

(表紙)

表 題 足細胞陥入糸球体症類似形態をともなう特殊な症例の糸球体病理所見と臨床所見の検討

論文の区分 課程博士

著 者 名 鈴木 司

担当指導教員氏名 福嶋 敬宜

所 属 自治医科大学大学院医学研究科
人間生物学系専攻
生体構造医学分野
人体・分子病理学

2015年1月9日申請の学位論文

目次

1. 背景と目的	2
2. 材料と方法	4
3. 結果	7
4. 考察	11
5. おわりに	14
6. 結論	15
7. 謝辞	15
8. 参考文献	16

1. 背景と目的

極めてまれであるが、膜性腎症と診断された症例の中に、透過型電子顕微鏡（電顕）像で、糸球体基底膜 glomerular basement membrane (GBM) が肥厚しているだけでなく、GBM の足細胞側が広範囲にわたってうねっているように見える症例が見つかる。電顕像を詳細に観察すると、この「うねり」は、GBM 自体の肥厚と、GBM との接触面で足突起の一部が緻密層内にまで陥入していることを反映したものであった。通常の膜性腎症で見られる足細胞の陥入は、GBM の一部に分布しているのに対し、GBM がうねっているように見える症例では、陥入は GBM の広範囲にわたって分布しているのが特徴であった。通常の膜性腎症とは異なる、このような特殊な糸球体症が、症例報告等の形で少数ずつ報告されてきたが、同様の特徴を有する疾患は世界保健機構（WHO）の糸球体疾患にも分類されておらず、疾患概念や治療指針も確立していない。

日本腎臓学会ではこのような症例を、足細胞陥入糸球体症 podocytic infolding glomerulopathy (PIG) と仮称し、2006 年、「足細胞陥入糸球体症国内調査ワーキンググループ」委員会を設置し、PIG の概念を確立するため、全国の施設から 17 症例を収集した。その結果は、2007 年に「足細胞陥入糸球体症に関する国内調査中間報告」として、ワーキンググループの城ら[1]によって報告されたが、症例数が少なく、PIG を新しい疾患と位置づけるには至らなかった。ワーキンググループは、さらに 8 症例を加えた 25 症例を基に、2008 年

に PIG を新しい糸球体疾患として提案した[2]。その後も PIG 症例の収集は続けられているが、わずかに 3 例の症例報告があっただけで症例数が未だ少なく、この疾患の概念は、現在でも継続して検討されている。

自治医科大学附属病院病理診断部は、1988 年に膜性腎症と診断されていた症例の中に、足細胞の GBM 緻密層内への陥入が認められる症例を見出し、それ以後、このような症例を蓄積し、報告してきた[3-5]。Joh ら[2]は、GBM 内の足細胞陥入部位周辺に見られる、膜状の微小構造物 microstructure (小球状物 microsphere と小管状物 microtubule) を足細胞由来の構造物ではないかと考え、微小構造物と足細胞の関係を重視していた。しかし、我々が収集した糸球体電顕像では、微小構造物ではなく、高電子密度沈着物 electron dense deposit (EDD) の存在する部位にも足細胞の陥入が観察される症例の割合が高く、私は、これらの症例は PIG の概念確立のため重要であると考え、これまで報告された PIG との間で、病理所見および臨床所見の比較、検討を行った。

自治医科大学附属病院病理診断部が収集してきた、足細胞が GBM へ陥入している症例は 28 症例に達し、日本腎臓学会のワーキンググループが全国から収集した 25 症例を越える。これらの症例を解析することは、確実に PIG の概念確立に貢献すると考えられる。

2. 材料と方法

(1) 対象症例

1995年から2011年の17年間に自治医科大学附属病院および附属さいたま医療センターで腎生検を施行された患者3,240症例から、PIGと同様にGBM肥厚をともなう症例の中から、足細胞の陥入している症例28症例と、足細胞の陥入のない33症例を選び、全部で61症例を対象とした。これらの症例を、

I群 足細胞陥入がなく、EDDがみられる症例 (n=33)

II群 足細胞陥入があり、足細胞下に微小構造物が認められた症例 (ワーキンググループによる報告[1、2]に記載されたPIGに相当する。n=4)

III群 足細胞陥入があり、足細胞下にEDDが認められた症例 (n=24)

に分けた。足細胞陥入のあるII群とIII群は、診断時に抽出した。

EDDは、多くの場合、免疫複合体の沈着物と考えられるが、EDDの全てが免疫複合体沈着物ではない。しかし、本研究では、EDDを特に区別せず、症例を収集した。

(2) 血液生化学検査および尿検査

血液検査および尿検査は、腎生検目的に入院している間に施行された検査結果を用いた。検討項目は、一日尿蛋白量、creatinine クリアランス (C_{Cr})、推定糸球体濾過量 (eGFR)、尿潜血とした。eGFRは文献[6]に従って算出し、尿潜

血は、試験紙法の結果と尿沈渣の結果を用いた。試験紙法は、0、±、1+、2+、3+の5段階で評価された結果を用いた。尿沈渣による赤血球数カウント/high power fieldで、0-2個を0、3-5個を±、6-11個を1+、12-36個を2+、37-71個を3+として評価した。

(3) 腎組織

蛍光抗体法では新鮮凍結組織を-25°C下にクリオスタットを用いて、厚さ3μmの切片を作成し、fluorescein isothiocyanate (FITC)により直接法を用いて、免疫グロブリン immunoglobulin (Ig)としてIgG、IgM、IgAを、その他に、補体C3c、C4、C1qとfibrinogenを染色し、これらのEDDへの沈着の有無を観察した。結果は、4段階で0(陰性)、±(弱陽性)、1+(中陽性)、2+(強陽性)として判定し、本研究では、0と±を陰性、1+と2+を陽性とした。コントロールは用いなかったが、評価の際に尿細管上皮および間質の陽性像を参考にした。

電顕検査に用いる腎生検組織は、2.5% glutaraldehyde液と2% osmic acidに浸漬後、epon固定で超薄切片を作成し、uranylと鉛で染色した。染色した切片を透過型電子顕微鏡(HITACHI H7500、日立製作所、茨城県日立市)を用いて観察し、写真撮影した。1症例につき17枚から68枚、1,000倍から18,000倍で撮影された画像を検討した。

(4) 統計解析

統計解析には、IBM SPSS Statistics 21 ソフトウェアを用いた。パラメトリックデータ（C_{Cr}、eGFR、1日尿蛋白量）は、平均値±標準偏差（n＝標本数）で表し、ノンパラメトリックの潜血のデータは、中央値（第1四分位－第3四分位、n＝標本数）で記載した。2群間の平均値の差は独立2群の Student's t-test または独立2群の Mann-Whitney U-test で検定し、P<0.05 の場合、2つの平均値の間で有意な差があると見なした。

(5) 倫理的配慮

本研究は自治医科大学臨床研究倫理ガイドラインに従い、審査委員会の許可を得て行った。（臨 A13-85）

3. 結果

I、II および III 群の臨床所見と蛍光免疫染色の結果を、表 1 に示す。足細胞陥入のない I 群の症例には男性 26 名と女性 7 名が含まれ、平均年齢は 64.3 ± 1.8 歳 (27–82 歳、 $n=33$) で、原疾患は全員膜性腎症であった。II 群には女性 4 名が含まれ、平均年齢 49.3 ± 6.2 歳 (33–60 歳、 $n=4$) で、男性はいなかった。膜性腎症患者はおらず、全身性エリテマトーデス systemic lupus erythematosus (SLE) 患者が 3 名と混合性結合組織病 mixed connective tissue disease (MCTD) 患者が 1 名含まれていた。III 群には男性 17 名と女性 7 名が含まれ、平均年齢は 57.8 ± 3.5 歳 (23–84 歳、 $n=24$) で、原疾患は、膜性腎症が 20 名、SLE が 3 名、Evans 症候群が 1 名であった。I 群および III 群では、膜性腎症の症例の多くに IgG と C3c の沈着が見られたが、免疫 globulin や補体、fibrinogen の沈着について、各群で、あるいは足細胞陥入の有無では、特別な傾向は見出せなかった。

足細胞の陥入のない症例を集めた I 群では、GBM 緻密層の広範囲にわたって足細胞側に EDD の存在を認め、EDD 沈着による GBM の肥厚が観察された (図 1A)。II 群の症例では GBM 足細胞側が不規則に肥厚し、足細胞の陥入が認められた。陥入した足細胞近傍の GBM 外透明層内に、やはり広範囲に小球状物や小管状物が存在するが、EDD は認められなかった (図 1B)。III 群に含まれる症例では、GBM 緻密層の足細胞側に EDD が広範囲に存在し、GBM 足細胞側

表1. 全61症例の臨床背景と臨床所見、蛍光免疫所見

免疫globulin、補体、fibrinogenについては、蛍光免疫染色で1+以上と判定したものを陽性として、記載した。

症例	年齢 (歳)	男女	原疾患	群	足細胞 陥入	微小 構造物	EDD	陥入 距離 (nm)	C _{Cr} (mL/min)	eGFR (mL/min/1.73m ²)	尿蛋白量 (g/day)	尿潜血	蛍光免疫染色 >1+
1	80	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	23.14	26.9	11.01	1+	IgG, C3c
2	70	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	41.49	49.9	7.74	±	IgG, C3c, C1q
3	27	女	膜性腎症	I	-	-	+	-	185	191.6	3.86	3+	IgG
4	65	女	膜性腎症	I	-	-	+	-	85	128.6	0.165	2+	IgG
5	63	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	206	84.2	5.1	0	IgG, C3c
6	49	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	139.8	102.2	1.17	±	IgG, C3c, C4, C1q
7	54	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	70.33	79.4	2.3	1+	IgG, C3c
8	67	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	61.83	77	9.98	1+	IgG, C3c, C1q
9	62	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	102.3	75.3	5.17	1+	IgG, C3c
10	59	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	85.9	78	2.66	2+	IgG, C3c
11	57	女	膜性腎症	I	-	-	+	-	147	89.6	2.58	3+	IgG
12	66	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	57.6	96.2	3.27	2+	IgG, C3c, C1q
13	69	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	96.7	80.5	1.62	1+	IgG, C3c
14	78	女	膜性腎症	I	-	-	+	-	45	86.1	1.884	3+	IgG, C3c
15	66	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	159.3	109.4	1.15	±	IgG
16	57	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	133.8	135.4	2.68	1+	IgG, IgA
17	74	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	25.9	46.1	3.33	3+	IgG, C3c
18	63	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	59	77	10.8	0	IgG, C3c
19	68	女	膜性腎症	I	-	-	+	-	63.6	74.9	4.25	3+	IgG, IgA
20	61	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	46.4	51.7	2.507	1+	IgG, C3c
21	65	女	膜性腎症	I	-	-	+	-	95.83	80	1.3	±	C3c
22	49	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	87.87	64.9	6.384	3+	IgG
23	62	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	102.3	62.8	5.175	1+	IgG, C3c
24	60	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	164.3	127.8	1.68	0	IgG, IgA
25	82	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	53.5	44.5	9.024	2+	IgG, C3c
26	54	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	95.6	62.4	8.211	2+	IgG, C3c, C4
27	64	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	120	101	2.567	±	IgG
28	69	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	96.7	66.2	1.621	1+	IgG, C3c
29	80	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	23.9	35.9	2.12	3+	C3c
30	81	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	85.1	53.8	9.331	2+	IgG, C3c
31	67	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	94.3	73.1	1.476	3+	IgG, C3c
32	75	女	膜性腎症	I	-	-	+	-	86.8	116.3	1.168	3+	IgG
33	59	男	膜性腎症	I	-	-	+	-	93	50.2	4.774	2+	IgG, C3c
34	46	女	SLE	II	+	+	-	150	146	109.1	0.76	0	IgM, C1q
35	33	女	SLE	II	+	+	-	230	109.2	112.2	1.37	0	IgM, C1q
36	60	女	SLE	II	+	+	-	400	104	96.6	1.78	0	all negative
37	58	女	MCTD	II	+	+	-	312	90.5	66	0.255	0	all negative
38	52	男	膜性腎症	III	+	-	+	800	110	132.2	2.008	2+	no specimen
39	56	男	膜性腎症	III	+	-	+	350	80.9	130.7	0.545	0	IgG, IgA, IgM
40	84	男	膜性腎症	III	+	-	+	300	46	75.4	3.6	2+	no specimen
41	72	男	膜性腎症	III	+	-	+	137	20.7	21.6	18	2+	IgG, IgA
42	34	女	膜性腎症	III	+	-	+	500	137	158.5	1.746	1+	IgG, IgA
43	53	男	膜性腎症	III	+	-	+	275	65.75	75	8.032	±	IgG
44	70	男	膜性腎症	III	+	-	+	1080	29	32.1	3.2	1+	IgA, C3c
45	64	男	膜性腎症	III	+	-	+	600	164	104.8	6	1+	IgG
46	77	男	膜性腎症	III	+	-	+	460	147.32	127.4	1.6	1+	IgA
47	61	男	膜性腎症	III	+	-	+	280	121	80.5	3.1	0	IgG, C3c
48	60	女	膜性腎症	III	+	-	+	150	105	137.5	5.3	1+	IgG
49	60	男	膜性腎症	III	+	-	+	500	101.6	91.2	8.47	±	IgG, IgA
50	68	男	膜性腎症	III	+	-	+	940	55.1	47.3	0.12	0	IgG
51	66	男	膜性腎症	III	+	-	+	340	54.33	243.5	0.375	2+	IgG, C3c
52	66	男	膜性腎症	III	+	-	+	1170	81.7	57.4	0.594	±	IgG
53	68	男	膜性腎症	III	+	-	+	700	135	71.3	6.945	1+	IgG
54	60	男	膜性腎症	III	+	-	+	210	74.9	88.6	2.961	1+	IgG
55	66	男	膜性腎症	III	+	-	+	500	151	104.1	4.5	1+	IgG
56	75	女	膜性腎症	III	+	-	+	700	116.9	151.1	7.2	1+	IgG, C3c
57	67	女	膜性腎症	III	+	-	+	340	110.2	126	1.7	1+	IgG
58	34	女	SLE	III	+	-	+	125	120	111.2	0.05	0	IgM
59	26	女	SLE	III	+	-	+	216	144	134.8	1.9	2+	no specimen
60	24	女	SLE	III	+	-	+	300	133.9	141.4	15	1+	all negative
61	23	女	Evans	III	+	-	+	150	129	101.9	0.782	0	IgM

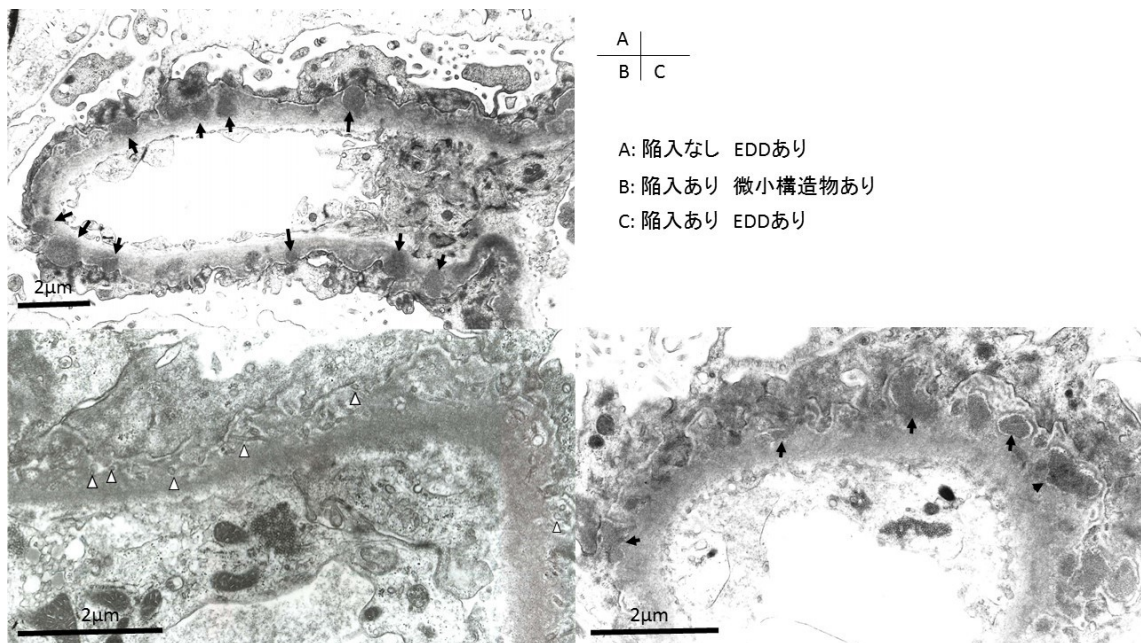


図1. I群、II群およびIII群の代表的電顕像。(A) 足突起陥入のない症例の電顕像 (I群、6,000倍で撮影)。EDDがGBMの広範囲に分布する(黒矢印)。(B) 微小構造物(白矢頭)と足突起の陥入を認められる症例の電顕像 (II群、12,000倍で撮影)。(C) EDD(黒矢印)と足突起の陥入が認められる電顕像 (III群、10,000倍で撮影)。I群と同じように、EDDがGBMの広範囲に分布する。

は不規則な肥厚を示した。この群の症例では、微小構造物が存在しないにもかかわらず、足細胞の陥入が認められた。

糸球体ろ過に関連する臨床検査結果を表2に示した。 C_{Cr} とeGFRは、I群で低い傾向は見られたが、平均値に大きな差はなかった。しかし、I群では、eGFRが基準値内 (≥ 90 mL/min/1.73m²) を示す症例が27%、軽度低下 (60–89 mL/min/1.73m²) 症例が49%、中等度低下 (30–59 mL/min/1.73m²) 症例が21%、高度低下 (15–29 mL/min/1.73m²) 症例が3%であったのに対し、II群

表2. 各群間での糸球体ろ過関連パラメータの比較

群	症例数	C _{Cr} (mL/min)	eGFR (mL/min/1.73m ²)	尿蛋白量 (g/day)	尿潜血
I	33	92.0 ± 45.5	81.2 ± 23.9	4.18 ± 3.15	2 (1.5-2)
II	4	112.4 ± 23.7	96.0 ± 21.1	1.04 ± 0.67	なし
III	24	100.0 ± 40.7	106.1 ± 47.4	3.86 ± 4.05	2 (0-2)

では基準値内を示す症例が 75%、軽度低下症例が 25%で、それ以下はなかった。

III 群では基準値内を示す症例が 60%、軽度低下症例が 20%、中等度低下症例が 12%、高度低下を示す症例が 4%で、I 群と較べて、II 群と III 群は正常腎機能を示す症例の割合が高い傾向が見られた。いずれの群でも、末期腎不全 (<15 mL/min/1.73m²) を示す症例はなかった。

II 群の 1 日尿蛋白量は、I 群や III 群に較べて少ない傾向が見られた。尿潜血は II 群では 1 例もなかったのに対し、尿潜血のなかったのは、I 群では 33 名中 3 名 (9%)、II 群では 24 名中 5 名 (21%) に過ぎなかった。しかし、現時点では、II 群の症例数が 4 名と少なく、統計学的に信頼できる比較はできなかった。

4. 考察

本研究で、私は、GBM 内に微小構造物がなく、EDD のみが存在する部位に足細胞の陥入が観察される症例を見出した。2007 年に城ら[1]は、PIG に関する中間報告で、17 症例中 4 症例で GBM 内に EDD が存在し、その中に、EDD のみで微小構造物が見つからず、各種免疫 globulin が陽性の症例 1 例を報告しており、彼らは、この症例は膜性腎症の亜型であるのか、PIG に入れるべきなのか、問題提起していた。しかし、2008 年の Joh ら[2]の報告では、この微小構造物が見つからなかった症例は削除され、膜性腎症の亜型と考えられたようである。しかし本研究では、GBM の広範囲で、微小構造物がなく EDD のみが存在する部位に足細胞が陥入している症例 (III 群) の割合は大きく、PIG の概念を確立する上で無視することはできないと考えている。

腎生検した標本を銀染色すると、PIG の場合、GBM 内に銀で染色されない微小な球状空隙 non-argentaffin hole が見られる。PIG と関連する微小構造物内部が染色されないため、このような空隙が観察されると考えられている。PIG では、このような空隙が GBM の広範囲に存在するため、銀染色された空隙間の GBM が spike 状に見える。通常の膜性腎症でも、EDD が銀染色されないため、類似の spike 状の像が認められるが、spike の形状の違いから、PIG とは区別される[1、2]。そのため PIG 症例を収集する際に、EDD だけで微小構造物がなく、足細胞の陥入のある症例 (III 群) は、通常の膜性腎症として除外された

表3. 糸球体ろ過関連パラメータと足突起陥入の関係

群	症例数	C _{Cr} (mL/min)	eGFR (mL/min/1.73m ²)	尿蛋白量 (g/day)	尿潜血
I	33	91.2 ± 45.5	81.2 ± 33.2	4.18 ± 3.15	2 (1.5-4)
II + III	28	103.0 ± 38.4	104.6 ± 44.4*	3.85 ± 4.38	2 (0-2)*

* P<0.05

可能性がある。その結果、PIG と EDD の関連は見過ごされ、微小構造物との関連ばかりが注目された。PIG の診断には、蛍光染色で pauci-immune を示すこと、電顕像で EDD が認められず、GBM 内陥入部周囲に微小構造物が存在することが重要であるとした報告もあった[7]。

臨床検査結果を見てみると、本研究で調べた 3 群間では、II 群の症例数が少なく統計学的に信頼できる比較はできなかったが、足細胞陥入のない I 群に較べて、足細胞が陥入した II 群および III 群で症状が軽い傾向が見られたので、足細胞陥入の有無による比較を、表 3 に示した。それによると、I 群に較べて、(II + III) 群の eGFR は有意に大きく、尿潜血も有意に少なかった。1 日尿蛋白量は、足細胞の陥入のある II 群と III 群の間でも差があるように見えたが、本研究におけるデータでは II 群の症例数が少なく、信頼できる比較ができなかった。Joh ら[2]の報告で PIG として記載された 25 症例と、本研究の III 群との間で比較、検討した。

Joh ら[2]の報告した PIG にはネフローゼ症候群の 6 症例を含むが、全症例の

1 日尿蛋白量は 2.23 ± 1.90 g/day (n=25) で、III 群の 3.86 ± 4.05 g/day (n=24) に較べて、有意に少なかった。残念ながら、Joh ら [2] の報告では C_{Cr} や eGFR、尿潜血の記載がなく、比較ができなかった（ワーキンググループの中間報告では、 C_{Cr} は 4 例のみ記載があった）。以上をまとめると、足細胞の陥入のある症例に較べて、足細胞の陥入がなく EDD が存在する症例では、eGFR が低下しており、中等度以下に低下している症例の割合も多く、1 日尿蛋白量や尿潜血も多かった。

以上のような臨床検査結果を念頭に置くと、足細胞が EDD 近傍へ陥入している症例では、明瞭な EDD だけでなく、透明化して像が薄くなっている EDD が見られ、あたかも陥入してきた足細胞に EDD が吸収されているように見えるという、櫻井ら [3] の観察は興味深い。また、GBM 緻密層内の微小構造物は、細胞膜と同様の脂質二重膜からできており [1]、Fujigaki ら [8] は免疫染色による電顕像から、足細胞の陥入をともなう SLE 症例の微小構造物が、足細胞由来であることを報告している。このような観察を考え合わせると、十分な根拠があるとは言えないが、EDD の出現と糸球体ろ過の異常（eGFR の低下、1 日尿蛋白量と尿潜血の増加）との間に何らかの関係があり、足細胞が EDD に向かって陥入し、EDD を吸収するにしたがって糸球体ろ過異常が改善され、最後に足細胞の陥入部分が切断され、GBM 内に残されるというプロセスが浮かび上がる。

一方で、III群の原疾患のほとんどが膜性腎症であったのに対し、II群では3例がSLE、1例がEvans症候群と膠原病関連腎炎であった。Johら[2]の報告したPIGでも多くはループス腎炎などの膠原病関連腎炎であり、膜性腎症は25例中4例に過ぎなかった。しかし、PIGではIII群に該当する症例が見逃されている可能性もある。したがって、微小構造物がなく、EDDのみが存在する足細胞陥入症例は、PIGと同じ疾患なのか異なる疾患なのか、同じ疾患なら、このような症例はPIGの類型としてPIGに加えるべきなのか、それとも、EDDの出現、足細胞の陥入とEDDの消失、微小構造物の出現を、PIGの回復プロセスとして考えるべきのかなどの問題が提起されたが、その解決は今後の課題として残った。

5. おわりに

申請者の研究にはいくつかの限界がある。主な限界は、本研究の微小構造物をもなう足細胞陥入症例の数が少なく、統計学的な検討が十分にできなかったことである。今後、症例をさらに蓄積するとともに、各群の症例内で数多くの電顕像を検討する必要がある。

6. 結論

陥入は単独では起こりにくく、多くは GBM の変化を伴う。今回、陥入症例の中で微小構造物や EDD を伴う症例を検討した。足細胞陥入部位に微小構造物を伴う症例 (II 群) は PIG との相同性が高く、同じ疾患群と考えられた。これらの症例は、足細胞陥入部位周囲に EDD が存在する症例 (III 群) や陥入がなく EDD が存在する症例 (I 群) と、蛋白尿が見られるなど似た臨床像を示したが、糸球体ろ過異常の程度は異なる可能性が示唆された。今後は EDD が存在し、足細胞陥入の強い症例を PIG と関連して検討することが有用であると考えられる。

7. 謝辞

東北大学大学院医科学専攻 病理病態学講座 病理診断学分野 客員教授 城謙輔先生には貴重な助言を頂きました。また、当院電顕検査技師の櫻井達夫氏、飛田野清美氏、二階堂貴章氏には、貴重な電顕画像を提供して頂きました。また、昭和大薬学部 薬物療法学講座 感染制御薬学部門 前田 真之先生には統計解析にて大変お世話になりました。本研究を遂行し学位論文をまとめるに当たり、多くのご支援とご指導を賜りました指導教員である自治医科大学附属病院 病理診断部 教授 福嶋 敬宜先生に深く感謝します。

8. 参考文献

1. 城謙輔、田口尚、小林豊、佐藤博、西慎一、片渕律子、堅村信介、槇野博史、齊藤喬雄、重松秀一. 足細胞陥入糸球体症に関する国内調査中間報告. *日本腎臓学会誌* 49: 61–69, 2007.
2. Joh K, Taguchi T, Shigematsu H, Kobayashi Y, Sato H, Nishi S, Katafuchi R, Nomura S, Fujigaki Y, Utsunomiya Y, Sugiyama H, Saito T, Makino H. Proposal of podocytic infolding Glomerulonephritis as a new disease *Clin Exp Nephrol* 12: 421–431, 2008.
3. 櫻井達夫、二階堂貴章、小瀬川順幸、飛田野清美、足細胞陥入糸球体症は新しい疾患か。 *臨床検査技師年報* 32: 18–22, 2008.
4. 飛田野清美、二階堂貴章、櫻井達夫、足細胞陥入糸球体症と膜性腎症の関係 —電顕・蛍光所見— *第32回栃木県医学検査学会抄録*, 2011.
5. Tsukasa Suzuki, Masayuki Maeda, Taichiro Yoshimoto, Noriyoshi Fukushima. Ultrastructural study of the undulated epithelial side of glomerular basement membrane in membranous nephropathy; clinicopathological study of 20 patients. *Jichi Med Univ J* 37: 11-18, 2014.
6. Matsuo S, Imai E, Horio M, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Revised equations for

estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 53: 982–992, 2009.

7. Jinguji Y, Nukui I, Wakasugi M, Yamashita H. Two cases of systemic lupus erythematosus complicated by hydronephrosis and unique small structures observed in the glomerular basement membrane *Clin Exp Nephrol* 12: 467–474, 2008.
8. Fujigaki Y, Muranaka Y, Sakakima M, Ohta I, Sakao Y, Fujikura T, Sun Y, Katafuchi R, Joh K, Hishida A. Analysis of intra-GBM microstructures in a SLE case with Glomerulonephritis associated with podocytic infolding *Clin Exp Nephrol* 12: 432–439, 2008.