

学位論文

「ポドサイト障害と糸球体周囲線維化との関連性について」

DM18008 鎌田 芙美

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程
臨床医科学群 腎臓内科学
指導教授 竹内康雄

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

[背景・目的] 増加の一途を辿る慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は末期腎不全から透析療法に至り、更に心血管疾患発症の危険因子でもあるため進行抑制対策が必要である。糸球体上皮細胞 (ポドサイト) 障害で高度蛋白尿や腎機能障害をきたす病態をポドサイトパチーと呼び、微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) や巣状糸球体硬化症 (FSGS) などが含まれる。MCNS はポドサイト足突起に発現するネフリン分子の機能的障害によるネフローゼ症候群であるが糸球体の構造的障害はなく腎機能障害は生じない。しかし原発性 FSGS ではポドサイトの破壊から分節性糸球体硬化病変を生じ、悪化して全節性硬化に至り糸球体機能障害をきたす。この糸球体硬化病変は、他の糸球体疾患においても CKD 進行過程において認められる病態である。従ってポドサイト障害を抑制することは CKD の治療において重要である。FSGS 糸球体病変の発症・進行機序を解析するためのヒト FSGS 類似のモデル動物作成は困難であったが、我々は抗マウスネフリン抗体による FSGS モデルマウスを作成した (Nephron. 2018;138:71-87) が、ヒト FSGS 同様に硬化病変を認める糸球体では糸球体周囲線維化を認めた。ポドサイトパチーと同様に腎間質線維化は腎機能障害悪化と相関するが、間質線維化と糸球体周囲線維化が相関するという報告が見られる (Arch Pathol Lab Med. 2011;135:117-22)。本研究ではヒトポドサイトパチーにおける糸球体周囲線維化が腎機能障害悪化に与える影響を検討する。

[方法] 対象は当院腎臓内科で 2009 年から 2014 年までに腎生検を施行された患者で、MCNS 55 例、FSGS 28 例について後ろ向きに解析を行った。

- 1) 患者病歴や治療歴、血液検査、尿検査結果について腎生検時より半年毎 24 カ月まで、また最終的な転帰を観察した。
- 2) 腎生検組織で i) 糸球体硬化病変、ii) 糸球体周囲線維化、iii) 間質線維化の割合を測定した。
- 3) コホート研究におけるプライマリーエンドポイントは観察期間内の透析導入もしくは死亡とした。

[結果]

- i) 蛋白尿は、腎生検時で MCNS 群: 4.47 (0.86-7.56)、FSGS 群: 3.06 (0.95-6.09) (g/g·Cr) (P=0.41) で有意差は認めなかったが、24 カ月後には MCNS 群: 0.07(0.02-0.13)、FSGS 群: 0.20 (0.09-1.89) (g/g·Cr) (P<0.01) と FSGS 群で有意に高値であった。
- ii) 血清 Cr 値は、腎生検時で MCNS 群: 0.89(0.64-1.11)、FSGS 群: 1.41(0.83-2.05)(mg/dL) (P<0.01), 24 カ月後には MCNS 群: 0.76(0.68-1.00)、FSGS 群: 1.11(0.74-1.82) (g/g·Cr) (P=0.03) と FSGS 群で高値であり、血清 Cr 変化値 (Δ 血清 Cr) は MCNS 群: -0.04(-0.15-0.09)、FSGS 群: 0.17(-0.02,0.40)mg/dl と FSGS 群が有意に高値 (P=0.02 vs. MCNS 群) であった。
- iii) 糸球体硬化病変は、MCNS 群: 1.22 (0-0.85)、FSGS 群: 21.74 (7.50-54.1) (%) (P<0.01) で FSGS 群で有意に高値であった。
- iv) 腎間質線維化病変は、MCNS 群: 9.72 (4.1-34.03)、FSGS 群: 19.58 (9.86-37.45) (%) (P=0.10) であった。
- v) 糸球体周囲線維化病変の割合は、MCNS 群: 8.16 (2.15-16.36)、FSGS 群: 17.41 (5.86-24.2)

(%) (P=0.01)と FSGS 群で有意に高値であった。

vi) FSGS 群における糸球体周囲線維化は糸球体硬化病変と正の相関を (相関係数 0.5288)、また血清 Cr 変化量 (Δ 血清 Cr18.0 ヶ月・12.0 カ月)とは負の相関を示した。(相関係数 それぞれ-0.587, -0.577)

vii) 糸球体周囲線維化と間質病変の相関関係は認められなかった (相関係数-0.22)。

viii) FSGS 群の糸球体周囲線維化重度群 (糸球体周囲線維化割合 > 17.5%) は軽度群 (糸球体周囲線維化割合 < 17.5%) と比較して長期的腎予後が悪いが 24 カ月における血清 Cr 変化値・蛋白尿変化値は低値であった。

[考察]

i) MCNS 群と FSGS 群の基礎項目の比較では腎生検時は血清 Alb 値・尿蛋白量から MCNS 群の方がネフローゼ症候群の程度が強いが、24 カ月の観察期間においては FSGS 群のほうが腎機能が悪く蛋白尿も多いことから FSGS 群の方が治療反応性・腎予後が悪いと考えられ双方の臨床的特徴を表している。

ii) FSGS 群における糸球体周囲線維化は特に分節性硬化病変と強い正の相関関係を示したが間質病変との相関関係は認められなかった。糸球体硬化病変形成に関与すると言われている壁側上皮細胞が線維化に関与するという報告があり (Nephrol Dial Transplant, 2003. 18(9), Nephrol Dial Transplant, 1999. 14(12))、この結果はこれを示唆するものと考えられる。

iii) FSGS 群の糸球体周囲線維化重度群 (糸球体周囲線維化割合 > 17.5%) は長期的腎予後が悪いが 24 カ月における蛋白尿・腎機能共に治療予後が良いという結果となった。半月体形成性糸球体腎炎モデルにおいて三日目と早期に壁側上皮細胞は α SMA を発現し、間質からの筋線維芽細胞の侵入に先行していたという報告がある。(Nephron, 2002. 92(1)) つまり壁側上皮細胞による線維化は炎症早期に起こっており、本研究での糸球体周囲線維化はこれを見ている可能性があり、一方で線維化が過度に進行すると治療効果が得にくくなるものと考えられる。

[結論]ポドサイトパチーの中でも FSGS では腎生検時の糸球体周囲線維化の所見は腎予後の指標となる可能性がある。

目次

	頁
1. 背景	1
2. 目的	1
3. 方法	
3-1. 対象と調査方法	2
3-2. 評価項目	2
3-3. 統計方法	2
4. 結果	
4-1. MCNS 群と FSGS 群における基礎項目の比較	3
4-2. FSGS における基礎項目の相関関係	3
4-3. MCNS における基礎項目の相関関係	3
4-4. FSGS における糸球体周囲線維化の程度の比較	3
4-5. 糸球体周囲線維化重度群 (>17.4%) におけるステロイド加療の有無の比較	3
5. 考察	4
6. 結論	6
7. 今後の展望	6
8. 謝辞	6
9. 引用文献	7
10. 業績目録	10
11. 図表	12

1. 背景

腎機能低下もしくは腎臓の障害を示唆する所見が慢性的に（3 か月以上）に持続するものと定義される慢性腎臓病（chronic kidney disease:CKD）の患者数は増加しており平成 18 年末ですでに約 33 万人が透析療法を受けるなど国民の健康に影響を及ぼしている。¹また、透析患者数の増大による医療費問題は深刻であり、CKD 進展阻止に対する研究は注目を集めている。

腎臓は糸球体・尿細管・血管・間質から構成され、糸球体は毛細血管係蹄壁とそれを束ねるメサンギウム細胞からなり、糸球体構造を囲むボウマン嚢を形成するボウマン嚢上皮細胞（parietal epithelial cells : PECs）が存在する。係蹄壁は内皮細胞・基底膜・ポドサイトからなり、ポドサイトは足突起を有し、足突起同士の間隙をスリット膜が覆い、濾過機能を担っている。

ポドサイトが障害されることで蛋白尿や腎機能障害をきたす疾患の総称をポドサイトパチーと呼ぶ。ポドサイトパチーの原因としてはポドサイト構成分子（スリット膜関連遺伝子やポドサイト骨格）の遺伝的変異が多数知られている。ポドサイトパチーの代表的なものとして微小変化型ネフローゼ症候群と巣状糸球体硬化症がある。前者は臨床的に高度な蛋白尿を呈するが、組織学的には光学顕微鏡所見はなく電子顕微鏡で足突起の消失が見られるのが特徴とされる。後者は腎組織において一部の糸球体（巣状）の一部（分節性）に認められる硬化病変をもって定義されるが、同時に難治性ネフローゼ症候群の経過をとりながら最終的に末期腎不全にも至りうる臨床的特徴を有している。²

FSGS でみられる糸球体硬化病変は、蛋白尿を伴う CKD の進行過程においても共通の病態である。^{3,4}この過程においては、ポドサイトの障害の結果、蛋白尿が生じ、さらに障害が持続することでポドサイト数が減少すると、糸球体硬化が生じる。^{5,6}よってポドサイト障害を防ぐことが CKD の治療において重要である。また糸球体疾患においても糸球体病変の進展とともに尿細管間質病変も高度になり、尿細管間質障害と腎機能低下に有意な相関があるという報告がある。^{7,8}さらに、CKD 進行過程において、尿細管間質線維化の程度が腎予後と相関することも報告されている。^{9,10}

一方で、我々が樹立したネフリン抗体障害性巣状糸球体硬化症モデルマウスの組織において、ヒト FSGS 同様に糸球体周囲に線維化とマクロファージ浸潤の所見を認めていた。¹¹しかしポドサイト障害と糸球体周囲線維化についての報告は少ないことから¹²⁻¹⁴、ヒト臨床検体を用いた検討を報告する。

2. 目的

本研究では当院で腎生検を受けた糸球体疾患患者の経過および診療録を後ろ向きに解析し、糸球体周囲線維化とポドサイト障害の関連について検討した。これにより、腎生検時における腎予後の予測を可能とすることで、慢性腎疾患進展阻止につなげることを目的とする。

3. 方法

3.1 対象と調査方法

当院腎臓内科にて 2009 年から 2014 年までの間に腎生検を施行された患者のうち、微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) と診断された 55 例、巣状糸球体硬化症 (FSGS) と診断された 28 例に対し後ろ向きに解析を行った。本研究は、北里大学病院観察・疫学研究審査委員会 (B19-002) のもとで実施され、オプトアウト方式により同意を得た。

3.2 評価項目

1 基本項目：腎生検施行時の年齢、性別、身長、体重、血清ヘモグロビン値、血清アルブミン値、血清クレアチニン値、尿蛋白量 (g/gCr)、高血圧の有無、喫煙歴 (B.I)、RAS 系阻害剤使用歴のデータを取得した。

2 腎生検から 6 か月・12 か月・18 か月・24 か月の血清 Cr 値、尿蛋白量、血清 Cr 変化値 (Δ 血清 Cr24-0 カ月、Cr18-0 カ月、Cr12-0 カ月、Cr6-0 カ月)、尿蛋白変化値 (Δ 尿蛋白 24-0 カ月、12-0 カ月 g/gCr) のデータを取得した。また、調査期間内の透析導入もしくは死亡の有無のデータを取得した。

3 ヒト腎生検における腎組織評価

腎組織評価として、総糸球体数、全節性硬化病変割合 (%)、分節性硬化病変割合 (%)、全節性硬化病変割合+分節性硬化病変割合 (%)、糸球体周囲線維化割合 (%)、間質線維化割合 (%) を測定した。糸球体周囲線維化は全周性に 3 層以上の線維化組織を認めるものとした。組織画像の取得は光学顕微鏡 BX51 (オリンパス、東京、日本) を用いて行った。

間質線維化面積は Image J (<https://imagej.nih.gov/ij/>) を用いて間質における Masson trichrome 染色で青色の染色された面積を評価した。

4 巣状糸球体硬化症における i) 組織型 ii) 発症様式 (急性発症か慢性発症か) iii) ステロイド加療の有無

3.3 統計方法

患者背景は、中央値 (2.5% タイル-75% タイル) で表した。統計ソフト (start flex・EZ R version 1.37・Microsoft® Excel® for Microsoft 365 MSO) を用いてマン・ホイットニー検定、相関係数の測定、生存曲線の測定を行った。

4. 結果

4.1 MCNS 群と FSGS 群における基礎項目の比較

最初に微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) 55 例と巣状糸球体硬化症 (FSGS) 28 例の基礎項目を比較した。(Table1.2.3) 血清ヘモグロビン値は MCNS 群の方が高値であり、血清アルブミン値、血清クレアチン値 (腎生検時・6 カ月時・12 カ月時・18 カ月時・24 カ月時)、全節性硬化病変割合 (%)、糸球体周囲線維化割合 (%)、喫煙歴、高血圧は FSGS 群の方が高値であった。腎生検時の尿蛋白量は統計学有意差はないものの MCNS 群で高い傾向を認め、 Δ 血清 Cr 変化値 (6-0 カ月)、 Δ 血清 Cr 変化値 (24-0 カ月)、 Δ 尿蛋白量(24-0 カ月 g/g Cr)も MCNS 群の方が高値であった。

4.2 FSGS における基礎項目の相関関係

糸球体周囲線維化割合 (%) は血清 Cr 値・全節性硬化病変割合 (%)・分節性硬化病変割合 (%)・全節性硬化病変割合+分節性硬化病変割合 (%) において正の相関関係を示し、相関係数はそれぞれ、0.308・0.431・0.529・0.472 であった。特に糸球体周囲線維化と分節性硬化病変割合 (%) は強い正の相関関係を示した (Figure2)。また、糸球体周囲線維化割合 (%) は血清 Cr 変化値 (Δ 血清 Cr18-0 カ月)、血清 Cr 変化値 (Δ 血清 Cr12-0 カ月)、血清 Cr 変化値 (Δ 血清 Cr6-0 カ月) において負の相関関係を示し、相関係数はそれぞれ-0.577、-0.587、-0.462 であった (Figure3)。

4.3 MCNS における基礎項目の相関関係

糸球体周囲線維化割合 (%) は性別 (男性)・体重・血清 Cr 値 (腎生検時・6 カ月時・18 カ月時)・年齢において正の相関関係を示した。相関係数はそれぞれ-0.379・0.308・0.346・0.484・0.331・0.35 であった。(Figure4) FSGS 群と MCNS 群の両者において、糸球体周囲線維化割合 (%) と尿蛋白量や間質線維化割合 (%) との相関関係は認められなかった。

4.4 FSGS における糸球体周囲線維化の程度の比較

次に糸球体周囲線維化の程度(軽症か重症か)によって統計学的差異があるかどうかの検討を行った。まず、糸球体周囲線維化を中央値 (17.4%) で 2 群に分けて比較した。(Table4) 観察期間において統計学的有意差を認め、糸球体周囲線維化群重度群 (>17.4%) では生存率が低かった(P=0.03) (Figure5)。

4.5 糸球体周囲線維化重度群 (>17.4%) におけるステロイド加療の有無の比較

糸球体周囲線維化重度群 (>17.4%) においてステロイド加療の有無にて層別を行い、統計学的検討を行った。(Table5) 両群で統計学的有意差はみられなかったが、血清 Cr 変化量 (Δ 血清 Cr 24-0 カ月)・(Δ 血清 Cr 18-0 カ月)・(Δ 血清 Cr 12-0 カ月)・(Δ 血清 Cr 6-0 カ月) においてステロイド加療群の方が低い傾向であった (Figure6)。

5. 考察

本研究では、主に以下の結果が得られた：i) 腎生検時は MCNS では低アルブミン血症・尿蛋白量が高度だが、24 カ月後には FSGS 群の方が腎機能が悪く蛋白尿も多い、ii) FSGS は MCNS より糸球体周囲線維化が多く見られた、iii) FSGS における糸球体周囲線維化は特に分節性硬化病変と強い正の相関関係を示した、iv) 糸球体周囲線維化重度群は長期的腎予後が悪い。

まず、MCNS と FSGS の基礎項目の比較 (Table1-3) では腎生検時は血清アルブミン・尿蛋白量から MCNS 群のほうがネフローゼ症候群の程度が強いが、24 カ月の観察期間においては FSGS 群の方が腎機能が悪く蛋白尿も多いことから FSGS 群の方が治療反応性・腎予後が悪いと考えられ双方の臨床的特徴をよく表しているといえる。¹⁵⁻¹⁹

本研究において最も重要な点は FSGS 群の方が糸球体周囲線維化割合 (%) が高いという統計学的有意差が出たことである。最近の動物モデルを利用した研究ではポドサイト障害の持続でポドサイトの剥離が生じることが糸球体硬化の始まりとされる。^{5,6} 一方、いくつかの研究の中で糸球体硬化においてはポドサイトだけではなく PECs の役割が非常に重要であることが示唆されている。ポドサイト障害が生じポドサイトが糸球体基底膜から脱落するとその対側に位置する PECs が活性化する。活性化し増殖した PECs が糸球体基底膜へ接着し、いわゆる癒着病変が生じ、細胞外基質を断続的に産生する結果、硬化病変へと進展する。²⁰ このように硬化病変は両上皮細胞のクロストークの結果生じる。さらに、PECs は線維化に関与している可能性も示唆されている。いくつかの報告によると PECs は上皮間葉転換 (EMT) の変化を生じることが報告されている。²¹⁻²⁶ また、マクロファージから分泌されるサイトカインは PECs を筋線維芽細胞へと変換させるという報告もある。²³ そして、硬化病変に起因する誤った方向の濾過によりボーマン嚢腔より流出した濾液が筋線維芽細胞を刺激することで糸球体周囲線維化を起こすという説がある。²⁷ また逆に PECs の活性化を認めない組織は糸球体周囲線維化を認めないという報告もある。²⁸ つまりこれらの報告は糸球体硬化病変形成に関与する活性化 PECs が糸球体周囲線維化に関与することを示唆している。以上より、糸球体硬化病変を伴う FSGS の方が糸球体周囲線維化割合 (%) が高いという結果は糸球体硬化病変の形成に関与する活性化 PECs が①活性化 PEC が EMT を生じることで線維化を引き起こす②PECs 自体の線維化促進作用 (PECs は TGF- β 1 や PDGF を発現しマクロファージなどの活性化を介して線維化を引き起こす) ③ボーマン嚢癒着による誤った方向の濾過により糸球体周囲線維化を引き起こすという 3 つの考えられる機序により糸球体周囲線維化を引き起こしていることを示唆していると考えられる。

次に FSGS における基礎項目の相関関係の検討では糸球体周囲線維化割合 (%) は血清クレアチニン値・全節性硬化病変割合 (%)・分節性硬化病変割合 (%)・全節性硬化病変割合+分節性硬化病変割合 (%) において正の相関関係を示し、特に分節性硬化病変数割合 (%) において強い正の相関関係を示した。(Figure2) また、糸球体周囲線維化割合と間質病変・蛋白尿とは相関を認めなかった。これは上記の活性化 PECs が糸球体硬化病変の形成に関

与し、糸球体周囲線維化を起こしている可能性を支持する結果である。活性化 PECs のマーカーとして CD44 等が知られており²⁹、今後は CD44 などの PECs 活性化マーカー発現を確認していく必要がある。

また、糸球体周囲線維化割合 (%) は血清 Cr 値変化値 (Δ 血清 Cr18-0 カ月) \cdot (Δ 血清 Cr12-0 カ月) \cdot (Δ 血清 Cr6-0 カ月) において負の相関関係を示した (Figure3)。これは腎生検時に糸球体周囲線維化の存在する糸球体の治療経過が良いということを意味し、Figure5 と矛盾する結果であった。一般的にマクロファージなどによる線維化は炎症の後期に生じるとされており、例えば半月体形成性糸球体腎炎の半月体は細胞性半月体から線維性半月体に移行していくとされ、腎生検時に存在する線維化の所見は予後不良の因子とされる。しかし Yoshihide Fujigaki らの報告によると半月体形成性糸球体腎炎モデルにおいて 3 日目と早期に PECs は α SMA を発現し、それはボーマン嚢の破壊や糸球体周囲間質の筋線維芽細胞の侵入に先行していたとされる。²³つまり、活性化 PEC による EMT を介した機序の線維化は炎症早期におこっており、本研究での糸球体周囲線維化はこれを見ている可能性がある。一方で、糸球体周囲線維化が過度に進行すると、治療効果が得にくくなるものと思われる。今後は長期の炎症の結果として生じた糸球体周囲の線維化か否かも踏まえた評価や線維化マーカーを踏まえた評価も必要と思われる。

MCNS における基礎項目の相関関係の検討で糸球体周囲線維化は年齢・性別 (男性)・体重・血清 Cr 値 (腎生検時・6 カ月時・18 カ月時) と相関があった。(Figure4) MCNS は糸球体硬化病変を伴わないので MCNS でみられる糸球体周囲線維化は活性化 PECs によるものとは機序が異なる可能性がある。Anjali A. Satoskar らは糸球体硬化を認めない糸球体周囲線維化として免疫複合体の局所的欠如を伴う免疫複合体性糸球体腎炎を報告している。¹²通常、免疫複合体性糸球体腎炎の免疫複合体の沈着はびまん性の現象であるはずだが、免疫複合体沈着の局所的な欠如を伴う糸球体が存在する。その糸球体の血管ループは開いており、糸球体周囲線維化を認めるという特徴をもつ。Anjali A. Satoskar らはこれらの糸球体の血管はしわが寄っていて虚血様であり、糸球体還流が不十分な可能性を挙げている。また、血管の病因だけでなく、これらの糸球体のいくつかはボーマン嚢と近位尿細管切断されたいわゆる atubular glomeruli であったとしている。atubular glomeruli は間質障害によって生じた糸球体周囲線維化によって糸球体・尿細管接合部が狭窄・切断しその結果生じるといわれ、atubular glomeruli は慢性腎盂腎炎、慢性同種移植腎症、糖尿病性腎症、腎動脈硬化症に続発する慢性虚血など、ヒトの多くの慢性腎疾患における糸球体集団のかなりの部分を構成するが、濾過に寄与しないため腎機能障害の原因となりうるとされている。^{30,31}つまり、MCNS における糸球体周囲線維化と年齢・性別 (男性)・体重・血清 Cr 値 (腎生検時・6 カ月時・18 カ月時) との相関は虚血と atubular glomeruli の関与を示しているのではないかと考えられる。今後は本研究の腎組織における atubular glomeruli の有無を検討していく必要がある。

FSGS における糸球体周囲線維化の程度の比較では (Table4) 糸球体周囲線維化重度群の方が

観察期間は統計学的に短かった。生存曲線では統計学的有意差を認め、糸球体周囲線維化重度群は長期的腎予後が悪いという結果となった。また、統計学的有意差は出ていないが、糸球体周囲線維化重度群の方が血清 Cr 変化値と尿蛋白量変化値が低値であった。(これは糸球体周囲線維化は PEC 活性化を反映しており、)糸球体周囲線維化の存在は早期(24 カ月)の蛋白尿・腎機能共に治療予後は良いということを示している。

糸球体周囲線維化重度群においてステロイド加療の有無で比較を行った。糸球体周囲線維化重度群では統計学的有意差は出ていないが、ステロイド加療群の方が年齢・7 血清 ALB 値・血清 Cr 値・血清 Cr 変化値が低く、尿蛋白量は高値であった。(Table5) これは、腎生検時において年齢が若く、ネフローゼ症候群の程度は強いが、腎機能は比較的保たれている症例に対し、ステロイド加療を施行したという臨床的背景を反映しているが、そういった症例に対しては、ステロイド加療の効果があることを示している。つまり、腎生検時の糸球体周囲線維化の所見は長期的には腎予後不良の所見であるが、早期(24 カ月)に限って言えば、ステロイド加療が可能な症例に対しては治療効果を認めることを示唆する。

6. 結論

今回の研究では、MCNS と比べて FSGS の方が全節性硬化病変割合(%)と糸球体周囲線維化割合(%)が統計学的に高いという結果を得た。また FSGS における糸球体周囲線維化の所見は血清 Cr 値、全節性硬化病変割合(%)、全節性硬化病変割合+分節性硬化病変割合(%)との相関を認め、蛋白尿や間質線維化との相関性は認めなかった。さらに糸球体周囲線維化は血清 Cr 変化値と負の相関性を認めた。腎生検時の糸球体周囲線維化の所見は腎予後の指標となる可能性がある。

7. 今後の展望

糸球体周囲線維化の所見を腎予後指標とすることで、今後の腎生検時における治療選択の一つになることが望まれる。

謝辞

本研究を進めるに当たり、直接ご指導を賜りました北里大学大学院医療系研究科 臨床医科学群腎臓内科学 内藤正吉講師および指導教授である竹内康雄教授に心から厚く感謝いたします。

診断にあたりご教授賜りました北里大学医学部腎臓内科学 佐野 隆先生に感謝いたします。また、腎生検術を施行していただいた北里大学医学部腎臓内科の各先生方にも感謝申し上げます。

Conflicts of Interest Disclosure (COI). None

引用文献

1. 新田 孝, 長谷川 毅, 濱野 高, et al. わが国の慢性透析療法の現況 (2019年12月31日現在). *日本透析医学会雑誌*. 2020;53(12):579-632.
2. Kopp JB, Anders HJ, Susztak K, et al. Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):68.
3. Chuang PY, He JC. Signaling in regulation of podocyte phenotypes. *Nephron Physiol*. 2009;111(2):p9-15.
4. 浅沼 克, 日高 輝, 富野 康. 腎障害におけるポドサイトの役割. *日本内科学会雑誌*. 2012;101(4):1092-1101.
5. Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? *Kidney Int*. 1998;54(3):687-697.
6. Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(12):3005-3015.
7. 真井 久, 土肥 和, 椎木 英, 他. IgA 腎炎における間質病変の臨床病理学的研究 生検標本による検討. *奈良医学雑誌*. 1987;38(6):933-937.
8. 真井 久, 土肥 和, 松村 典, 他. 膜性腎症における間質病変の臨床病理学的研究 生検標本による検討. *奈良医学雑誌*. 1989;40(3):332-338.
9. Schainuck LI, Striker GE, Cutler RE, Benditt EP. Structural-functional correlations in renal disease. II. The correlations. *Hum Pathol*. 1970;1(4):631-641.
10. Wright JR, Duggal A, Thomas R, Reeve R, Roberts IS, Kalra PA. Clinicopathological correlation in biopsy-proven atherosclerotic nephropathy: implications for renal functional outcome in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(4):765-770.
11. Takeuchi K, Naito S, Kawashima N, et al. New Anti-Nephrin Antibody Mediated Podocyte Injury Model Using a C57BL/6 Mouse Strain. *Nephron*. 2018;138(1):71-87.
12. Satoskar AA, Calomeni E, Bott C, Nadasdy GM, Nadasdy T. Focal glomerular immune complex deposition: possible role of periglomerular fibrosis/atubular glomeruli. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(2):283-288.
13. Jenkins J, Brodsky SV, Satoskar AA, Nadasdy G, Nadasdy T. The relevance of periglomerular fibrosis in the evaluation of routine needle core renal biopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(1):117-122.
14. Hodgin JB, Bitzer M, Wickman L, et al. Glomerular Aging and Focal Global Glomerulosclerosis: A Podometric Perspective. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(12):3162-3178.

15. Habib R. Editorial: Focal glomerular sclerosis. *Kidney Int.* 1973;4(6):355-361.
16. Hyman LR, Burkholder PM. Focal sclerosing glomerulonephropathy with segmental hyalinosis. A clinicopathologic analysis. *Lab Invest.* 1973;28(5):533-544.
17. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chantler C, Williams DG. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol.* 1978;10(6):213-218.
18. Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, Morita S, Eto T, Tanaka K. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis.* 1991;17(6):687-692.
19. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, Ikeda K, Tanaka H, Fujimi S. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(3):503-512.
20. Cai YI, Sich M, Beziau A, Kleppel MM, Gubler MC. Collagen distribution in focal and segmental glomerulosclerosis: an immunofluorescence and ultrastructural immunogold study. *J Pathol.* 1996;179(2):188-196.
21. Bariety J, Hill GS, Mandet C, et al. Glomerular epithelial-mesenchymal transdifferentiation in pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(9):1777-1784.
22. Ng YY, Fan JM, Mu W, et al. Glomerular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in the evolution of glomerular crescent formation. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(12):2860-2872.
23. Fujigaki Y, Sun DF, Fujimoto T, et al. Mechanisms and kinetics of Bowman's epithelial-myofibroblast transdifferentiation in the formation of glomerular crescents. *Nephron.* 2002;92(1):203-212.
24. Yadav A, Vallabu S, Kumar D, et al. HIVAN phenotype: consequence of epithelial mesenchymal transdifferentiation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;298(3):F734-744.
25. Swetha G, Chandra V, Phadnis S, Bhonde R. Glomerular parietal epithelial cells of adult murine kidney undergo EMT to generate cells with traits of renal progenitors. *J Cell Mol Med.* 2011;15(2):396-413.
26. El-Nahas AM. Plasticity of kidney cells: role in kidney remodeling and scarring. *Kidney Int.* 2003;64(5):1553-1563.
27. Wilhelm Kriz, Ingrid Hartmann, Hiltraud Hosser, et al., Tracer Studies Rat Demonstrate Misdirected Filtration and Peritubular Filtrate Spreading in Nephrons with Segmental Glomerulosclerosis. *JASN* March 2001,12(3)496-506.
28. Dijkman HBPM, Wetzels JFM, Gemmink JH, et al. Glomerular involution in children

with frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome: an unrecognized form of glomerulosclerosis? *Kidney Int* 2007; 71: 44-52.

29. Shankland SJ, Smeets B, Pippin JW, et al. The emergence of the glomerular parietal epithelial cell. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 158-73.
30. Hotta O, Sato M, Furuta T, et al. Pathogenic role of glomerulo-tubular junction stenosis in glomerulocystic disease. *Clin Nephrol* 1999; 51: 177-80.
31. Sato M, Hotta O, Taguma Y. Glomerulo-tubular junction stenosis as a factor contributing to glomerular obsolescence in IgA nephropathy. *J Pathol* 2002; 197: 14-9.

業績目録

(I) 主学術論文 (英文原著)

- ◎ 1. Fumi Kamata, Shokichi Naito, Nagako Kawashima, Yasuo Takeuchi : The relationship between podocytopathy and periglomerular fibrosis.
The Kitasato Medical Journal VOL. 52 No. 1 in press
腎と透析 VOL. 73 No. 6

(II) 原著 (主学術論文を除く)

1. 鎌田 貢壽、天野 完、竹内 康雄、長場 泰、佐野 隆、青山 東五、藤田 和己、清水 健史、橋本 ヒロコ、中野 素子、内藤 正吉、岡本 智子、村野 順也、翁 千香子、鎌田 真理子、宮澤 昌子、小川 みゆき、酒井 健史、鎌田 芙美 : 腎疾患における妊娠管理 慢性腎臓病 (CKD) 患者の妊娠と出産 34 例の経験
腎と透析 (0385-2156) 79 巻 5 号 Page782-785 (2015. 11)
2. 長場 泰、牧野 武志、島田 芳隆、翁 千香子、鎌田 芙美、野々口 博史、島田 肇、鎌田 貢壽 : 慢性腎臓病 (CKD) 患者における血清尿酸値と治療に関する検討
Therapeutic Research(0289-8020) 34 巻 12 号 Page1513-1517 (2013. 12)
- 3. 牧野 武志、長場 泰、中村 麻美、水谷 知泰、島田 芳隆、若新 芙美、翁 千香子、鎌田 貢壽 : 慢性腎臓病を伴う 2 型糖尿病患者におけるアログリプチンの臨床的効果
腎と透析 (0386-2156) 73 巻 6 号 Page877-881 (2012. 12)
4. 村野 順也、坂本 尚登、若新 芙美、酒井 健史、林 みゆき、岡本 智子、内藤 正吉、内田満美子、佐野 隆、榎本 拓茂、渡邊 昌彦、鎌田 貢壽 : 腎機能障害の Ca 代謝に及ぼす影響を加味した原発性副甲状腺機能亢進症の鑑別診断
臨床体液 (0914-725X) 39 巻 Page43-48 (2012. 10)

(III) 著 書

な し

(IV) 総説・講座

な し

(V) 症例・臨床治験・その他

1. Tetsuya Abe , Keiko Nishiyama , Takuya Yamazaki , Ryoma Miyasaka , Yukari Honma , Hiroshi Tominaga , Keiko Hashimoto, Takanori Masaki , Fumi Kamata , Mariko Kamata , Togo Aoyama , Takashi Sano , Yasuo Takeuchi and Shokichi Naito : A case of hemodialysis and steroid therapy for carbamazepine-induced

eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a case report with literature review

Renal Replacement Therapy Published online May 2020

- 2. Yoshitaka Shimada , Yasushi Nagaba , Hide Nagaba , Mariko Kamata , Junya Murano , Fumi Kamata , Chikako Okina , Hiroshi Nonoguchi , Hajime Shimada and Yasuo Takeuchi :Edoxaban was Effective for Treating Renal Vein Thrombosis in a Patient with Nephrotic Syndrome
Intern Med 56: 2307-2310, 2017
3. 村野 順也、坂本 尚登、若新 英美、根本 千香子、渡会 梨沙子、田中 圭、青山 雅則、中野 素子、内田 満美子、佐野 隆、鎌田 貢壽、岩村 正嗣：高血圧と電解質異常の鑑別診断を機に多発性内分泌使用症（MEN）1型が示唆された1症例
臨床体液（0914-725X）37 卷 Page25-30（2010.08）

図表

Figure 1

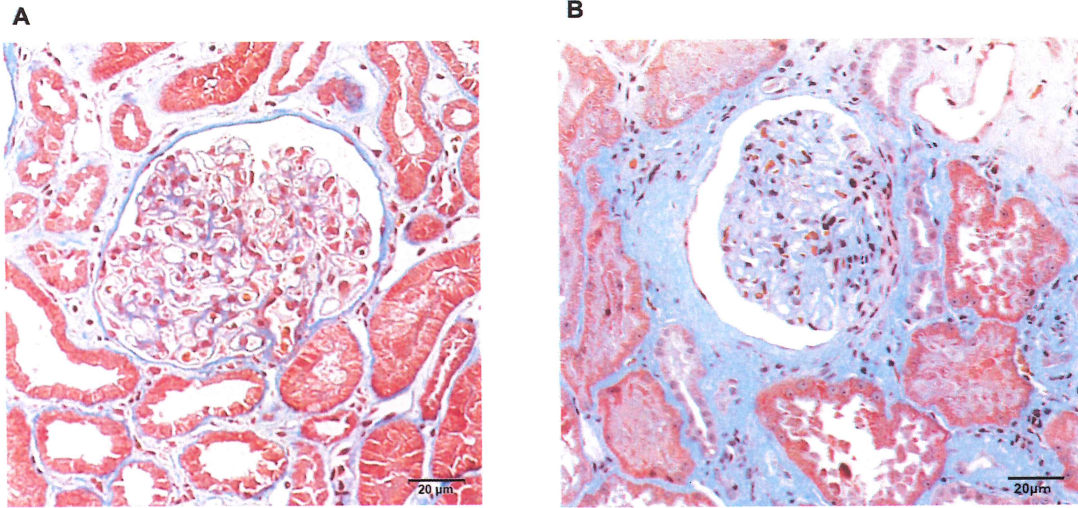


Figure 2

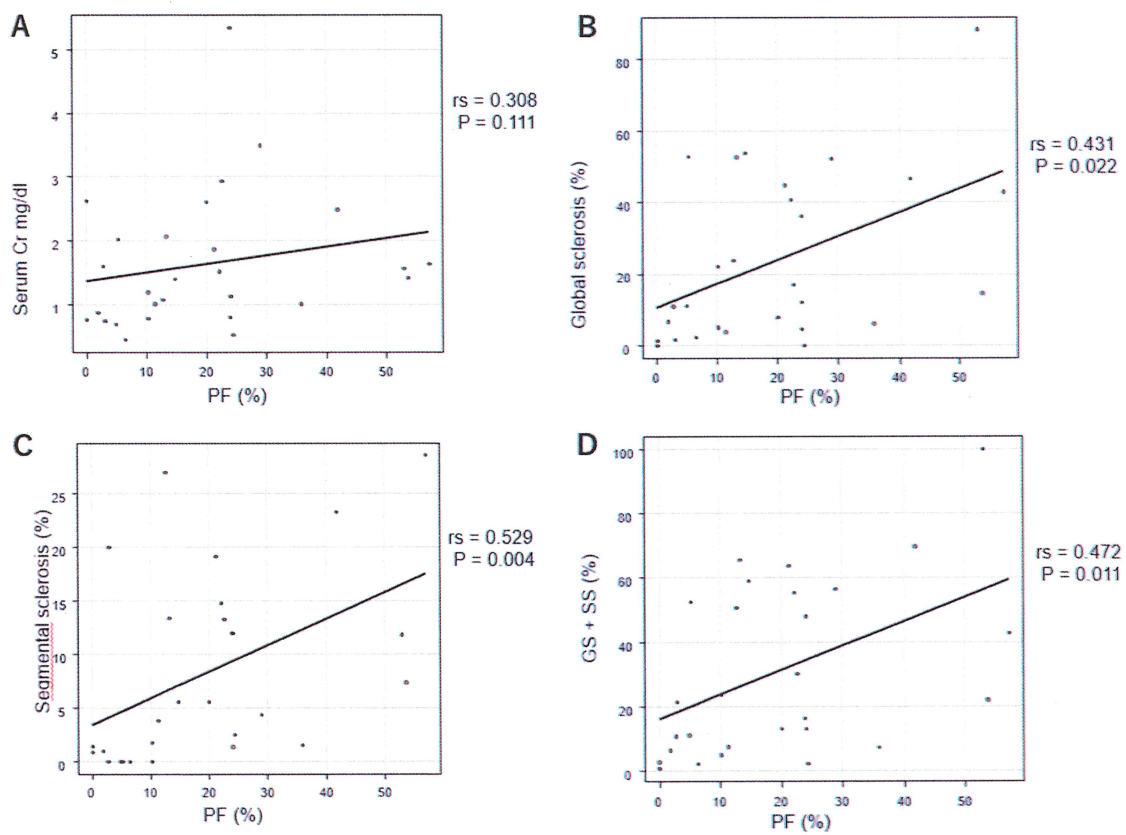
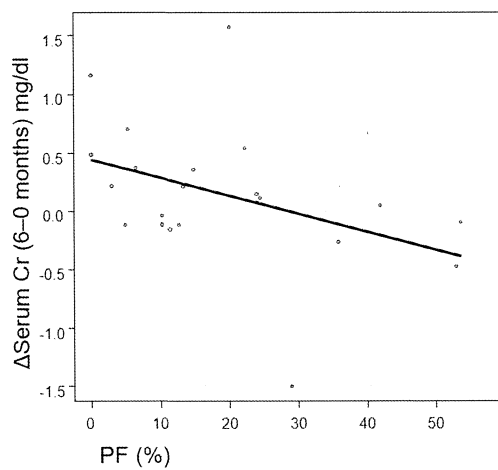


Figure 3

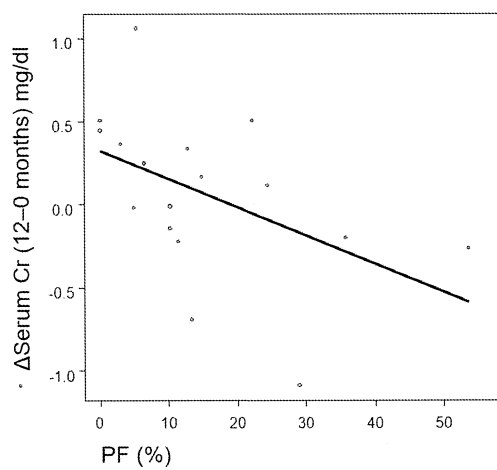
A

$r_s = -0.462, P = 0.030$



B

$r_s = -0.58, P = 0.013$



C

$r_s = -0.577, P = 0.024$

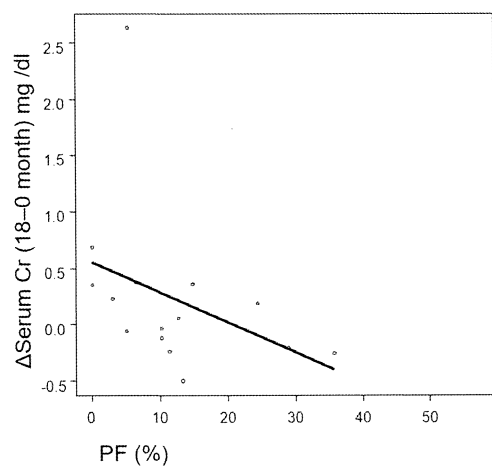
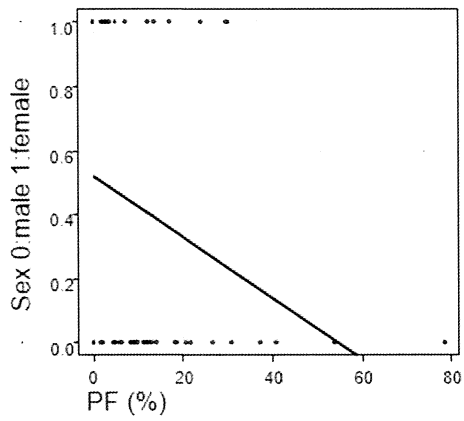
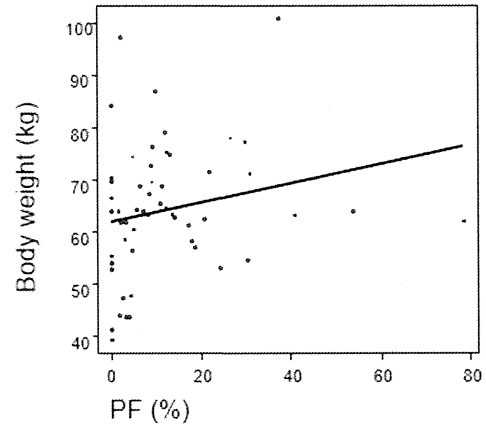


Figure 4

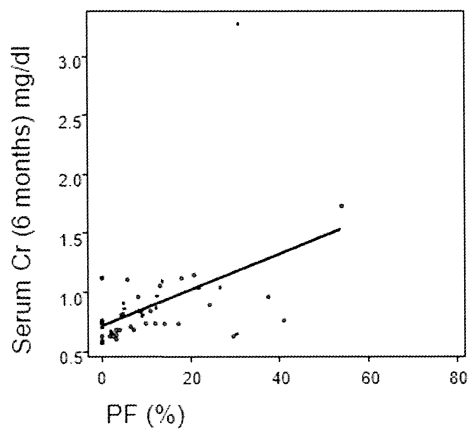
A $rs = -0.379, P = 0.004$



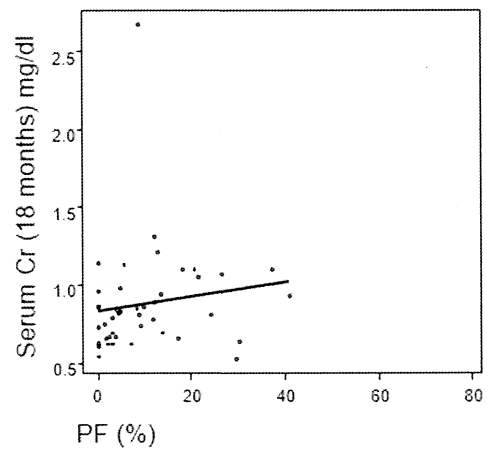
B $rs = 0.308, P = 0.022$



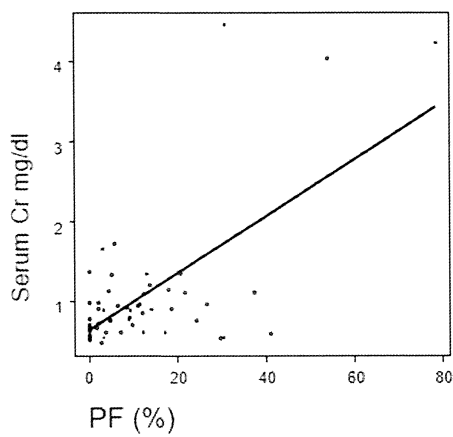
C $rs = 0.484, P = 0.004$



D $rs = 0.331, P = 0.025$



E $rs = 0.346, P = 0.010$



F $rs = 0.35, P = 0.009$

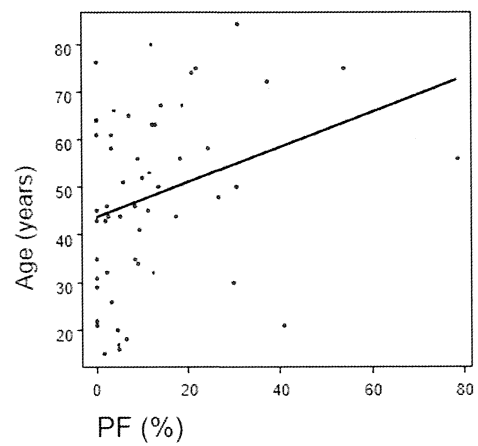


Figure 5

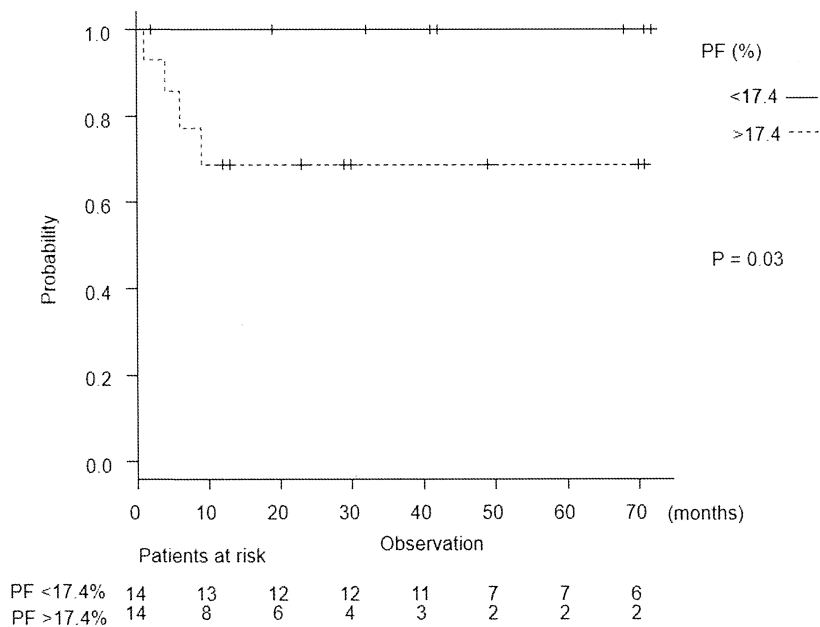


Figure 6

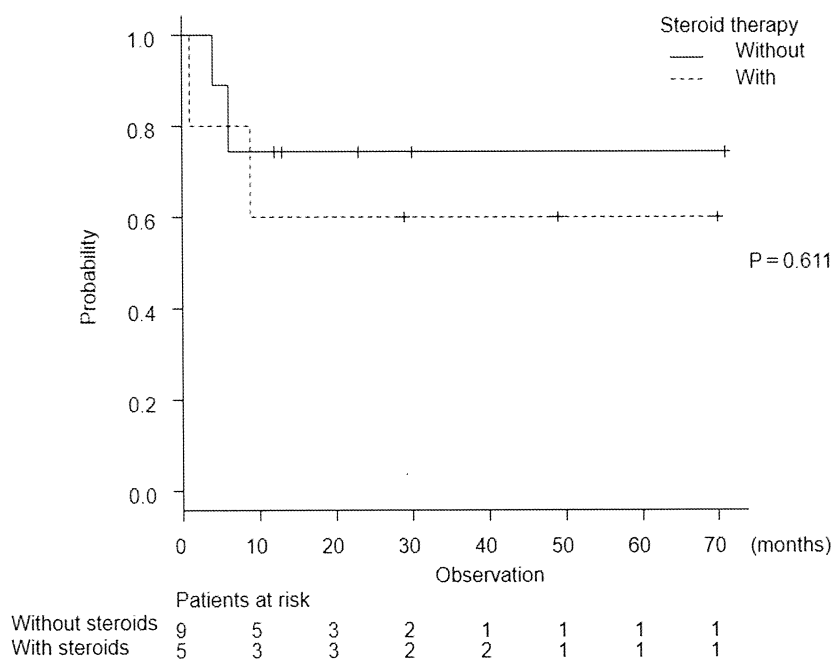


Table 1. Clinical background

Variables	MCNS		FGS		Total		P
Cases, median (n per Q)	n = 55	Median (Q1, Q3)	n = 28	Median (Q1, Q3)	N = 83	Median (Q1, Q3)	
Male/Female	32/23		21/7		53/30		0.132
Age at biopsy, years	48 (32.5, 63)		59 (40, 72)		50 (67, 35.25)		0.0558
Body height, cm	163.8 (156.83, 167.25)		165.65 (160.75, 167.5)		164.5 (159.78, 167.38)		0.3475
Body weight, kg	64 (56.61, 71.13)		65.58 (57.13, 73.75)		64 (56.61, 72.51)		0.8135
Serum hemoglobin, g/dl	14.3 (13.03, 15.63)		13 (10.8, 15.05)		14 (12.33, 15.3)		<0.010
Serum albumin, g/dl	2.3 (1.72, 2.7)		3 (2.05, 3.85)		2.4 (1.9, 3)		<0.010
Serum creatine, mg/dl	0.89 (0.64, 1.11)		1.41 (0.83, 2.05)		0.94 (0.71, 1.38)		<0.001
Proteinuria, g/dl	4.47 (0.86, 7.56)		3.06 (0.95, 6.09)		3.77 (0.90, 6.53)		0.4157
Medications (RAS inhibitor) with	11		9		20		0.221
without	44		19		63		
Hypertension with	17		18		35		<0.01
without	38		10		45		
Smoking (Brinkman index)	54	0 (0, 300)	28	237.5 (0, 600)	82	50 (0, 400)	<0.05

Q, quartile; RAS, renin-angiotensin system

Table 2. Pathological background

Diagnoses (%)	MCNS		FGS		Total		P
	Cases	Median (Q1, Q3)	Cases	Median (Q1, Q3)	Cases	Median (Q1, Q3)	
Global sclerosis (GS)	55	3.03 (0, 8.95)	28	13.32 (4.80, 43.77)	83	5.97 (0, 12.70)	<0.0001
Segmental sclerosis (SS)	55	0 (0, 0)	28	4.95 (1.14, 13.27)	83	0 (0, 1.24)	<0.0001
GS + SS	55	1.22 (0, 8.05)	28	21.74 (7.50, 54.10)	83	5.13 (0, 16.31)	<0.0001
Periglomerular fibrosis	55	8.16 (2.15, 16.36)	28	17.41 (5.86, 24.20)	83	10.14 (3.04, 22.09)	<0.0500
Interstitial fibrosis	53	9.72 (4.1, 34.03)	27	19.58 (9.86, 37.45)	81	16 (4.85, 36.09)	<0.1025

Table 3. Clinical background

Variables	MCNS		FSGS		Total		P
	Cases	Median (Q1, Q3)	Cases	Median (Q1, Q3)	Cases	Median (Q1, Q3)	
Serum Cr (6 months), mg/dl	50	0.79 (0.68, 0.96)	22	1.18 (0.88, 2.02)	72	0.84 (0.69, 1.12)	<0.001
Serum Cr (12 months), mg/dl	44	0.8 (0.69, 0.98)	17	1.18 (0.78, 1.57)	61	0.83 (0.69, 1.10)	<0.001
Serum Cr (18 months), mg/dl	44	0.82 (0.67, 0.97)	15	1.11 (0.75, 1.67)	59	0.83 (0.68, 1.10)	<0.05
Serum Cr (24 months), mg/dl	40	0.76 (0.68, 1.00)	15	1.11 (0.74, 1.82)	55	0.77 (0.69, 1.11)	<0.05
ΔSerum Cr (6–0 months), mg/dl	50	-0.04 (-0.20, 0.68)	22	0.1 (-0.12, 0.37)	72	-0.01 (-0.15, 0.12)	<0.05
ΔSerum Cr (12–0 months), mg/dl	44	0.01 (-0.16, 0.12)	17	0.12 (-0.2, 0.37)	61	0.01 (-0.18, 0.15)	0.212
ΔSerum Cr (18–0 months), mg/dl	44	-0.01 (-0.14, 0.09)	15	0.06 (-0.16, 0.36)	59	0 (-0.15, 0.15)	0.24
ΔSerum Cr (24–0 months), mg/dl	42	-0.04 (-0.15, 0.09)	13	0.17 (-0.02, 0.40)	57	0.02 (-0.13, 0.14)	<0.05
ΔProteinuria (12 months), g/dl	39	-3.35 (-6.86, -0.14)	17	-0.95 (-3.2, -0.05)	56	2.48 (-6.28, -0.07)	0.167
ΔProteinuria (24 months), g/dl	36	-3.5 (-7.25, -0.65)	15	-2.9 (-5.53, -0.31)	51	-3.4 (-6.62, -0.44)	<0.05
Observation, months	55	55 (30.75, 77.75)	28	19.58 (9.86, 37.45)	83	51 (21.5, 73.25)	0.052
Alive	51		21		72		<0.05
Dialysis initiated/or deceased	4	3/1	7	4/3	11	7/4	

Table 4. Comparison of the degree of PF in FSGS (mild vs. severe)

Variables	PF <17.4% Mild		PF >17.4% Severe		P
	Cases	Median (Q1, Q3)	Cases	Median (Q1, Q3)	
Male/Female	14	4/10	14	11/3	0.008
Age at biopsy, years	14	59 (41.5, 70.75)	14	62 (37.25, 77.5)	0.597
Body height, cm	14	166.35 (164.25, 167.08)	14	163.85 (160.0, 168.23)	0.581
Body weight, kg	14	66.85 (56.8, 73.478)	14	65.58 (57.93, 73.26)	0.769
Serum hemoglobin (Hb), g/dl	14	13 (11.25, 13.48)	14	12.9 (10.65, 15.5)	0.8
Serum albumin (Alb), g/dl	14	3 (2.13, 3.58)	14	3.35 (2.15, 4.05)	0.504
Serum Alb, g/dl	14	1.04 (0.77, 1.91)	14	1.54 (1.14, 2.33)	0.183
Proteinuria, g/dl	14	4.09 (1.19, 6.10)	14	2.36 (0.70, 5.801)	0.701
Medications (RAS inhibitor) with	7		2		0.043
without	7		12		
Hypertension with	10		8		0.43
without	4		6		
Smoking (Brinkman index)	14	385.5 (82.5, 609)	14	175 (0, 380)	0.295
Global sclerosis (GS) (%)	14	8.78 (2.76, 22.10)	14	29.02 (8.83, 44.22)	0.198
Segmental sclerosis (SS) (%)	14	1.16 (0, 11.29)	14	9.54 (2.92, 14.11)	0.053
GS + SS (%)	14	11.04 (5.50, 45.64)	14	33.29 (14.10, 56.28)	0.103
PF (%)					
Interstitial fibrosis (%)	14	25.96 (17.85, 40.65)	14	13.29 (9.57, 31.8)	0.169
Serum Hb (6 months), g/dl	11	12.6 (11.05, 13.70)	11	13.9 (11.00, 14.70)	0.669
Serum Hb (12 months), g/dl	10	12.16 (11.75, 14.15)	6	12.85 (10.40, 15.13)	0.664
Serum Hb (18 months), g/dl	10	12.8 (11.33, 14.20)	4	12.85 (11.65, 14.50)	1
Serum Hb (24 months), g/dl	10	12.75 (11.28, 14.4)	4	12.85 (11.03, 14.20)	0.733
Serum Alb (6 months), g/dl	11	3.6 (3.20, 4.35)	11	3.7 (3.20, 4.40)	0.974
Serum Alb (12 months), g/dl	11	3.9 (3.35, 4.25)	6	4.15 (3.28, 4.35)	0.762
Serum Alb (18 months), g/dl	11	4.1 (3.85, 4.35)	4	4.2 (3.90, 4.25)	1
Serum Alb (24 months), g/dl	11	3.9 (3.55, 4.35)	4	4.3 (4.00, 4.43)	0.556
Serum Cr (6 months), g/dl	11	0.97 (0.83, 2.10)	11	1.2 (1.02, 2.03)	0.669
Serum Cr (12 months), g/dl	11	1.21 (0.35, 1.49)	6	1.17 (0.89, 1.82)	1
Serum Cr (18 months), g/dl	11	1.11 (0.79, 1.67)	4	0.95 (0.73, 1.69)	0.851
Serum Cr (24 months), g/dl	11	1.11 (0.76, 1.82)	4	0.99 (0.74, 2.15)	0.845
ΔSerum Cr (6–0 months), mg/dl	11	0.22 (–0.12, 0.43)	11	0.05 (–0.18, 0.14)	0.293
ΔSerum Cr (12–0 months), mg/dl	11	0.25 (–0.08, 0.41)	6	–0.11 (–0.25, 0.09)	0.228
ΔSerum Cr (18–0 months), mg/dl	11	0.23 (–0.09, 2.63)	4	–0.12 (–0.22, 0.03)	0.226
ΔSerum Cr (24–0 months), mg/dl	11	0.25 (–0.01, 0.40)	4	0.1 (–0.05, 0.50)	0.753
ΔProteinuria (12 months), g/dl	11	–1.00 (–2.7, 0.234)	6	–0.79 (–5.21, –0.33)	0.808
ΔProteinuria (24 months), g/dl	11	–2.12 (–3.55, –0.16)	4	–5.93 (–7.99, –4.02)	0.138
Steroid treatment with	8		5		0.256
without	6		9		
Observation, months	14	55 (41.25, 79.25)	14	12.5 (4.5, 29.75)	<0.01
Alive	3		4		0.663
Dialysis initiated/or deceased	11	10/1	10	8/2	

Table 5. Comparison of the presence of steroid treatment in the severe PF group (>17.4%)

Variables	Without steroid therapy		With steroid therapy		P
	n	Median (Q1, Q3)	n	Median (Q1, Q3)	
Male/Female	9	8/1	5	3/2	0.207
Age at biopsy, years	9	73 (54, 83)	5	36 (36, 48)	0.061
Body height, cm	9	165.2 (161.5, 170.0)	5	160 (160.0, 167.0)	0.423
Body weight, kg	9	68.3 (58.8, 73.8)	5	58.3 (50.75, 67.75)	0.298
Serum Hb, g/dl	9	11.4 (9.5, 14.4)	5	15.1 (14, 16.2)	0.190
Serum Alb, g/dl	9	3.6 (3.1, 4.2)	5	2 (1.8, 2.6)	0.140
Serum Cr, g/dl	9	1.64 (1.19, 2.49)	5	1.42 (1, 1.56)	0.364
Proteinuria, g/dl	9	1.88 (0.62, 2.82)	5	6 (4.7, 6.42)	0.190
Medications (RAS inhibitor) with	1		1		0.649
without	8		4		
Hypertension with	6		2		0.334
without	3		3		
Smoking (Brinkman index)	9	82 (0, 400)	5	250 (150, 320)	0.585
Global sclerosis (GS) (%)	9	40.74 (22.03, 44.68)	5	7.77 (5.97, 14.63)	0.240
Segmental sclerosis (SS) (%)	9	12 (4.34, 19.15)	5	5.55 (2.44, 7.32)	0.190
GS + SS (%)	9	48 (23.73, 56.53)	5	13.33 (7.46, 21.95)	0.161
PF (%)	9	24 (22.22, 28.99)	5	35.82 (24.39, 52.94)	0.350
Interstitial fibrosis (%)	9	13.29 (9.57, 35.41)	4	14.036 (8.71, 20.54)	0.710
Serum Hb (6 months), g/dl	6	12.55 (9.83, 14.68)	5	13.9 (12.9, 14.5)	0.792
Serum Hb (12 months), g/dl	3	9.7 (9.4, 12.15)	3	15.3 (13.9, 15.6)	0.200
Serum Hb (18 months), g/dl	2	11.75 (10.43, 13.08)	2	13.65 (13.08, 14.23)	0.667
Serum Hb (24 months), g/dl	7	11.7 (10.5, 12.9)	3	13.05 (12.33, 13.78)	0.667
Serum Alb (6 months), g/dl	6	3.9 (3.7, 4.33)	5	3.4 (3.0, 4.4)	0.646
Serum Alb (12 months), g/dl	3	3 (2.85, 4.4)	3	4.2 (4.15, 4.35)	0.400
Serum Alb (18 months), g/dl	2	3.6 (3.3, 3.9)	2	4.3 (4.25, 4.35)	0.414
Serum Alb (24 months), g/dl	2	3.9 (3.65, 4.15)	2	4.35 (4.28, 4.43)	0.667
Serum Cr (6 months), g/dl	6	1.6 (1.16, 2.04)	5	1.09 (0.74, 1.33)	0.429
Serum Cr (12 months), g/dl	3	2.03 (1.61, 2.22)	3	0.8 (0.72, 0.98)	0.100
Serum Cr (18 months), g/dl	2	2.23 (1.69, 2.76)	2	0.73 (0.71, 0.73)	0.333
Serum Cr (24 months), g/dl	2	3.09 (2.15, 4.02)	2	0.73 (0.71, 0.74)	0.333
ΔSerum Cr (6–0 months), mg /dl	6	0.07 (–0.02, 0.13)	5	–0.2 (–0.26, 0.12)	0.792
ΔSerum Cr (12–0 months), mg /dl	3	–0.01 (–0.55, 0.25)	3	–0.2 (–0.23, –0.04)	1.000
ΔSerum Cr (18–0 months), mg /dl	7	–0.12 (–0.16, –0.07)	3	–0.04 (–0.15, 0.08)	1.000
ΔSerum Cr (24–0 months), mg/dl	7	0.75 (0.38, 1.10)	3	–0.04 (–0.14, 0.07)	0.667
ΔProteinuria (12 months), g/dl	4	–0.79 (–2.61, –0.52)	2	–2.64 (–4.64, –0.65)	0.800
ΔProteinuria (24 months), g/dl	3	–5.22 (–8.64, –2.81)	1	–6.63 (–6.63, –6.63)	1.000
Observation, months	9	12 (4, 23)	5	29 (9, 49)	0.592
Alive	7		3		0.480
Dialysis initiated/or deceased	2	1/1	2	1/1	

Figure legends

Figure 1. Masson's trichrome stains

(A) Glomerulus without periglomerular fibrosis (PF), (B) Glomerulus with PF. Three or more fibrous layers are found around Bowman's capsule. Optical microscope 200×

Figure 2. In focal segmental global sclerosis (FSGS) patients

Correlations among PF and (A) serum creatine (Cr), (B) percentage of global sclerosis (GS), (C) percentage of segmental sclerosis (SS), and (D) percentage of GS + SS. The strongest correlation was noted between PF and SS.

rs, Spearman's rank correlation coefficient

Figure 3. Correlations among PF and (A) serum creatine (6 months), (B) serum Cr (12 months), and (C) serum Cr (18 months).

The strongest negative correlation was noted among PF and serum Cr (12 months).

Figure 4. In minimal change nephrotic syndrome (MCNS) patients

Correlations among PF and (A) sex, (B) body weight, (C) serum Cr (6 months), (D) serum Cr (18 months), (E) serum Cr and (F) age

Figure 5. Time to initiation of dialysis or death, compared to >17.4% of PF with <17.4% (Kaplan-Meier's survival curves, $P = 0.03$).

Figure 6. In the group of >17.4% PF, time to initiation of dialysis or death, comparing the steroid therapy group with the no steroid therapy group (Kaplan-Meier's survival

curves, $P = 0.611$).