保存的治療の期間と血液透析導入時の 臨床像からみた糖尿病性腎症の検討

中 司 敦 子^{*1} 神 崎 資 子^{*1} 岩 田 康 義^{*1} 高 木 章 乃 夫^{*1}
池 田 弘^{*2} 福 島 正 樹^{*1}
倉敷中央病院腎臓内科^{*1} 同消化器内科^{*2}

key words : 血液透析, 慢性腎不全, 腎硬化症, 糖尿病性腎症

〈要旨〉

糖尿病性腎症の保存期腎不全の期間と透析導入時の臨床像, 腎不全進行に関与した因子について検討した。糖尿病性腎症による末期腎不全で当院で血液透析導入となった58症例(男性36例, 女性22例, 平均年齢 62.8 ± 10.6 歳)について, 血清クレアチニン値 2.0 mg/dL の時点から透析導入までの期間が2年未満のA群と2年以上のB群とに分け, 臨床的に比較検討した。A群はB群に比し約10歳平均年齢が低く, 有意に尿蛋白量が多く, 血清アルブミン値が低く, 腎サイズが保たれていた。一方, B群は脳梗塞の合併率が高かった。また, 重回帰分析で, 保存期腎不全の期間は, 高年齢と腎長径が小さいことと正の相関を示した。これらよりA群は細小血管症である糖尿病性糸球体硬化症が, また, B群では大血管症である腎硬化症が主に関与した病態と考えられた。個々の症例における保存期腎不全の期間は, これら2つの病態の関与の程度の違いを反映しているものと考えられる。高齢者の糖尿病透析患者が増加している近年, 腎硬化症が糖尿病性腎症の進行に大きな影響を与えている。

Relationship between the length of the predialysis period and the pathogenesis of diabetic end-stage renal failure

Atsuko Nakatsuka^{*1}, Motoko Kanzaki^{*1}, Yasuyoshi Iwata^{*1}, Akinobu Takaki^{*1}, Hiroshi Ikeda^{*2}, Masaki Fukushima^{*1}

Department of Nephrology^{*1}, and Gastroenterology^{*2}, Kurashiki Central Hospital

To examine the relationship between the length of the predialysis period and the pathogenesis of diabetic end-stage renal failure, we retrospectively studied 58 hemodialyzed patients (36 males, 22 females; 62.8 ± 10.6 (SD) years). They were subgrouped into group A ($n=34$) or B ($n=29$), respectively, depending on whether hemodialysis was started less or more than 2 years after their serum creatinine concentration had reached 2 mg/dL .

Group A patients were ten years younger than those of group B, and showed significantly higher urinary protein excretion, lower plasma albumin concentration, and larger renal size. The incidence of cerebral infarction was higher in group B. Multiple regression analysis demonstrated that the length of predialysis period was well correlated with both patients' age and renal size. These findings suggest that the major pathogenesis of renal failure is microangiopathic glomerulosclerosis in group A, and macroangiopathic nephrosclerosis in group B. The length of the predialysis period in each case must reflect the different involvements of these two mechanisms. Especially, in older hemodialyzed diabetic patients, the number of which has been increasing in recent years, nephrosclerosis may play a larger role in diabetic nephropathy.

緒 言

糖尿病性腎症により透析導入となる患者数は年々増加しており、1998 年以降、新規透析導入症例の原疾患として第一位を占めるに至った¹⁾。しかしながら糖尿病性腎症が腎生検によって組織学的に診断されることはまれで、糖尿病性腎症として透析導入される慢性腎不全にはさまざまな病態が含まれるものと考えられる。なかでも、高齢者の透析導入が増加している現況においては、細小血管症よりも大血管症のほうがより大きく関与している可能性がある。今回、当院で糖尿病性腎症による慢性腎不全として登録した血液透析導入症例において保存期腎不全の期間と透析導入時の臨床像との関連、および末期腎不全への進展に影響を及ぼした因子について検討したので報告する。

I. 対象および方法

対象は当院で 1997 年 1 月から 2001 年 9 月までの期間に血液透析導入時に糖尿病性腎症を慢性腎不全の原疾患として登録し、血清クレアチニン (Cr) 値が 2.0 mg/dL となった時点から透析開始まで経過を追うことができた 2 型糖尿病 58 症例 (男性 36 例、女性 22 例、平均年齢 62.8 ± 10.6 歳) である。透析導入は厚生科学研究・腎不全医療研究班の基準 (1991 年) に従って行い、糖尿病性腎症の判定基準は、少なくとも 5 年以上の糖尿病歴があり、糖尿病性網膜症および神経症を合併し、1 g/日以上 of 蛋白尿の持続にもかかわらず慢性糸球体腎炎を示唆する尿沈渣異常 (RBC や RBC 円柱の出現) を認めず、腹部超音波検査で高度の腎萎縮 (長径 8 cm 以下) のないものとした。糖尿病以外の合併症あるいは全身状態の悪化で透析導入となった慢性腎不全は除外した。これらの条件を満たす症例を血清 Cr 2.0 mg/dL に至った時点から血液透析導入までの期間が 2 年未満の A 群 (32 例) と、2 年以上の B 群 (26 例) に分けて検討した。

臨床指標として性別、年齢、血圧、および大血管症の合併、透析導入期の体重、除水量、検査項目として透析導入時の血清 Cr、尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、総コレステロール (TC)、カルシウム (Ca)、リン (P)、副甲状腺ホルモン (intact-PTH)、重炭酸イオン (HCO_3^-)、ヘモグロビン (Hb)、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、尿蛋白量、尿中 β_2 -ミクログロブリン ($\beta_2\text{MG}$)、尿中 N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ (NAG)、クレアチニンクリアランス

(Ccr)、超音波検査による腎のサイズについて検討した。BUN、TP、Alb、TC、HbA1c については Cr 2.0 mg/dL の時点での値についても検討した。Ccr は、透析導入時体重とドライウェイト、つまり透析終了時体重が 3 回同じとなった時点の体重を用いて、Cockcroft and Gault の計算式により算出した。透析導入期の除水量は透析導入時の体重と、ドライウェイトの差で表した。

治療薬としてはインスリン使用歴、透析導入時のエリスロポエチン (EPO) 製剤の使用頻度および EPO 投与開始時の Cr、Hb の値について、また、利尿薬、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬 (ACE-I)、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) など降圧薬についてはおのおの 1 か月以上処方があったものを使用ありとして比較検討した。

さらに、末期腎不全への進展に影響する因子について検討するために、Cr 2.0 mg/dL の時点から透析導入までの期間と透析導入時の各検査項目との相関の有無を単回帰分析で検討し、有意な相関を認めた項目について、重回帰分析を行った。

なお、糖尿病罹病期間については、尿所見異常や腎機能低下を指摘された時点で初めて糖尿病と診断された症例が多く、糖尿病発症時期を病歴から推定することが多くの症例で困難であったため検討できなかった。また、同様の理由で高血圧と腎症の発症時期の前後関係についても検討できなかった。

数値は、平均値 $\pm$ 標準偏差で示し、その群間比較には unpaired Student-*t* 検定および χ^2 検定を用いた。相関について単回帰、重回帰分析は SPSS ソフトを用いて検討した。

II. 結 果

透析導入時の患者背景を表 1 に示す。血清 Cr 2.0 mg/dL から血液透析導入までの期間は、A 群 18.8 ± 4.5 か月、B 群 34.8 ± 9.5 か月であった。平均年齢は A 群より B 群のほうが約 10 歳高く (A 群 58.2 ± 10.3 歳、B 群 68.8 ± 7.7 歳)、男女比に差はなかった。血圧は両群とも平均 150/75 mmHg 前後で有意差を認めなかった。透析導入時の大血管合併症については、B 群で脳梗塞が有意に多かったが ($p < 0.01$)、虚血性心疾患、閉塞性動脈硬化症については差がなかった。透析導入後の除水量は B 群より A 群で多かった ($p < 0.05$)。

透析導入時の検査成績の比較 (表 2) では、BUN および Cr は両群で有意差なく、A 群は B 群に比べて血

表 1 Patient characteristics in group A and group B

	group A	group B	p
number of patients	32	26	
M:F	17:15	19:7	N.S
age (years)	58.2±10.3	68.8±7.7	<0.01
Predialytic period (months)	18.8±4.5	34.8±9.5	<0.01
systolic blood pressure (mmHg)	147±22	156±29	N.S
diastolic blood pressure (mmHg)	77±13	73±11	N.S
macroangiopathy			
ischemic heart disease	9/32 (28.1%)	10/26 (38.5%)	N.S
cerebral infarction	1/32 (3.1%)	10/26 (38.5%)	<0.01
arteriosclerosis obliterans	3/32 (9.3%)	6/26 (23.1%)	N.S
removed fluid volume (kg)	5.6±4.9	3.6±3.4	<0.05

表 2 Laboratory data at initiation of hemodialysis

	group A	group B	p
Cr (mg/dL)	10.7±3.2	11.0±2.2	N.S
BUN (mg/dL)	99±26	105±28	N.S
TP (g/dL)	5.76±1.16	6.28±0.78	<0.05
Alb (g/dL)	3.00±0.59	3.35±0.51	<0.05
TC (mg/dL)	168±57	153±29	N.S
Ca (mg/dL)	7.7±0.8	7.5±0.9	N.S
P (mg/dL)	6.6±1.9	6.6±1.8	N.S
intact-PTH (pg/mL)	193±112	276±151	<0.05
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	17.7±4.4	18.4±3.9	N.S
Hb (g/dL)	7.8±1.7	8.0±1.1	N.S
HbA1c (%)	5.2±0.7	5.6±0.8	N.S
proteinuria (g/day)	5.1±2.5	2.7±1.4	<0.01
u-β ₂ MG/Cr (μg/g·Cr)	58,400±54,200	53,000±45,800	N.S
u-NAG (IU/g·Cr)	17.8±9.9	11.3±4.8	<0.01
renal size			
(Right) (mm)	99×46	89×42	<0.05
(Left) (mm)	100×52	87×45	<0.05
Ccr* (mL/min)			
using BW	6.2±2.1	5.0±1.5	<0.05
using DW	5.5±1.9	4.6±1.3	<0.05

*: calculated by the Cockcroft Gault formula

清総蛋白およびアルブミン値が低かった ($p<0.05$). 透析導入時の体重で算出した Ccr は A 群で有意に高値であった ($p<0.05$). またドライウエイトで算出した Ccr も同様に A 群で高値であった ($p<0.05$). 血糖コントロールは両群とも良好で, HbA1c に有意差を認めなかった. また, Cr 2.0 mg/dL の時点での比較でも透析導入時と同様に A 群で低蛋白血症の程度が強く ($p<0.05$), HbA1c は両群で差を認めなかった (表 3). 血清 Ca, P 値 (表 2) に差はみられなかったが, intact-PTH は A 群が B 群より低値であった ($p<0.05$). 尿蛋白量は A 群が多かった ($p<0.01$). また, 尿中 NAG も A 群が高値であった ($p<0.01$). 透析導入時の超音波検査による腎のサイズは, A 群では比較的保たれているのに対して B 群では明らかな萎縮を認めた ($p<0.05$).

表 3 Laboratory data at serum Cr level of 2.0 mg/dL

	group A	group B	p
BUN (mg/dL)	27.1±10.1	27.4±7.1	N.S
TP (g/dL)	5.55±0.88	6.48±0.73	<0.05
Alb (g/dL)	2.61±0.64	3.21±0.45	<0.05
TC (mg/dL)	228±45.3	224±92.4	N.S
HbA1c (%)	6.1±1.5	6.6±1.7	N.S

単回帰分析 (表 4) において Cr 2.0 mg/dL から透析導入までの期間と有意な相関を示したのは年齢と尿蛋白量, 左右腎長径で, 左腎長径と右腎長径に共線性が存在することから, 腎長径を左腎長径で代表し, この 3 因子で重回帰分析 (表 5) を行うと年齢 (β 0.330, $p=0.032$) と左腎長径 (β -0.364, $p=0.022$) に相関がみられた.

透析導入時の使用薬剤 (表 6) については、インスリンは両群とも半数以上の症例に使用されており、また、EPO 製剤の使用頻度は両群とも 80% 以上で、両薬剤とも差を認めなかった。EPO 製剤使用開始時の Hb 値は A 群 7.9 ± 0.8 g/dL, B 群 8.1 ± 1.0 g/dL で差がなかったが、腎機能を比較すると A 群では B 群より Cr 値 (A 群 5.0 ± 2.3 mg/dL, B 群 6.5 ± 2.7 mg/dL, $p < 0.05$) が低かった。降圧薬の比較では、利尿薬および Ca 拮抗薬は両群とも多くの症例で使用されており、ACE-I および ARB の使用は B 群より単独使用および併用とも A 群で多かった ($p < 0.05$)。

表 4 Relationships to the duration from Cr 2.0 mg/dL to induction of hemodialysis (Linear regression)

	r	p
Age	0.428	0.001
Cr	0.001	0.994
BUN	-0.266	0.791
TP	0.157	0.244
Alb	0.217	0.104
TC	-0.148	0.280
Ca	-0.112	0.410
P	-0.024	0.861
intact-PTH	0.223	0.112
HCO ₃ ⁻	0.086	0.532
Hb	0.073	0.591
HbA1c	0.261	0.062
proteinuria	-0.539	<0.001
renal size rt. length	-0.363	0.017
lt. length	-0.601	<0.001
Ccr*		
using body weight	-0.248	0.063
using dry weight	-0.185	0.168
systolic blood pressure	0.118	0.319
diastolic blood pressure	-0.178	0.197
removed fluid volume	-0.270	0.058

*: calculated by the Cockcroft Gault formula

III. 考 察

糖尿病性腎症の診断基準として、糖尿病の罹病期間が少なくとも 5 年以上であること、糖尿病性網膜症や神経症など他の細血管合併症が存在すること、蛋白尿の持続的増加がみられること、顕著な血尿が存在しないこと、腎の肥大が存在することなどがあげられる。ところが近年、生活習慣病としてメタボリックシンドロームが注目されるようになり、2 型糖尿病と診断される前に肥満、高血圧、インスリン抵抗性にもとづく微量アルブミン尿あるいは顕性蛋白尿を認める症例を経験することが多くなった。実際の日常診療においては 2 型糖尿病の発症時期や高血圧あるいは蛋白尿の出現時期は不明のことが多く、このような症例では糖尿病発症時すでに厚生省糖尿病調査研究班の糖尿病性腎症病期分類 (2002 年) で定義される第 3 期 A ないし B の腎症が存在し、大血管症により緩徐に末期腎不全に進展していく可能性が考えられる。そこで 2 型糖尿病に合併した慢性腎不全の病態を検討するために、当院で糖尿病性腎症として透析導入した症例を第 4 期以降の保存的治療の期間および透析導入期の臨床像にもとづいて分析した。

2 型糖尿病による糖尿病性腎症の糸球体濾過値 (GFR) 低下速度は平均 10~12 mL/min/year と報告²⁾されている。Cr 2.0 mg/dL での GFR を 30 mL/min と考えると、2 年で透析導入に至る症例の GFR 低下速度は 12 mL/min/year 前後となり、2 型糖尿病による

表 5 Relationships to the duration from Cr 2.0 mg/dL to induction of hemodialysis (Multiple regression)

	β	p
Age	0.330	0.032
proteinuria	-0.221	0.169
renal size lt. length	-0.364	0.022

表 6 Medications in group A and group B during predialytic period

	group A	group B	p
Insulin	19/32 (59%)	16/26 (62%)	N.S
Erythropoietin	30/32 (94%)	18/22 (82%)	N.S
Antihypertensives			
diuretics	31/32 (97%)	23/26 (88%)	N.S
calcium channel blocker	31/32 (97%)	21/26 (81%)	N.S
ACE-I	15/32 (47%)	4/26 (15%)	<0.05
ARB	9/32 (28%)	2/26 (8%)	<0.05
ACE-I+ARB	6/32 (19%)	0/26 (0%)	<0.05
α blocker	12/32 (38%)	10/26 (38%)	N.S

腎症の経過として平均に近いものである。よって糖尿病性腎症として透析導入した症例を、Cr 2.0 mg/dLの時点から透析導入までの期間が2年未満のA群と2年以上のB群に分けて比較検討した。

A群はB群に比べて比較的低位年齢で透析導入となり、尿蛋白量が多く、低蛋白血症、浮腫および貧血をきたしやすく、B群は大血管合併症である脳梗塞が多いという結果が得られた。一般に糖尿病性腎症では高度の蛋白尿による低蛋白血症のため筋肉量が少なく、実際のGFRに比べてCr値が低値を示し、比較的Cr値が低い時期に透析導入となるといわれている。今回の検討では透析導入時Cr値は両群で差を認めなかったが、透析導入時体重で算出したCcr値はA群で高値であった。さらに、浮腫が体重に与える影響を除くためにドライウェイトで算出したCcr値も同様の結果であった。A群はB群より平均約10歳若く、年齢差がCcr値に影響した可能性も否定できないが、A群では腎機能がむしろよいにもかかわらず、低蛋白血症や全身浮腫で透析導入となる場合が多いと考えられた。

いわゆる糖尿病性腎症の本体とされる糖尿病性糸球体硬化症は高度の蛋白尿を伴うが、大血管症に伴う腎硬化症では残存ネフロン数の減少によって二次性巣状糸球体硬化症をきたすことがなければ、尿蛋白量は少なく、末期腎不全への進展は遅い。また、糖尿病性腎症に限らず、一般に尿蛋白量が多い症例は腎機能低下速度が速く、末期腎不全に至る率が高い^{3,4)}。したがって、高度の蛋白尿はA群の末期腎不全への進展速度および低蛋白血症、体液過剰に関与し、また尿中NAG値の上昇は高度の蛋白尿による尿細管障害を反映しているものと考えられた⁵⁾。

糖尿病性腎症の進展を抑制するには厳格な血糖管理が必要であることはいうまでもないが、今回の検討において、HbA1c値はCr 2.0 mg/dLの時点および透析導入期で両群に差を認めず、いずれも比較的良好であったことより血糖管理が慢性腎不全の進行に大きく影響した可能性は少ないと考えられた。また、血糖管理が悪い糖尿病では血清Ca値や副甲状腺ホルモン値が有意に低いと報告されている^{6,7)}が、両群のHbA1c値に差を認めなかったことより、A群でintact-PTHが低かったのは、保存期腎不全の期間の差や年齢差の関与、異化亢進による低蛋白血症の関与、またインスリンやInsulin-like growth factor-1 (IGF-1)の相対的不足、持続する高血糖がintact-PTH分泌を低下させたことなどが考えられた^{8,9)}。

血圧管理は腎症の進行抑制に重要であり^{10~12)}、とくに顕性腎症期以降の降圧療法は血糖管理と同等か、む

しろそれ以上と考えられる。しかし、今回の検討では両群で収縮期血圧に差を認めず、いずれもコントロール不十分で、腎症の進行に大きく関与した可能性がある。使用降圧薬については両群とも利尿薬およびCa拮抗薬が多く、A群でACE-IとARBが頻用されていたが、レニン-アンギオテンシン系抑制薬を含め降圧薬の使用基準が定められていたわけではなく、降圧薬が腎機能低下速度に及ぼした影響についての検討はできなかった。

糖尿病性糸球体硬化症による糖尿病性腎症は慢性腎不全に進行しても超音波検査で腎サイズは保たれ、腎皮質のエコー輝度は軽度上昇する程度である¹³⁾。腎硬化症には比較的大きな動脈の粥状硬化による動脈硬化性腎硬化症と高血圧による小葉間動脈から輸入細動脈にかけての細動脈硬化性腎硬化症のふたつの病態が存在する¹⁴⁾。慢性腎不全に至ると腎は萎縮するが、これには高血圧の持続や加齢にかかわる細動脈硬化が関係する^{3,15,16)}。

糖尿病性腎症の進行速度について、乳原ら¹⁷⁾はCT検査による腎の形態的分析を行い、2型糖尿病における腎症の進展因子として、細小血管症の糖尿病性糸球体硬化症に加えて、大血管症の動脈硬化性病変が大きく関与するとしている。また、Nishimuraらは2型糖尿病による慢性腎不全の経過と超音波による腎サイズとの関係を検討し、腎サイズが保たれている症例は典型的な糖尿病性腎症であり、一方、小さい症例は腎硬化症が主病態で、腎硬化症の要素が大きいほど腎は萎縮するが、進行が緩徐であると報告している^{15,18)}。このように、糖尿病性腎症として透析導入される慢性腎不全の病態には、細小血管症である糖尿病性糸球体硬化症に加えて大血管症である腎硬化症の要素がさまざまな程度に関与していると考えられる。

今回の重回帰分析の結果から、保存期腎不全の期間は加齢および腎長径が小さいというふたつの因子と関係しており、年齢が高く、腎萎縮が高度で、末期腎不全への進展の遅いB群は腎硬化症の関与が大きく、一方、A群は糖尿病性糸球体硬化症の関与が大きいものと考えられた。しかし、今回の検討では腎症の進展因子とされる蛋白尿、高血圧については明らかな関係がみられず、より多数の症例で腎症発症後の経過および治療との関連も含めてさらに検討する必要がある。

糖尿病性腎症は透析導入原疾患の第一位を占め、その比率は年々増加しているが、糖尿病性腎症として認識される個々の症例は糖尿病性糸球体硬化症に加えて腎硬化症が関与した病態と考えられる。今回の検討で加齢と腎サイズが保存期腎不全の期間と関連したこと

から、近年増加している糖尿病性腎症により透析導入となる高齢者の慢性腎不全には腎硬化症が大きく関与しているものと推測された。

文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会, 同小委員会: わが国の慢性透析療法の現況(2002年12月31日現在). 透析会誌 37: 1-24, 2004
- 2) Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P: Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 346: 1145-1151, 2002
- 3) Shurrah AE, MacDowall P, Wright J, Mamtara H, Kalra PA: The importance of associated extra-renal vascular disease on the outcome of patients with atherosclerotic renovascular disease. *Nephron Clin Pract* 93: C 51-C 57, 2003
- 4) Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339: 1448-1456, 1998
- 5) Gilbert RE, Cooper ME: The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury? *Kidney Int* 56: 1627-1637, 1999
- 6) Paula FJA, Lanna CMM, Shuhama T, Foss MC: Effect of metabolic control on parathyroid hormone secretion in diabetic patients. *Braz J Med Biol Res* 34: 1139-1145, 2001
- 7) Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, Hayes C, Slatopolsky E: Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. *Kidney Int* 37: 1522-1527, 1990
- 8) Avram MM, Mittman N, Myint MM, Fein P: Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patient: 14 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis* 38: 1351-1357, 2001
- 9) Inaba M, Okuno S, Nagasue K, Ootoshi T, Kurioka Y, Maekawa K, Kumeda Y, Imanishi Y, Ishimura E, Ohta T, Morii H, Kim M, Nishizawa Y: Impaired secretion of parathyroid hormone is coherent to diabetic hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 38: S 139-S 142, 2001
- 10) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993
- 11) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S: Effect of losartan on renal and cardiovascular outcome in patients with type2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001
- 12) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001
- 13) O'Neill WC: Sonographic evaluation of renal failure. *Am J Kidney Dis* 35: 1021-1038, 2000
- 14) 中田幸子, 檜垣実男, 萩原俊男: 高血圧と高血圧腎症. 腎と透析 43: 61-65, 1997
- 15) 竹林茂夫, 坂田則行: 腎動脈硬化症と糸球体障害(腎硬化症). 腎と透析 54: 253-257, 2003
- 16) 武田敏也, 今田聡雄, 堀内 篤, 木村雅友, 前倉俊治, 橋本重夫: ヒトとラット腎の加齢による形態学的変化の検討. 日腎会誌 38: 555-562, 1996
- 17) 乳原善文, 原 茂子, 山田 明: 糖尿病性腎症の画像診断. 腎と透析 51(臨時増刊号): 305-310, 2001
- 18) Nishimura M, Terawaki H, Yoshiyama Y, Joh K, Hamaguchi K, Yamada K: Renal ultrasonography is useful for evaluating diabetic renal failure. *Clin Nephrol* 59: 174-179, 2003