

日は、動脈硬化を中心にと申し上げましたが、先天奇形や感染症などによる障害を除くというつもりでございませぬ。したがって、血管障害一般ということで、今日

は議論して頂きたいと思っております。続きまして、川野先生、お願いいたします。

4) 糖尿病性網膜症における Microangiopathy について

——蛍光眼底所見を中心に——

新津眼科 川野修司

司会 川野先生、どうもありがとうございました。続きまして、上野先生、よろしく申し上げます。

5) 糖尿病性腎症の血管障害

新潟大学医学部第二内科学教室 (主任: 荒川正昭教授)

上野光博・荒川正昭

Renal Vascular Lesions of Diabetic Nephropathy

Mitsuhiro UENO, Masaaki ARAKAWA

Department of Medicine (II),

Niigata University School of Medicine

(Director: Prof. Masaaki ARAKAWA)

Intrarenal vascular lesions of diabetic glomerulosclerosis were evaluated in order to clarify the relationship between vascular lesions and diabetic nephropathy in 108 NIDDM patients. Index of arteriolar hyalinous change (IAHC), designed as grade of AHC, was correlated significantly with age at biopsy, DM duration, GFR, PSP (15'), urine protein, systolic blood pressure (BP) and index of glomerular lesion (IGL). IAHC was also higher in hypertensive patients than in normotensive patients. Intimal thickening of small arteries (IT/SA) had a significant correlation with DM duration, systolic BP, GFR and Fishberg's concentration test. IAHC and IGL were significantly higher in IT/SA (+) group than in IT/SA (-) group. Intimal thickening of arteries (IT/A) was not related with clinical findings, although IAHC was significantly higher in IT/A (+) group.

In conclusion, arteriolar hyalinosis may be closely related to the progression of diabetic nephropathy and intimal thickening of small arteries and arteries may contribute as well.

Key words: diabetic nephropathy, renal vascular lesions, microangiopathy

糖尿病性腎症, 腎内動脈病変, 細小血管障害

Reprint requests to: Mitsuhiro UENO,
Department of Medicine (II), Niigata
University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第二内科学教室
上野光博

はじめに

糖尿病は、インスリン作用の不足によって持続的な糖代謝異常をきたす疾患であり、一般に糖尿病罹病期間が長くなるにつれて、細小血管障害と動脈硬化症をしばしば合併する。IDDM 患者の30~50%、NIDDM 患者の約5~10%が腎不全で死に至り、細小血管管障害の一つである糖尿病性腎症（以下腎症）は、糖尿病の予後を左右する最大の要因であると考えられている。腎症の腎病変は、糖尿病性糸球体硬化症（以下 DMGS）と細動脈硬化の二つが主要病変である。本稿では糖尿病自験例の腎生検標本を観察し、腎症あるいは DMGS の進展における細動脈も含めた腎内動脈硬化の意義について検討したので報告する。

対象および方法

1958年から1990年の間に、当科および関連施設で腎生検を行った糖尿病症例のうち、肝疾患などの合併症を除いて、糸球体を観察した症例は145例（IDDM 17例、NIDDM 128例；男86例、女59例）であった。腎組織を、光顕、蛍光抗体法、電顕の三者で観察して総合診断した結果、DMGS が125例、IgA 腎症が13例、膜性腎症が7例であった。DMGS のうち、IDDM 17例を除き、NIDDM 108例を対象とした。

対象は、男66例、女42例で、生検年齢は25~76歳、糖

IGL (Index of Glomerular Lesions)

$$IGL = \sum_{i=0}^5 \frac{m_i \times n_i + 6 \times n_s}{N}$$

- m_i ; m grade, score: 0~5
- n_i ; number of m_i
- n_s ; number of s
- s ; totally sclerotic glom., score: 6
- N ; total glom. number

IAHC (Index of Arteriolar Hyalinous Change)

$$IAHC = \sum_{i=0}^3 \frac{a_i \times n_i}{N}$$

- a_i ; a grade, score: 0~3
- n_i ; number of a_i
- N ; total arteriolar number

図 1 IGL と IAHC の式

尿病罹病期間は1~26年であった。また、尿蛋白は一日0~12gで、クレアチニン・クリアランスが20.2~131ml/minであった。

臨床所見は、生検時年齢、糖尿病発症年齢、糖尿病罹病期間、血圧、尿所見、血液生化学、および各種腎機能（糸球体濾過値 GFR、濾過率 FF、PSP 15分値、Fishberg 最大尿濃縮能）を調べた。

組織所見は、光顕標本を観察して評価した。糸球体硬

表 1 小動脈硬化と臨床所見, IAHC, IGL との関係

	IT/SA(+) (n=22)	IT/SA(-) (n=73)	
Age at DM onset	45.6±10.8	47.3±11.0	NS
Age at renal biopsy	56.0±10.8	54.3±10.5	NS
DM duration (year)	10.5±6.7	7.0±5.2	p<0.01
Hypertension	13/22(59.0%)	34/71(47.9%)	NS
systolic BP (mmHg)	166.3±38.5	146.1±25.8	p<0.05
diastolic BP (mmHg)	87.6±18.3	83.4±12.5	NS
Urine protein (g/day)	2.4±3.4	1.5±1.9	NS
S-Cr (mg/dl)	1.1±0.4	0.9±0.4	NS
GFR (ml/min)	73.3±44.8	97.6±34.4	p<0.01
FF	0.20±0.06	0.22±0.07	NS
PSP 15' (%)	26.8±11.8	31.1±10.7	NS
Fishberg (max)	1.021±0.007	1.027±0.007	p<0.05
IAHC	0.92±0.66	0.58±0.56	p<0.05
IGL	3.32±1.19	2.37±1.53	p<0.01

IT/SA : Intimal thickening of small artery (mean±SD)

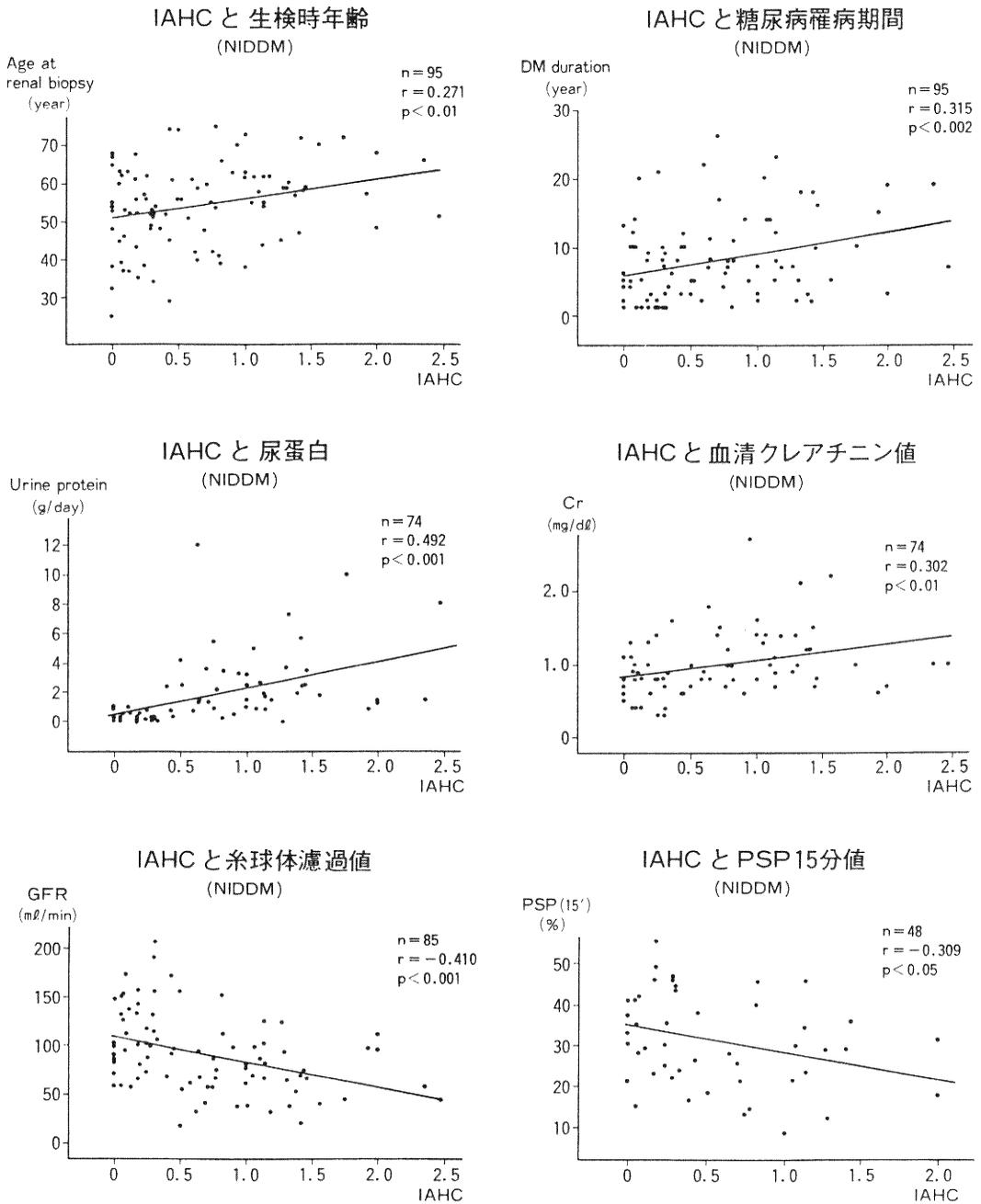


図 2 IAHC と臨床所見との関係

化度の評価は、当教室の鈴木ら³⁾が考案し、諏訪の分類を改変した糸球体障害指数 (index of glomerular lesion; IGL) を用いた。血管病変は、腎内動脈を太い方から、

径 150 μm 以上の動脈、径 50 μm から 150 μm の小動脈、50 μm 未満の細動脈に分けて観察した。動脈と小動脈は、それぞれの内膜肥厚 IT/A, IT/SA の有無

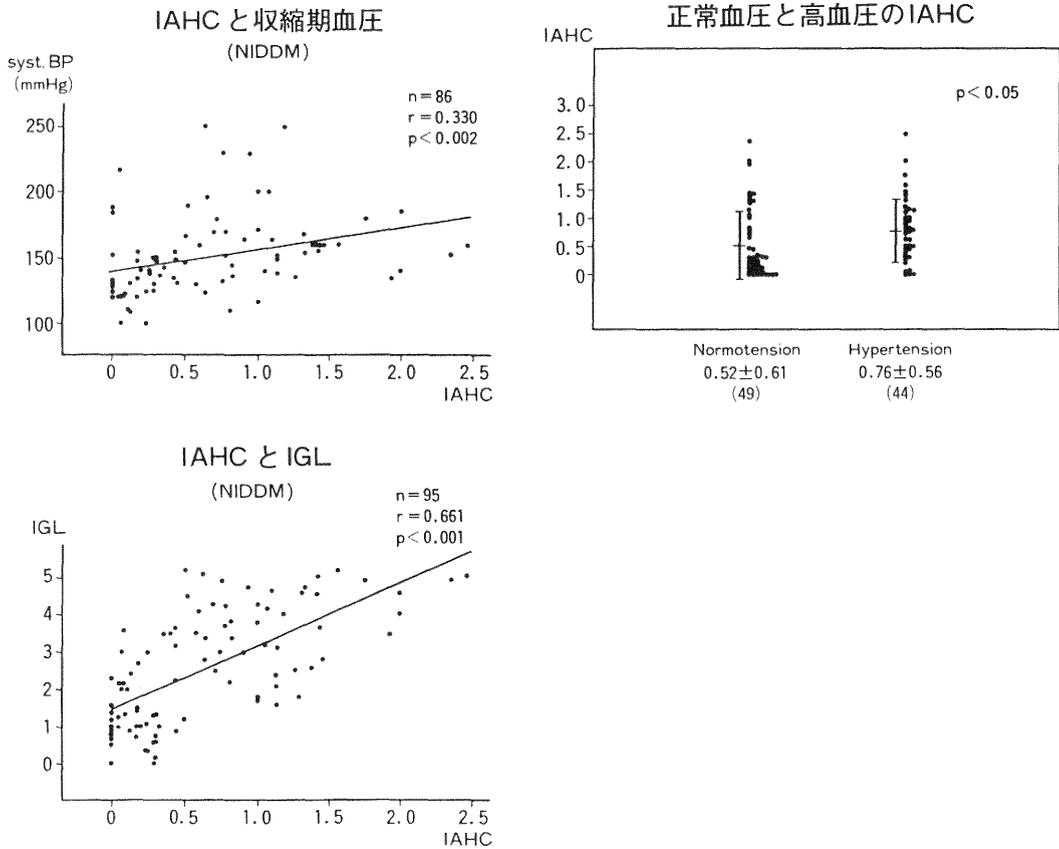


図 3 IAHC と臨床所見, IGL との関係

を評価した。細動脈は、硝子化の程度を評価し、Bader and Meyer (1977) の分類を改変した細動脈硝子化指数 (index of arteriolar hyalinous change; IAHC) を算出して用いた。

図 1 に IGL と IAHC の算出方法を示す。IGL の式中の m は、個々の糸球体のメサンギウム基質の増殖の程度を示し、全く増殖のみられないもの m0 から高度の増殖のもの m5 まで 6 段階に分け、各々 0 点から 5 点とし、S は完全硬化糸球体を示し、6 点と評価した。IGL は m と S の点数にそれぞれの糸球体個数を掛け合わせて加算し、それを全糸球体数で割り、平均値をもとめたものである。次に、腎皮質内の個々の細動脈の硝子化は、硝子化のみられないものを a0、壁の 50% 未満の硝子化を a1、壁の 50% 以上の硝子化を a2、全周性の硝子化を a3 とし、各々 0 点、1 点、2 点、3 点と評価した。IAHC は、細動脈の硝子化 a の点数にそれぞれの細動脈個数を掛け合わせて加算し、それを全細動脈個数で割り、平均

値を求めたものである。

統計学的検討は、student's t test, χ^2 乗検定、一次回帰を用い、危険率 5% 以下を有意とした。

結 果

1) 細動脈硝子化指数 IAHC と臨床所見との関係 (図 2, 3)

IAHC は、生検時年齢 ($p < 0.01$)、糖尿病罹病期間 ($p < 0.002$)、尿蛋白 ($p < 0.001$)、収縮期血圧 ($p < 0.002$) 及び血清クレアチニン値 ($p < 0.01$) と正の相関を示した。一方、IAHC は、糸球体濾過値 ($p < 0.001$)、PSP 15 分値 ($p < 0.05$) と負の相関を示した。正常血圧群と高血圧群で IAHC を比較すると、高血圧群の方が有意に IAHC が高値であった ($p < 0.05$)。しかし、IAHC は、糖尿病の発症年齢とは相関しなかった。

2) IAHC と糸球体障害指数 IGL との関係 (図 3)

IAHC は、IGL と正の相関 ($p < 0.001$) を示した。

表 2 動脈硬化と臨床所見, IAHC, IGL との関係

	IT/A(+) (n=24)	IT/A(-) (n=16)	
Age at DM onset	47.0±12.5	45.8±13.2	NS
Age at renal biopsy	55.8±10.2	51.6±12.3	NS
DM duration (year)	8.8±6.5	5.8±4.2	NS
Hypertension	13/24(54.2%)	9/16(56.3%)	NS
systolic BP (mmHg)	157.0±31.0	151.7±40.2	NS
diastolic BP (mmHg)	82.5±11.4	86.0±21.3	NS
Urine protein (g/day)	2.3±2.2	4.6±4.4	NS
S-Cr (mg/dl)	1.1±0.5	0.8±0.4	NS
GFR (ml/min)	87.8±43.4	98.7±44.7	NS
FF	0.22±0.08	0.19±0.06	NS
PSP 15' (%)	29.8±12.1	39.6±8.0	NS
Fishberg (max)	/	/	
IAHC	1.01±0.68	0.53±0.51	p<0.05
IGL	3.40±1.35	2.44±1.81	NS

IT/A : Intimal thickening of artery

(mean±SD)

3) 小動脈硬化 IT/SA と臨床所見との関係 (表 1)

小動脈の内膜肥厚のある群は、ない群と比較して、有意に、糖尿病罹病期間 (p<0.01) が長く、収縮期血圧 (p<0.05) が高値で、糸球体濾過値 (p<0.01)、尿濃縮能 (p<0.05) が低値であった。しかし、生検時年齢、尿蛋白、血清クレアチニン値、PSP 15分値、高血圧の有無には、有意差は見られなかった。

4) 小動脈硬化 IT/SA と IAHC, IGL との関係 (表 1)

小動脈硬化のある群は、ない群に比べ、IAHC (p<0.05) と IGL (p<0.01) が有意に高値であった。

5) 動脈硬化 IT/A と臨床所見との関係 (表 2)

動脈硬化の有無によって、発症年齢、糖尿病罹病期間、尿蛋白、血清クレアチニン値、糸球体濾過値、PSP 15分値、尿濃縮能の程度、高血圧の有無には、有意差は見られなかった。

6) 動脈硬化 IT/A と IAHC, IGL との関係 (表 2)

動脈硬化のある群は、ない群に比べ、IAHC が有意に高値であったが (p<0.05)、IGL には有意差はみられなかった。

考 察

腎症は、糖尿病性細小血管障害の一つであり、その発症メカニズムの基本的背景には、他の細小血管障害と同様に、インスリン作用の相対的あるいは絶対的不足によ

る高血糖状態があることは論をまたない。しかし、全ての糖尿病患者が腎症を発症するわけではなく、また腎症の進展も画一でないことから、腎症の発症メカニズムは高血糖のみでなく、複雑多彩であることが推測されている。腎症の発症・進展について、病理学的立場からのアプローチは、これまで多くなされている。組織学的には、DMGS と細動脈硬化がその主要病変であり、特に DMGS と腎症の臨床所見との関連については多くの報告がある。メサンギウム基質の増加について、Mauer ら¹⁾ は、腎機能と関連するが、糖尿病罹病期間とは関連しないとした。Takazakura ら²⁾ は、血糖コントロール、糖尿病発症年齢、肥満度などと関連するが、糖尿病罹病期間には関連しないことを報告している。最近、当教室の鈴木ら³⁾ は、糸球体障害指数 IGL を考案し、糖尿病罹病期間、腎機能、尿蛋白と関連し、IGL が腎症をよく反映するマーカーであることを報告している。しかし、輸出入動脈を含めた腎内動脈がいかに腎症と関連しているかについての詳細な報告はこれまで少なく、とくに細動脈のみが注目されているようである。

細動脈の硝子化は高血圧や加齢でもみられるが、糖尿病ではより早期から出現し、輸出細動脈にもみられることが特徴的であるといわれている。Bell⁴⁾ は、細動脈硬化は高血圧や罹病期間と関係しているが、糸球体硬化の程度とは密接には関連しないと述べている。Takazakura ら²⁾ は、細動脈の硝子化が糸球体病変と関連すると報

告している。Bader ら⁵⁾は細動脈硬化の程度が腎機能と逆相関し、糸球体硬化の程度と関連があると報告した。Deckert ら⁶⁾は、細動脈硝子化の程度は、IDDM 患者で有意差は見られないが、後期の腎機能低下の見られる腎症患者ではより高度である傾向が見られたと報告した。また彼らは、閉塞した硬化糸球体の割合が後期の腎症患者で20%であるのに対し、腎機能低下のない患者では10%未満であったことを示し、血管閉塞が硬化糸球体の重要な因子であることを示唆した。最近、Harris ら⁷⁾が、同様に IDDM 患者で糸球体細動脈硝子化などの血管病変と硬化糸球体の割合とが相関し、また腎機能あるいは尿蛋白とも相関することを報告している。このように細動脈の硝子化と、糸球体硬化あるいは腎症の臨床所見との関係については未だ定説はなく、特に NIDDM についての詳細な報告はない。実際の腎生検標本では、大半の細動脈に硝子化がなくてもごく一部に全周性の硝子化がみられる例があり、Bell, Takazakura ら、Harris らの細動脈硝子化の評価は、Bader らや Deckert らに比べ、幾分不正確と考えられる。今回の検討では、Bader らの分類に準じて、個々の細動脈の硝子化を評価して、その加重算平均を求め、IAHC とした。その結果、IAHC は、生検時年齢、糖尿病罹病期間、尿蛋白、IGL と正の相関を示し、糸球体濾過値、PSP 15分値と負の相関を示した。このことから、NIDDM において、IAHC は腎症の臨床所見をよく反映するパラメーターであり、組織学的に糸球体硬化とよく相関する因子であると考えられた。

一方、細動脈より太い小動脈以上の腎内動脈硬化と腎症との関連についての報告は数少ない。Horlyck ら⁸⁾は、閉塞糸球体が腎被膜に垂直に柱状に分布することを示し、Morita ら⁹⁾も、結節性病変をもった糸球体の分布も同様であったと報告している。この分布が小葉間動脈の分布に一致するように、小動脈以上の動脈硬化も糸球体硬化の進展や閉塞した硬化糸球体の分布にも影響を与えている可能性が考えられる。今回の検討では、小動脈とそれより太い動脈は、腎生検組織で観察される頻度が、細動脈に比べ低いため、その内膜肥厚の有無でしか評価できなかった。しかし、小動脈の内膜肥厚の有無によって、臨床的に糖尿病罹病期間、収縮期血圧、糸球体濾過値および尿濃縮能に、組織学的に IAHC や IGL に有意差がみられたことから、小動脈の動脈硬化も直接的あるいは間接的にしろ、腎症の進展に関わっていると考えられた。一方、動脈の内膜肥厚の有無によっては臨床所見に差は見られなかったが、IAHC に有意差がみら

れたことから、腎内の比較的太い動脈の内膜肥厚も多少なりとも腎症の進展に関与している可能性は否定できないと考えられた。

これまで糖尿病性細血管症の発症・進展因子としては、高血糖のほか、糖尿病罹病期間、ポリオール代謝活性の亢進、血漿糖蛋白の増加、血小板凝集の亢進、血清コレステロール高値、血清 HDL-C 低値、高血圧、肥満、食事性脂質、喫煙、加齢などがいわれている¹⁰⁾。しかし、細動脈も含めた腎内の動脈硬化の発症・進展因子について、臨床病理学的に検討したことは、これまで少なかった。高血糖については検討できなかったが、腎内細動脈硝子化の発症・進展因子として、糖尿病罹病期間、収縮期血圧、高血圧があり、小動脈硬化については、糖尿病罹病期間と収縮期血圧があると考えられた。

以上のように、腎症の血管障害としては、従来からいわれているように、細動脈硝子化が中心であり、腎症の臨床所見や進展と深く関連しているが、細動脈より太い動脈の硬化も腎症に直接的あるいは間接的に関与している可能性があると考えられた。

結 語

1) 糖尿病性腎症の進展における腎内動脈硬化の意義を知るために、腎生検で DMGS を呈した NIDDM 108 例について、臨床病理学的に検討した。

2) 細動脈(径 50 μm 未満)硝子化の程度は、糖尿病罹病期間、尿蛋白、収縮期血圧と正の相関を示し、糸球体濾過値、PSP 15分値と負の相関を示した。高血圧群は、正常血圧群より、細動脈硝子化が有意に高度であった。細動脈硝子化の程度は、糸球体硬化と正の相関を示した。

3) 小動脈(径 50 μm ~150 μm)硬化(内膜肥厚)のある群は、ない群に比べ、有意に糖尿病罹病期間が長く、収縮期血圧が高く、糸球体濾過値、尿濃縮能が低値であった。細動脈硝子化は、小動脈の内膜肥厚がある群が、ない群より有意に高度であった。

4) 動脈(径 150 μm 以上)硬化(内膜肥厚)のある群は、ない群に比べ、細動脈硝子化が高度であった。

5) 以上から、糖尿病性腎症の進展において、細動脈硝子化が強く関与するが、細動脈より太い動脈の動脈硬化も関与する可能性が考えられた。

参 考 文 献

- 1) Mauer, S.M., Steffes, M.W., Ellis, E.N., Sutherland, D.E.R., Brown, D.M. and Goetz,

- F.C.: Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest*, **4**: 1143~1155, 1984.
- 2) Takazakura, E., Nakamoto, Y., Hayakawa, H., Kawai, K., Muramoto, S., Yoshida, K., Shimizu, M., Shinoda, A. and Takeuchi, J.: Onset and progression of diabetic glomerulopathy. *Diabetes*, **24**: 1~9, 1975.
- 3) 鈴木芳樹, 荒川正昭: 糖尿病性腎症の臨床病理学的所見と予後. 日内会誌, **80**: 99~105, 1991.
- 4) Bell, E.T.: Renal vascular disease in diabetes mellitus. *Diabetes*, **2**: 376~689, 1953.
- 5) Bader, R., Bader, H., Grund, K.E., Meckensen-Haen, S., Christ, H. and Bohle, A.: Structure and function of the kidney in diabetic glomerulosclerosis. Correlation between morphological and functional parameters. *Pathol Res Pract*, **167**: 204~214, 1980.
- 6) Deckert, T., Parving, H.H., Thomsen, O.F., Jorgensen, H.E., Brun, C. and Thomsen, A.C.: Renal structure and function in type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetic Nephropathy*, **4**: 163~168, 1985.
- 7) 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.
- 8) Horlyck, A., Gunderson, H.J.G. and Osterby, R.: The cortical distribution pattern of diabetic glomerulopathy. *Diabetologia*, **29**: 146~150, 1986.
- 9) Morita, T. and Yamada, Y.: The cortical distribution pattern of Diabetic glomerulopathy. *Diabetologia*, **29**: 673, 1986.
- 10) 堀田 鏡, 坂本信夫: 糖尿病性細小血管症—成因—. 「日本臨床」(下巻), **49**: 25~33, 1990.

司会 上野先生, どうもありがとうございました. では最後になりましたが, 小山先生, よろしくお願ひします.

6) 慢性期脳血管障害における白質病変の発生メカニズムに関する考察

—— 特に髄液循環動態を中心として ——

新潟大学脳研究所神経内科 小山 晃・湯浅 龍彦
国立循環器病センター・内科脳血管部門 成富 博章・澤田 徹

Dynamics of Cerebrospinal Fluid Flow
in Patients with Multi-infarct Dementia
and Binswanger Disease

Akira KOYAMA and Tatsuhiko YUASA

*Department of Neurology,
Brain Research Institute, Niigata University*

Hiroaki NARITOMI* and Toru SAWADA*

**Department of Medicine,
National Cardiovascular Center*

Reprint requests to: Akira KOYAMA,
Department of Neurology Brain
Research Institute, Niigata
University, 1 Asahimachi-dori,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町757番地
新潟大学脳研究所神経内科 小山 晃