

3) 糖尿病性腎症の成因

新潟大学医学部第二内科 (主任: 荒川正昭教授)

荒川 正昭・甲田 豊
丸山雄一郎・荻野宗次郎
西 慎一

Morphopathogenesis of diabetic glomerulosclerosis

Masaaki ARAKAWA, Yutaka KODA, Yuichiro MARUYAMA,
Sojiro OGINO and Shinichi NISHI

Department of Medicine (II), Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Masaaki Arakawa)

Nodular and diffuse glomerulosclerosis are two major glomerular lesions in diabetic nephropathy. The diffuse lesion appears from 1 to 6 years after the onset of diabetes. It consists of dense, homogenous and PAS-positive substance in the mesangium, of which the area is expanding year by year.

The nodular lesion consisting of dense and PAS-positive substance is noticed several years after the appearance of diffuse lesions. The electron microscopy revealed lucent and edematous matrix connecting with subendothelial space in diffuse and nodular lesions, which may be compatible with mesangiolysis. Circumferential mesangial interposition, plasma insudation and monocyte infiltration are noticed rather frequently in the subendothelial space. Thinning of the basement membrane is also present, which is associated with rupture and microballooning. These active pathological processes may play some roles in the formation of nodular lesions.

Key words: diabetic nephropathy, nodular lesion, diffuse lesion, mesangiolysis.

糖尿病性腎症, 結節状病変, び慢性病変, メザンジオリイジス.

緒 言

1936年 Kimmelstiel と Wilson は, 糖尿病歴があり, 高血圧とネフローゼ症候群を示した剖検例 7 例に, 腎糸球体係蹄の毛細血管間結合組織 intercapillary connective tissue (現在の mesangium に相当) に結節状の硝子様

肥厚を認め, intercapillary glomerulosclerosis と呼んだ. これが糖尿病性腎症に特有な結節性病変である. その後, Spühler ら (1943), Bell (1946) は, 本症に mesangium 領域に PAS 陽性, eosin 好性の物質がび慢性に増加することを報告したが, これがび慢性病変である. この両者が糖尿病性腎症であり, 最初び慢性病変

Reprint requests to: Masaaki Arakawa,
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
新潟大学第二内科学教室 荒川 正昭

が出現し、経過とともに結節性病変が加わることが殆んどである。

本症の成因については、①糖尿病自体の糖代謝異常、②非酵素的糖化現象、③糸球体基底膜の生化学的異常、④糸球体の過剰濾過などが考えられている。ここでは、これらの詳細は成書に譲り、び慢性病変から結節性症変へ進展の機序について、形態学的、特に電顕的に考察することにしたい。

び慢性病変

この病変は、mesangium 領域内に eosin 好性、PAS 陽性の物質が増加したもので、係蹄壁の肥厚を伴っている。mesangium 領域は拡大し、進行すると毛細血管腔は狭くなる。病変が高度な部分は結節状にみえる。

電顕では、電子密度の高い mesangium 基質が mesangium 細胞間に増加し、高度になると毛細血管腔は狭くなる（図 1）。増加した基質はほぼ均質であるが、時に不規則な密度を示し、細胞変性物と考えられる顆粒状物質や膠原線維が認められる。基底膜はび慢性に肥厚し、これは mesangium 病変とほぼ相関している。

結節性病変

この病変は、糸球体係蹄の中心部に位置し、円形かつ均質な eosin 好性の病巣である。また、PAS 陽性、Masson-Trichrome 染色で淡緑色、Azan-Mallory 染色では青色に染色される。細胞核は病変の周辺部に偏在している。周辺部には、赤血球が埋没したり、間隙が認められることもある。

電顕では、電子密度の高い mesangium 基質が結節状に増加しているが、この物質が正常糸球体に存在する細胞外物質と同一か否か、今だ明確な結論は出ていない（図 2）。増加した基質の中に膠原線維がみられることもある。mesangium 細胞は、周辺部に少数認められるが、いずれも萎縮している。図 2 では、毛細血管腔は狭窄しているが、時には拡大して、いくつかの血管が連った小動脈瘤が形成されることが少なくない。

病変の進展

Morgensen ら (1983) は、本症をⅠ～Ⅴ期に分類し、発症直後のⅠ期、それに続くⅡ期には、すでに糸球体変化がみられると報告した。糖尿病発症後に1～6年で、糸球体が肥大し、毛細血管腔も拡大し、mesangium 領域も大きくなることを確めた電顕的研究もある。び慢性病変が進行して、その程度がよくなると結節状にみえることから、両者間の連続性が考えられる。しかし、著者らは、mesangium 領域の単なる拡張ではなく、いくつかの病変が介在していると考えている。

著者らは、び慢性病変において、内皮細胞下腔が不規則に開大し、これが広範囲に及び、内皮細胞が剝離していることを認めた（図 3）。この時期すでに、いくつかの係蹄に partial mesangial interposition が認められ、これに嵌入した mesangium 細胞と基底膜の間にも剝離が認められた。

また、結節状病変にも、いくつかの注目すべき病変が認められた。図 4 は、軸部では mesangium 基質が均質に増加し、末梢部では mesangium 基質は線組状、浮腫状になり、多くの浸潤細胞が認められている。このような mesangium 基質の細線維状、浮腫状変化、anchor point の剝離、これに連結する内皮細胞下腔の開大は、mesangiolysis と考えられる病変で、これが結節形成の出発点である可能性が大きい。

また、circumferential mesangial interposition が認められ、嵌入した mesangium 細胞と基底膜が全国性に剝離して、その間に plasma insudation が認められる（図 5）。さらに、血漿成分の濃縮、浸潤した単球の変性、毛細血管腔の閉塞なども認められる（図 6）。

基底膜は、一般に肥厚するが、しばしば断裂や非薄化がみられ（図 7）、ときに断裂部位より新生された基底膜が上皮および内皮細胞とともに嚢状に突出して（microballooning）、新しい血管腔を形成することが確かめられた。

上記の mesangiolysis がおこると、血漿や単球が mesangium や内皮細胞下腔に浸潤する。内皮細胞下腔には、mesangial interposition もおこり、さらに mesangium 細胞と基底膜の間が剝離して、血漿や細胞が浸潤する。このように、mesangiolysis が繰り返しておこり、その修復過程として mesangium 基質が過剰に産出されて、結節病変へと進展する。また、基底膜の断裂が microballooning で修復されなければ、上皮細胞の剝離や癒着などの管外性病変がおこり、分節状硬化へと進展する。さらに、血小板の凝固や fibrin の析出なども血管内凝固を促進し、糸球体硬化に関与すると考えられる。

結 語

以上、著者らが観察した電顕所見は、び慢性病変から結節性病変への進展における一つの過程であることは確実である。び慢性病変における細胞外物質の増加が、そのまゝ高度になって結節病変となることも全くは否定出来ない。また、anchor point の剝離による毛細血管腔の拡大と mesangium の血流への曝露も大きな問題で

ある。さらに、増加している基質が正常のそれと同一であるか否か、未だ未解決の問題である。単クローン抗体を用いた細胞外物質の観察、電顕レベルにおける免疫組

織化学の応用などにより、より詳細な観察が可能となり、結節病変の形成過程が明らかにされるであろう。

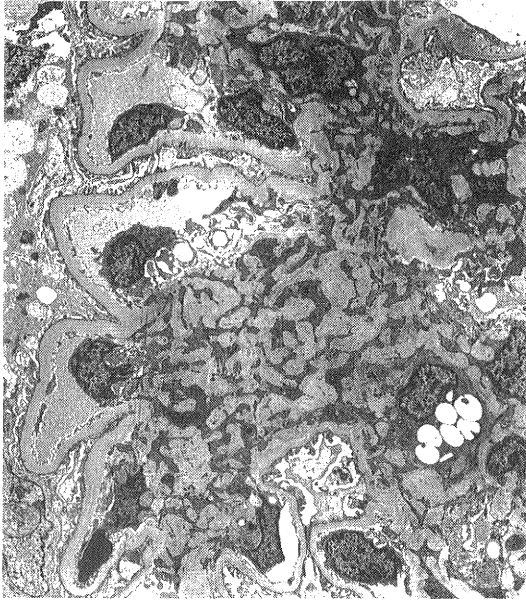


図 1 び慢性病変

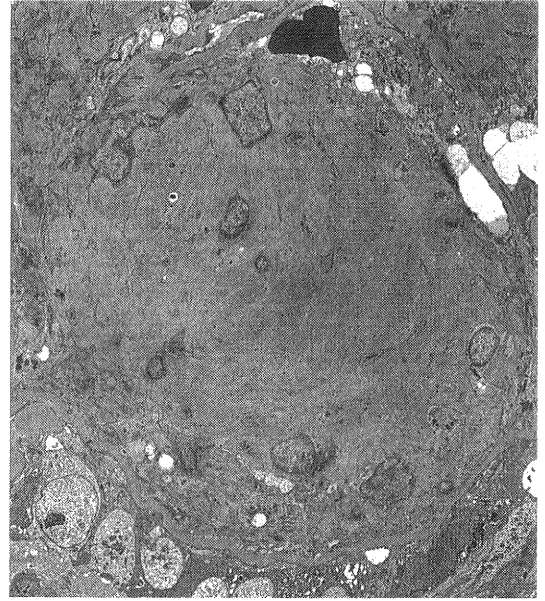


図 2 結節性病変

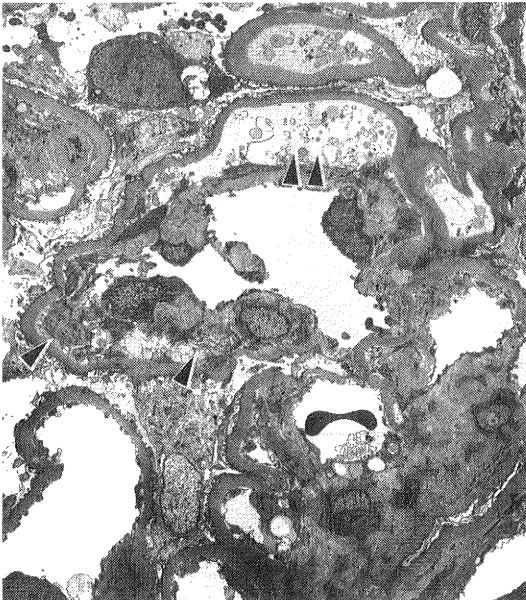


図 3 内皮細胞(↑)と嵌入した mesangium 細胞(↑↑)が基底膜から剥離している

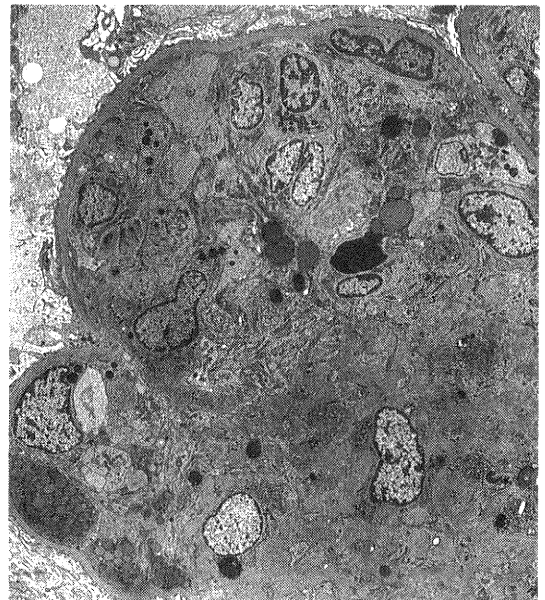


図 4 mesangiolysis の部分に浸潤細胞が集まっている

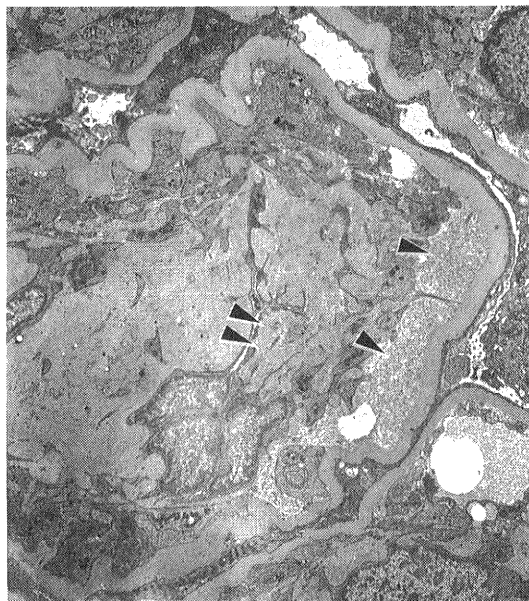


図5 嵌入した mesangium 細胞の剥離(↑)と狭窄した毛細血管腔(↑↑)



図6 浸潤細胞の変性, 血漿の濃縮(↑), 狭窄した毛細血管腔(↑↑)がみられる

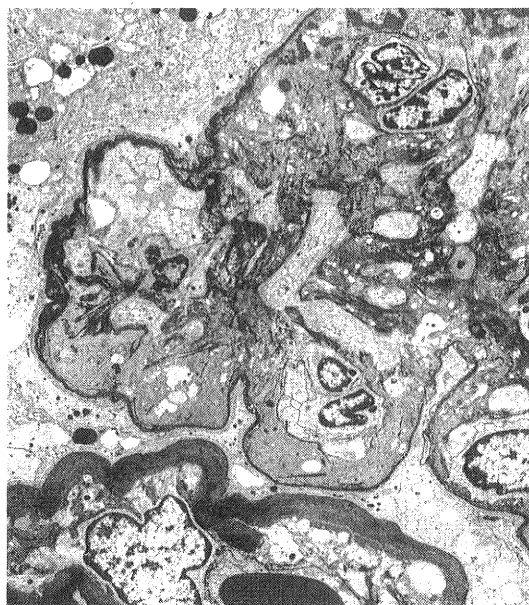


図7 基底膜の菲薄化と肥厚がみられる

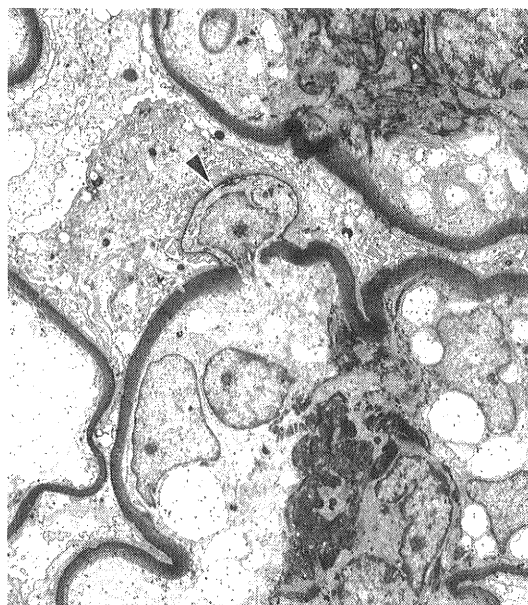


図8 基底膜の microballooning と新しい血管腔の形成