尿を呈した糖尿病性腎症の組織病変と 透析導入に至る予後

奈良県立医科大学第1内科学教室

西岡久之, 赤井靖宏, 吉田祐紀子,  
岩野正之, 椎木英夫, 金内雅夫, 橋本俊雄

### RENAL HISTOLOGICAL LESIONS AND PROGNOSIS UNTIL INDUCTION OF HEMODIALYSIS IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY WHO SHOW OVERT PROTEINURIA

HISAYUKI NISHIOKA, YASUHIRO AKAI, YUKIKO YOSHIDA, MASAYUKI IWANO,  
HIDEO SHIIKI, MASAO KANAUCHI and TOSHIO HASHIMOTO

*First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received May 28, 2001

*Abstract:* The quantity of proteinuria is believed to play an important role in determining the prognosis in various kidney diseases. We investigated the relationship between urinary protein excretion and renal histological severity in patients with overt diabetic nephropathy. A total of 60 patients (male 38, female 22, mean age 58 years old) with type 2 diabetes and overt proteinuria greater than 0.5 g/day and no other renal disease on renal biopsy were divided evenly into the following 3 groups: group L with proteinuria of 0.5 ~ 1.5 g/day; group M with proteinuria of 1.6 ~ 4.0 g/day; and group H with proteinuria of 4.1 ~ 26.4 g/day. Renal histological severity was evaluated numerically and patients were classified into the following groups: glomerular diffuse lesions (D) and nodular lesions (N) were divided into 5 stages; vascular lesions (V) and tubulointerstitial lesions (T) were divided into 4 stages; total histological injury score was calculated using the total score of the above 4 lesions. We investigated the clinical profiles of the 9 patients who could be observed from the time of renal biopsy to induction of hemodialysis. The grades of D and T lesions were significantly higher in group H than in group L. The grades of N lesions were significantly higher in groups M and H than in group L. There was no difference in the severity of V lesions between groups L, M, and H. Total histological injury score was significantly higher in groups M and H than in group L. The interval from renal biopsy to induction of hemodialysis was  $38 \pm 19$  months; serum creatinine concentration was  $7.6 \pm 1.6$  mg/dl at the time of induction of hemodialysis. There was a significant correlation between urinary protein excretion at the time of renal biopsy and declining rate of GFR ( $r=0.606$ ,  $p<0.05$ ). In conclusion, the quantity of proteinuria was related to renal histological severity and prognosis of diabetic nephropathy.

---

**Key words :** diabetic nephropathy, type 2 diabetes mellitus, prognosis

### はじめに

近年、蛋白尿自体が腎障害の進展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もに尿蛋白排泄量が腎機能低下の重要な進行予測因子になるとされている<sup>1,2)</sup>。しかし、糖尿病患者を対象として尿蛋白排泄量と腎生検組織との関係を詳細に検討した成績は必ずしも多くない<sup>3,4)</sup>。本研究は、顕性蛋白尿を呈した糖尿病性腎症の腎組織病変と透析導入に至る予後について、主として尿蛋白排泄量との関連を中心に検討した。

### 対象と方法

#### 1. 対象

対象は、奈良県立医科大学第1内科で腎生検が施行された2型糖尿病患者のなかで、1日0.5g以上の蛋白尿を呈した60例(男性38例, 女性22例, 年齢47~74歳)である。

#### 2. 方法

対象症例を尿蛋白排泄量から3等分割し、L群、M群、およびH群とした。各群での腎生検時の年齢、糖尿病の罹病期間、高血圧の合併頻度、クレアチニンクリアランス(Ccr)、および腎組織病変の重症度について検討した。なお、尿蛋白濃度はピロガロールレッド法で、Ccrは24時間法で測定した。腎生検所見は、糸球体びまん性病変の程度をGellman, et al.<sup>5)</sup>の基準により0から4の5段階、結節性病変の程度をGellman, et al.<sup>5)</sup>の基準により0から4の5段階で評価した。尿細管間質病変の程度は、腎生検組織の障害面積の程度により、尿細管間質病変が全く認められないものを0、障害面積が10%未満のものを1、10%以上20%未満のものを2、20%以上のものを3として評点化した。血管病変は、Takazakura, et al.<sup>6)</sup>の基準により0から3の4段階で評価した。また、各点数の総和を総組織傷害スコアとした。さらに、腎生検から透析導入までの経過を観察し得た顕性糖尿病性腎症患者の臨床経過と予後についても検討した。

#### 3. 推計学的処理

推計学的処理は、ANOVAおよびSpeamanの相関係数を用いた。有意水準は危険率が5%未満とした。

### 成績

#### 1. 尿蛋白の程度と腎生検時の臨床像

尿蛋白排泄量は、L群が0.5~1.5g/日、M群が1.6~4.0g/日、およびH群が4.1~26.4g/日であった。年齢、

糖尿病の罹病期間、および高血圧の合併頻度は、L群、M群およびH群の3群間で差を示さなかった。Ccrは、L群とM群に比してH群で有意に低かった (Table 1)。

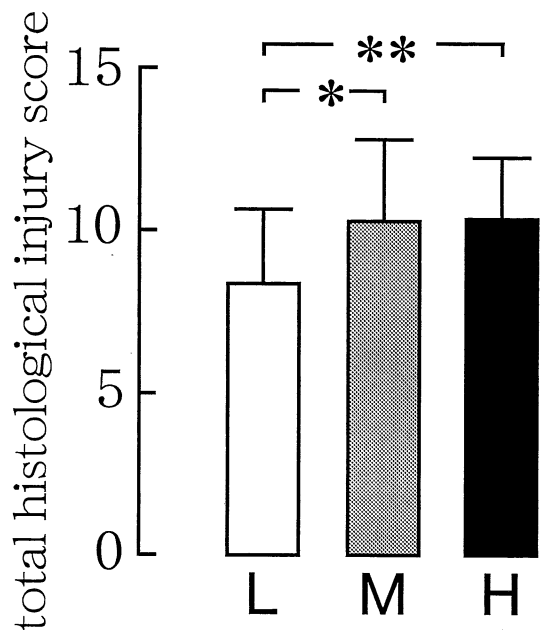
#### 2. 尿蛋白の程度と腎組織病変の重症度

糸球体びまん性病変の重症度はL群に比してH群で有意に高く、結節性病変の重症度はL群に比してM群とH群で有意に高かった。尿細管間質病変の重症度は、L群に比してH群で有意に高かった。一方、血管病変の重症度は3群間で差を示さなかった (Fig. 1)。また、総組織傷害スコアは、L群に比してM群とH群で有意に高かった (Fig. 2)。

Table 1. Clinical profile at the time of renal biopsy

	Tertiles urinary protein excretion		
	L (n=20)	M (n=20)	H (n=20)
Urinary protein (g/day)	0.5 ~ 1.5	1.6 ~ 4.0	4.1 ~ 26.4
Age (yrs)	61 ± 12	57 ± 9	57 ± 10
Duration of diabetes (yrs)	12 ± 6	14 ± 8	13 ± 5
Hypertension (%)	64	61	85
Creatinine clearance (ml/min)	67 ± 28	54 ± 26	38 ± 18*†

Data are means ± SD. \* : P < 0.05 vs group L, † : P < 0.05 vs group M



\* : P < 0.05 \*\* : P < 0.01

Fig. 2. Relation between urinary protein excretion and total histological injury score.

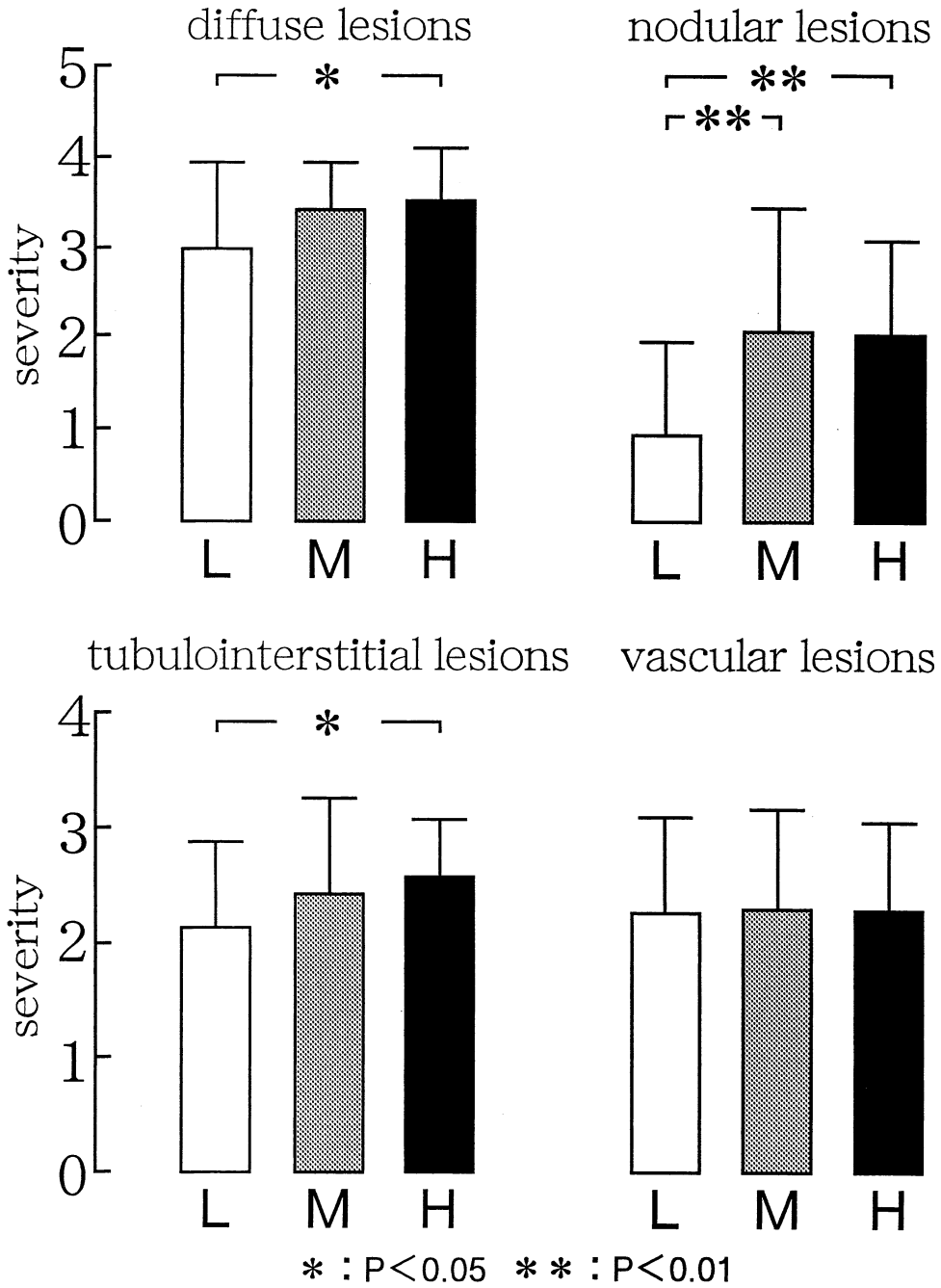


Fig. 1. Relation between urinary protein excretion and severity of diffuse glomerular lesions, nodular glomerular lesions, tubulointerstitial lesions and vascular lesions.

3. 臨床経過と予後

腎生検から透析導入までの経過を観察し得た顕性糖尿病性腎症患者は9例(男性7例, 女性2例, 平均年齢59歳, 糖尿病の平均罹病期間13年)であった(Table 2). 糸球体びまん性病変の重症度は, D2度が1例, D3度が4例, D4が4例であった. 結節性病変を有さないものは1例のみであり, 残る症例は種々の程度の結節性病変を有していた. 血管病変の重症度は, V1度が1例, V2度が4例, V3度が4例であった. 腎生検時には1例を除いてネフローゼ症候群もしくは全身浮腫を伴っていた. 一部の症例では, 経過中に蛋白尿が非ネフローゼ状態にま

で減少したものもみられたが, 多くは再びネフローゼ状態になって透析導入へ移行した. 腎生検から透析導入までの期間は, 11~57カ月(平均38カ月)であった(Fig. 3). 血清クレアチニン(Scr)値は, 腎生検時が $1.4 \pm 0.6$  mg/dl, 透析導入時が $7.6 \pm 1.6$  mg/dlであった. GFRは, 腎生検時が $54 \pm 24$  ml/分, 透析導入時が $9 \pm 3$  ml/分であった. 各症例での腎生検時から透析導入時までのGFR減少量を透析導入に要した期間(月)で除したものをGFR減少率として算出すると, 腎生検時の尿蛋白排泄量はGFR減少率と有意の正相関( $r=0.606$ ,  $p<0.05$ )を示した(Fig. 4).

Table 2. Baseline characteristics of 9 patients who could be observed from the time of renal biopsy to induction of hemodialysis

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Age (yrs)	74	45	62	46	71	58	58	61	57
Sex	F	M	M	M	F	M	M	M	M
Duration of diabetes (yrs)	10	15	13	10	15	4	8	20	22
Treatment	Diet	Diet	Insulin	Insulin	SU	SU	SU	Insulin	Insulin
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.8	7.2	8.3	9.1	4.9	6.5	5.2	10.0	10.6
Urinary protein (g/day)	3.6	8.0	6.6	4.2	11.3	4.5	5.0	6.0	1.5
Serum creatinine (mg/dl)	2.9	1.1	1.1	0.8	1.3	2.3	1.0	1.5	0.8
Creatinine clearance (ml/min)	13	76	45	65	24	15	72	48	84
Hypertension	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Antihypertensive drugs	CCB $\alpha$ 1B Diuretics				CCB $\alpha$ 1B ACEI Diuretics	CCB Diuretics	CCB		

SU, sulfonyle urea ; CCB, Ca channel blocker ;  $\alpha$ 1B,  $\alpha$ 1-blocker ; ACEI, ACE inhibitor

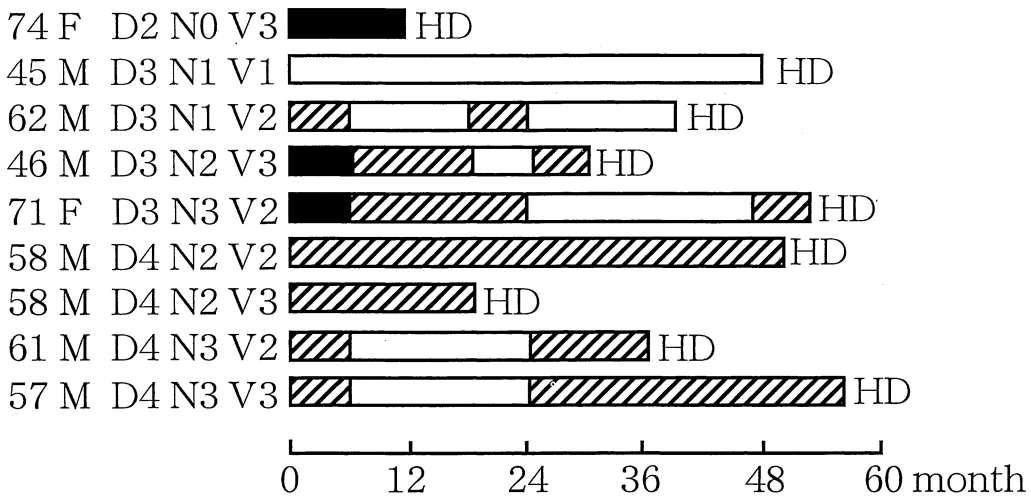


Fig. 3. Clinical courses of patients who could be observed from the time of renal biopsy to induction of hemodialysis. D, diffuse glomerular lesions; N, nodular glomerular lesions; V, vascular lesions; HD, induction of hemodialysis.

□, non-nephrotic; ▨, nephrotic; ■, anasarca.

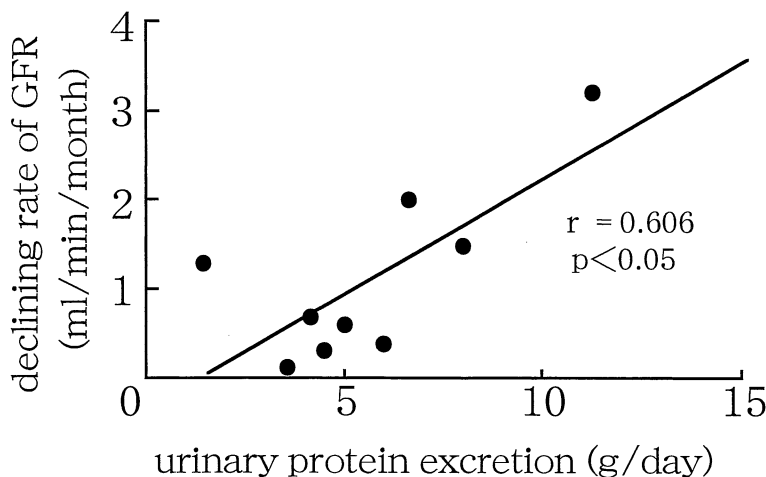


Fig. 4. Relation between urinary protein excretion at the time of renal biopsy and the declining rate of GFR.

## 考 察

### 1. 腎障害進展因子としての蛋白尿の意義

蛋白尿自体が腎障害の進展因子になるという考えは、いくつかの作業仮説<sup>7,8)</sup>により支持されている。1つは大分子物質の過剰濾過によるメサンギウム細胞毒性であり、いま一つは近位尿管管で再吸収される蛋白負荷による細胞傷害である。糸球体メサンギウムに対する血漿蛋白の過剰な負荷は、メサンギウム細胞の障害と増殖、メサンギウム基質の産生増加、糸球体硬化などをもたらす<sup>9)</sup>。特に、リポ蛋白 LDL は、メサンギウム細胞でのマクロファージ遊走因子(MCP-1)や血小板由来成長因子(PDGF)の産生を刺激し、細胞外マトリックス蛋白やフィブロネクチンなどの産生を促進する<sup>10,11)</sup>。さらに、酸化 LDL は、メサンギウム細胞に対してより強い細胞毒性があるとされている<sup>12)</sup>。

一方、糸球体から濾過された蛋白の大部分は近位尿管管上皮で再吸収され、細胞内のライソゾームでアミノ酸に分解される。したがって、尿管管への過剰な蛋白負荷はライソゾームの腫大や破壊の誘因となり、尿管管細胞自体や間質の障害を引き起こす<sup>13)</sup>。また、尿管管細胞は多彩な炎症性サイトカインを産生することが確認されており、尿管管細胞が間質の線維化に重要な役割を演ずることが報告されている<sup>14)</sup>。ネフローゼ状態で尿管管腔に排出されると同程度の濃度に調整した血清蛋白溶液を培養近位尿管管細胞に添加すると PDGF, MCP-1 およびフィブロネクチンの分泌が有意に増加すると報告されている<sup>8)</sup>ことから、蛋白尿が尿管管間質に対して障害性

に働くことは明らかである。

腎臓で産生されるアンモニアも間質病変の進展に関与する<sup>15)</sup>。近位尿管管で再吸収された蛋白の異化亢進によって産生が増加したアンモニアは、補体活性化の第二経路を介して炎症や間質線維化を惹起することになる<sup>16)</sup>。以上のように、蛋白尿自体は腎障害の促進因子になると考えられる。

また近年、臨床的にも蛋白尿は腎機能低下の主要な進行予測因子とされている。Williams, et al.<sup>17)</sup>は、軽度から中等度の腎障害を伴った各種腎疾患患者 108 例を対象として腎機能の推移を平均 41 カ月間観察し、尿蛋白排泄量と腎機能障害の進行速度(血清クレアチニン値の逆数の傾き)が有意の相関を示したと報告している。ただし、糖尿病性腎症例に限定すると、症例数が 14 例の少数であるため、両者の相関は有意でなかったという。また、Rossing, et al.<sup>18)</sup>は、顕性蛋白尿を呈した 1 型糖尿病患者 41 例を平均 36 カ月間追跡し、尿蛋白排泄量と GFR の減少率が弱いながら有意の相関を示したと述べている。さらに、蛋白尿を伴う慢性腎不全患者に対する ACE 阻害薬ラミプリルの効果を検討した REIN study<sup>19)</sup>は、そのプラセボ群での平均 16 カ月の観察から尿蛋白排泄量が多いものほど GFR 減少率も大きいことを示した。これらの成績は、蛋白尿自体が腎機能障害の促進因子であることを物語っている。

### 2. 尿蛋白排泄量と腎組織病変および予後

今回のわれわれの検討では、糸球体びまん性病変、結節性病変、および尿管管間質病変は、1.5 g/日以下の蛋白尿を呈した群に比して 4.5 g/日以上蛋白尿を呈した

群で有意に高かった。また、透析導入に至った症例では、糸球体びまん性病変がD3度以上を示すことが多く、かつ大半の症例が種々の程度の結節性病変と血管病変を有していた。この成績は、持続性蛋白尿は糸球体びまん性病変D2度の症例から出現し始めるが、3.5g/日以上蛋白尿はD3～4度の症例(ほとんどが結節性病変を伴う)に限られるという中本ら<sup>20)</sup>の報告と一致する。

腎生検から透析導入までの経過を観察し得た顕性腎症患者は、腎生検時には1例を除いてネフローゼ症候群もしくは全身浮腫を伴っていた。高橋ら<sup>21)</sup>は、糖尿病性腎症ネフローゼ期でのScr値とCcr値はそれぞれ平均2.6mg/dlと平均45ml/分であったと報告している。また、大塚ら<sup>22)</sup>は、糖尿病性腎症患者がネフローゼ症候群を発症して透析導入に至るのに平均1.2年の期間を要したと報告している。一方、われわれの症例でのScr値とCcr値はそれぞれ平均1.4mg/dlと平均54ml/分であり、透析導入までは平均38カ月であった。したがって、今回の腎生検所見はネフローゼ症候群の発症直後の腎機能障害がさほど進行していない時期をみているものと考えられる。さらに、腎生検時の尿蛋白排泄量とその後のGFR減少率と有意の正の相関を示したことから、糖尿病性腎症では尿蛋白排泄量が予後と関連しているといえる。

## ま と め

顕性蛋白尿を呈した2型糖尿病患者を対象として腎組織病変と透析導入に至る予後について尿蛋白排泄量との関連を中心に検討し、以下の成績を得た。

1. 糸球体びまん性病変、結節性病変、尿管間質病変および総組織障害スコアは、尿蛋白排泄量の多いものほど高度であった。

2. 腎生検時の尿蛋白排泄量は、透析導入に至るまでのGFR減少率と相関した。

以上の成績から、顕性蛋白尿を呈した糖尿病性腎症では、尿蛋白排泄量は腎組織病変の重症度と予後に関連していると考えられる。

本論文の要旨は、第12回糖尿病性腎症研究会(2000年12月、東京)において発表した。

## 文 献

- 1) **Burton, C. and Harris, K. P. G.** : The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* **27** : 765 ~ 775, 1996.
- 2) **Remuzzi, G., Ruggenti, P. and Benigni, A.** :

Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int.* **51** : 2 ~ 15, 1997.

- 3) **Ruggenti, P., Gambarà, V., Perna, A., Bertani, T. and Remuzzi, G.** : The nephropathy of non-insulin-dependent diabetes : predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* **9** : 2336 ~ 2343, 1998.
- 4) **岡田智也, 松本 博, 中尾俊之, 長岡由女, 山田親行, 篠 朱美, 吉野麻紀, 日高宏美, 韓 明基, 大谷方子, 清水 亨** : 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. *日腎会誌.* **41** : 475-485, 1999.
- 5) **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.
- 6) **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.
- 7) **Glasser, R. J., Velosa, J. A. and Michael, A. F.** : Experimental model of glomerulosclerosis. I. Relationship to protein excretion in aminonucleoside nephrosis. *Lab. Invest.* **36** : 519 ~ 526, 1977.
- 8) **Burton, C. J., Combe, C., Walls, J. and Harris, K. P. G.** : Secretion of chemokines and cytokines by human tubular epithelial cells in response to proteins. *Nephrol. Dial. Transplant.* **14** : 2628 ~ 2633, 1999.
- 9) **Remuzzi, G. and Bertani, T.** : Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int.* **38** : 384 ~ 394, 1990.
- 10) **Wheeler, D. C., Persaud, J. W., Fernando, R., Sweny, P., Varghese, Z., and Moorehead, J. F.** : Effects of low-density lipoproteins on mesangial cell growth and viability in vitro. *Nephrol. Dial. Transplant.* **5** : 185 ~ 191, 1990.
- 11) **Rovin, B. H. and Tan, L. C.** : LDL stimulates mesangial fibronectin production and chemoattractant expression. *Kidney Int.* **43** : 218 ~ 225, 1993.
- 12) **Wheeler, D. C., Chana, R. S., Topley, N., Petersen, M. M., Davies, M., and Williams, J. D.** :

- Oxidation of low-density lipoprotein by mesangial cells may promote glomerular injury. *Kidney Int.* **45** : 1628 ~ 1636, 1994.
- 13) **Maack, T., Park, C. H. and Camargo, M. J. F.** : Renal filtration, transport, and metabolism of proteins, in the kidney : Physiology and Pathophysiology, edited by Seldin, D. W. and Giebisch, G., Raven Press, New York, 1773 ~ 1803, 1985.
- 14) **Zoja, C., Benigni, A. and Remuzzi, G.** : Protein overload activates proximal tubular cells to release vasoactive and inflammatory mediators. *Exp. Nephrol.* **7** : 420 ~ 428, 1999.
- 15) **Clark, E. C., Nath, K. A., Hostetter, M. K. and Hostetter, M. D.** : Role of ammonia in progressive interstitial nephritis. *Am. J. Kidney Dis.* **17** : 15 ~ 19, 1991.
- 16) **Rustom, R., Jackson, M. J., Critchley, M. and Bone, J. M.** : Tubular metabolism of aprotinin <sup>99m</sup>Tc and urinary ammonia : Effects of proteinuria. *Miner. Electrolyte Metab.* **18** : 108 ~ 112, 1992.
- 17) **Willams, P. S., Foss, G. and Bone, J. M.** : Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *Q. J. Med.* **252** : 343 ~ 354, 1988.
- 18) **Rossing, P., Hommel, E., Smidt, U. M. and Parving, H.** : Impact of arterial blood pressure and albuminuria on the progression of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* **42** : 75 ~ 719, 1993.
- 19) **The GISEN Group** : Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* **349** : 1857 ~ 1863, 1997.
- 20) **中本 安, 安田 正** : 糖尿病性腎症. 腎と透析 **30** : 573 ~ 578, 1991.
- 21) **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 ~ 908, 1986.
- 22) **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.