シンポジウム 全身性疾患に伴う腎障害

I. 糖尿病 (2) 糖尿病における基底膜変化と蛋白尿

新潟大学医学部第二内科

大沢 源吾 阿部 昌洋 寺林美智子

SYMPOSIUM ON RENAL INVOLVEMENT IN SYSTEMIC DISEASES.

I. DIABETES MELLITUS. (2) PROTEINURIA AND GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE CHANGES IN DIABETICS

Gengo OSAWA, MD, Masahiro ABE, MD and Michiko TERABAYASHI, MD

The Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Niigata

緒 言

糖尿病患者の蛋白尿は糖尿病性糸球体硬化症の最初の臨床徴候として診断上重視されると同時に、腎病変の経過と共に増量し、末期には低蛋白血症、浮腫などを惹起し、腎機能低下をおこす因子の一つともなり、臨床的には極めて大きな意味をもつ。この蛋白尿の発現には糸球体基底膜の肥厚が重視されている¹⁾が、肥厚のどの時点で蛋白尿の出現と結びつくかは明らかではない。以下、自験84症例の検索に基づき腎糸球体基底膜病変と糖尿病々態の推移との関係を検討した。

対象および方法

昭和30年から同52年までに新潟大学第二内科に入院した糖尿病患者のうち、腎生検、および一部は剖検で、組織像が得られた症例をとりあげ、糖尿病性糸球体硬化症以外の病因がその腎障害に重なったと思われる症例は除外した。この条件による84症例（男53, 女31, 組織検索時年齢15~67才）、100組織について光顕組織学的検索と共に、昭和42年以降の症例には蛍光抗体法および電顕の検索を併せ行なった。糸球体基底膜厚さの計測は電顕観察により、glutaraldehyde・osmium 固定、Epon樹脂包埋の資料を用い、計測の方法、場所の選定、計測値の処理は既に記載した方法²⁾によ

つた。糸球体のsialic acidの検出には10%フォルマリン液で固定した剖検腎組織を用い、コロイド鉄染色（Mowry変法）³⁾によった。外来での血糖調節状態は朝食前血糖値を、原則として2週間隔で追跡し、autoanalyzer（Hoffman法）によった。glycosylated hemoglobinの測定はイオン交換クロマトグラフィー法⁴⁾により、全ヘモグロビンに占めるHbA1の割合（%）として算出した。また尿中低分子量蛋白の検出はpolyacrylamide gel disc電気泳動法⁵⁾によった。

結果および考察

1. 糖尿病性糸球体硬化症の経過の特徴

84例中、死亡12例の死因は腎不全8例（66.7%）、残りは悪性腫瘍の合併2例、肺炎と脳卒中（推定）が各1例、と腎不全が多く、これに現在透析中の4例を加えると糖尿病における腎症の意義は我々の症例でも大きい。これら腎不全例のうち、比較的経過がよく分っている例をretrospectivelyに分析すると（表1）、糖尿病の診断から蛋白尿の出現までの経過年数は平均11.7年、このうち2例はその診断以前から糖尿病の持続した可能性が大きいのでこれを除いた6例のみで平均すると、約15年である。これに対し蛋白尿出現から血清creatinine 2 mg/dlをこえるまでは平均30.6カ

表 1. 糖尿病発症から腎症各期までの経過期間

症例	性	糖尿病発症年齢	持続性尿蛋白出現まで	Cr>2mg/dl	Cr>5mg/dl	透析
1	男	18 (才)	16 (年)	60 (月)	10 (月)	2 (月)
2	男	19	17	24	4	- 0
3	女	31	12	20	15	3
4	男	36	16	10	21	6
5	男	37	16	12	8	4
6	男	53	12	30	14	- 0 (脳出血)
7	男	30	4	3	3	2
8	女	52	0.5	86	2	- 0
平均		11.7 年 (0.5~17)	30.6 月 (3~86)	9.6 月 (2~21)	2.1 月 (0~6)	

月、これから creatinine 5 mg/dl 以上になるまでが 9.6 カ月、さらに透析に移るまでの期間が 2.1 カ月で、蛋白尿出現から透析を要するに至るまでの期間が平均 3.5 年と極めて短期間であり、慢性透析への移行が末期的にかなり急速におこる点が特徴的である。この様な、糸球体腎炎とは違った特徴的な経過は、腎機能としてはまだよく保持された病態であり乍ら、心不全などの理由が重なって早期に人工透析を適応せざるを得なくなるという臨床的事実や、かなり末期まで nephron population と糸球体の濾過面積とを維持した特異な硬化病像によつても裏付けられる。

2. 蛋白尿出現時の組織像

84 例の組織検索時の蛋白尿の程度と糸球体光顕像を対比する (図 1) と、たとえ軽度でも蛋白尿

図 1. 組織 (Mes. 基質増加) と尿蛋白

が持続 (1 日 0.4 g 以上) するようになった時点では約 70% の症例がかなり特徴的な糸球体硬化像、つまり係蹄基底膜の肥厚を伴うメサンギウム基質の増加を示している。すなわち、蛋白尿が持続的に証明される頃には典型的な組織病変が既に完成しつつあると思われる。

しかし、糸球体上皮細胞の足突起の retraction, つまり足突起の癒合消失像を糸球体係蹄壁での albumin 透過性亢進の証拠としてとりあげると、かなり定型的な結節性病変、あるいはび慢性病変においても、基底膜肥厚は著明でありながら蛋白透過性亢進像は殆どみられない場合が多い。足突起の消失は基底膜物質の層状離開、粗鬆化の著明な部分や欠損部などに限局して認められ (図 2)、これが次第に係蹄壁全体にひろがり (図 3)、係蹄内腔の萎縮狭窄、糸球体全体の硝子様荒廃像へと進展するものと思われる。光顕的には結節性病変そのものよりも係蹄とボーマン囊の癒着、ボーマン囊側の半月様肥厚像や滲出性病変形成などが蛋白尿状態をより密接に反映している理由もここにあると考える。すなわち、従来は糖尿病性糸球体硬化症の診断面で結節性病変をはじめとする特異性の追求に主眼がおかれたが、蛋白尿を中心とした病態との関連ではこのような基底膜構造の変化や糸球体荒廃過程が無視し得ないと思われ、その解明は治療対策の樹立のためにも重要と思われる。

糸球体係蹄壁の蛋白透過性亢進には係蹄壁、殊に上皮細胞の足突起細胞膜に認められるシアル酸の減少が一役を荷つていると考えられている。糖尿病の糸球体のシアル酸をコロイド鉄染色で組織学的に検出すると、尿蛋白を伴わない症例に比べて、尿蛋白量の著明な症例では、特に荒廃像の顕著な糸球体では明らかに減弱してみえる。この場合のシアル酸減少と蛋白過性亢進の何れが先行するのかはこの観察では明らかにはなし得ないが、糖尿病の糸球体基底膜のシアル酸量が減じているという指摘⁶⁾もあり、糖尿病状態の持続が一方では糸球体基底膜物質の合成、分解機構の変動

図2. 基底膜の粗鬆化が限局性におこり, その部分の上皮細胞足突起が癒合消失(retraction)している. 電顕写真. 12500倍.

図3. 上皮細胞と基底膜との離開がさらにひろがり, 上皮細胞の萎縮を伴う. 電顕写真. 3800倍.

を通して基底膜構造の変化をもたらすと共に、他方では糸球体の係蹄壁もしくは上皮細胞のシアル酸量の減少をもたらして、この両者が相まって係蹄壁透過性の破綻、蛋白透過性増大をおこし、これがさらに上皮細胞障害を増強して糸球体係蹄の荒廃をおこす、という悪循環を惹起し、急激な糸球体荒廃へと結びつく過程が可能性の一つとして想定される。

3. 蛋白尿出現以前の腎変化

蛋白尿出現時に既に糸球体硬化性病変が完成しつつあるとすれば、蛋白尿出現以前の腎変化の把握が重要な課題となる。

図4. 若年発症糖尿病の糸球体基底膜肥厚の推移

30才未満で発病した、発症時期のかなり明確なインスリン治療群の、最長15年までの観察で未だ蛋白尿を殆ど認めず、光顕的にもメサンギウム基質の増加がないか、あつても軽度のものであるが、糖尿病発病からの経過と糸球体基底膜の平均厚さとの関係をみると、基底膜厚さが4～5年で約2倍とかなり早期に肥厚し、経時的に極めて顕著になる(図4)。同一症例で経時的に観察すると肥厚の様相は一層明らかで、生検前3～10年間の血糖調節状態を外來時の空腹時血糖値の平均値とその分布で判定してみると(表2)、基底膜肥厚の進行速度は血糖調節不良の症例で著明である。

30才以降で発病した症例に同様な検索を行なうと、若年発症群に比べて肥厚にばらつきがあり、進展度はかなり緩慢である(図5)。そこで血糖調節の難易を食事制限のみ、経口剤、およびインスリン注射の3群で表現し、組織像と対比すると、著明な糸球体硬化はインスリン使用群に集中し、食事制限単独群では病変は軽い。また、glycosylated hemoglobinの合成率は高血糖の持続に伴って亢進し、長期間の高血糖状況をよく反映するとして注目を惹いているが、食事療法単独群、経口剤、インスリン使用群に分けてHb A1含有率

(○若年発症糖尿病 ●成人発症糖尿病)
図5. 糖尿病経過年数と糸球体基底膜厚さ

表2. 若年発症糖尿病の血糖調節態度

症例	期間 (年)	測定数 (n)	F B S			
			平均 ± SD (mg/dl)	良 (<120) (%)	可 (121~200) (%)	不良 (120>) (%)
O.E.	8	37	283.5 ± 72.9	0	8.1	91.9
Y.N.	9	80	248 ± 83.2	1.2	30	68.8
K.N.	3	16	156 ± 35.7	25	56.2	18.8
M.T.	10	204	159 ± 76.9	43.6	25.0	31.4
S.T.	6	58	154 ± 82.9	44.8	27.6	27.6

表3. 治療法とHbA₁

Hb 治療別	Hb A ₁ (%)	過去3ヵ月間の 平均空腹時血糖 (mg/dl)
食事療法群	7.76 ± 1.29 (n=27)	117 ± 18.5 (n=26)
経口剤使用群	9.25 ± 1.85 (n=32)	148.1 ± 26.3 (n=31)
インスリン使用群	11.80 ± 2.27 (n=23)	196.5 ± 39.3 (n=22)

を検討すると、インスリン注射群で有意に高値であり(表3)、その糸球体病変の進展と血糖の不十分な調節との関係を示唆するようにみえる。従って、若年発症群と成人発症群との比較で、前者の基底膜肥厚進行度がより著明な傾向が認められたが、これは若年発症群では血糖値の制御が難しい症例が多いという特徴を表現したものとも解釈し得るが、この差異が高年者糖尿病の特性をも示唆すると思われ、今後さらに検討してみたい。

糖尿病初期の尿中微量蛋白成分について既に多くの検索があるが、私共はpolyacrylamide gel disc電気泳動法により分析を行なった⁵⁾。その結果、糖尿病の尿中微量蛋白にはtransferrinとalbuminとの間に出現する低分子蛋白成分を認め、網膜症のある若年発症群では、網膜症のない成人発症群や糖尿病以外の腎障害例に比べてこの低分子蛋白排泄率が有意に高い⁵⁾。低分子量蛋白の本態やその成因については未だ充分明らかではない

が、持続性蛋白尿出現以前の腎障害度を推測する手段として、眼底毛細管などの検索と共に、役立つと思われる。

結 論

腎組織を検討し得た糖尿病84症例、100組織につき臨床病理学的検討を加え、次の結論を得た。

1) 糖尿病では早期から糸球体基底膜の肥厚がおこり、蛋白尿出現時には糸球体硬化症がすでに完成しつつある。

2) 糸球体基底膜肥厚の速度は、若年発症糖尿病例でつよく、血糖値コントロールの不良例で著明な傾向があつた。

3) 完成した糸球体硬化性病変でも係蹄壁の破綻は限局性に始まり、急激に荒廃像を形成し、腎症の末期病像を反映する。

4) 初期の硬化像の察知には尿中低分子蛋白の検出が役立つと思われる。

文 献

- 1) Kimmelstiel P, et al: Glomerular basement membrane in diabetics. Amer J clin Pathol 45: 21, 1966.
- 2) Osawa G, et al: Thickness of glomerular basement membranes. Amer J clin Pathol 45: 7, 1966.
- 3) Mowry RW: The special value of methods that color both acidic and vicinal hydroxyl groups in the histochemical study of mucins. Ann N Y Acad Sci 106: 402, 1963.
- 4) Gabbay KH, et al: Glycosylated hemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. J clin Endocrinol Metab 44: 859, 1977.
- 5) Terabayashi M: Urinary protein analysis of diabetic patients. Acta Med Biol Niigata 26: 123, 1979.
- 6) Westberg NG and Michael AF: Human glomerular basement membrane. Acta med scand 149: 39, 1973.