

慮し、実臨床との乖離を多くの試験参加医師が容認できるレベルに抑制し、症例数の確保に務めることが考慮された。

本研究では本分担研究者が事務局としてこれまでに実施してきた複数の臨床試験（JSKDC01～06）のノウハウが生かされ、実施される。

E. 結論

本年度は、班会議でプロトコルの実施可能性を検討した後、先進医療Bとして実施するために、プロトコルの適切性と計画の妥当性について医薬品戦略相談対面助言をうけ、プロトコル改訂を行い、プロトコル委員会にて確認した。

多項目の検討・改訂に時間を要したものの、両試験のプロトコルは実施可能性を考慮しつつ、医薬品戦略相談対面助言での見解を踏まえ改訂された結果、プロトコルの適切性が担保された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M; on behalf of the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: Results of a nationwide prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* (in press)
- 2) Yoshihara D, Kugita M, Sasaki M, Horie S, Nakanishi K, Abe T, Aukema HA, Yamaguchi T, Nagao S. Telmisartan ameliorates fibrocystic liver disease in an orthologous rat model of human autosomal recessive polycystic kidney disease. *PLoS One*. 2013 Dec 6;8(12):e81480

- 3) Iijima K, Sako M, Saito M, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, for the Japanese Study Group of Kidney Disease in Children. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: A multicenter randomized phase II trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Dec 5. [Epub ahead of print]
- 4) Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Fu XJ, Ohtsubo H, Hashimoto F, Oka M, Ninchoji T, Ishimori S, Morisada N, Matsunoshita N, Kamiyoshi N, Yoshikawa N, Iijima K. Genetic and clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for collagen IV $\alpha 5$ chain. *Kidney Int*. 2013 Dec 4. [Epub ahead of print]
- 5) Kaito H, Ishimori S, Nozu K, Shima Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Molecular Background of Urate Transporter Genes in Patients with Exercise-Induced Acute Kidney Injury. *Am J Nephrol*. 2013;38(4):316-20
- 6) Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Nakano M, Fujita N, Iijima K, Yoshikawa N. First Japanese case of Pierson syndrome with mutations in LAMB2. *Pediatr Int*. 2013 Apr;55(2):229-31
- 7) Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N, for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent-relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am*

- Soc Nephrol 2013 May;8(5):756-62
- 8) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M; on behalf of The Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology: Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. Nephrol Dial Transplant 2013 Sep;28(9):2345-55
- 9) Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Shima Y, Togawa H, Sako M, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Endoplasmic reticulum stress with low-dose cyclosporine in frequently relapsing nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2013 Jun;28(6):903-9
- 10) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Ito S, Kaneko T, Honda M; for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. Pediatr Nephrol. 2013 May;28(5):765-71
- 11) 中西浩一, 吉川徳茂: 浮腫・腹痛・悪心を主訴に受診した12歳男性「New専門医を目指す CASE METHOD APPROACH 腎臓疾患 改訂第2版」槇野博史編 日本医事新報社 東京 pp1-12 2013. 3. 10
- 12) 中西浩一, 吉川徳茂 多発性嚢胞腎 14章 腎・尿細管機能異常 嚢胞性疾患 多発性嚢胞腎 総編集 遠藤文夫 専門編集 山口清次, 大浦敏博, 奥山虎之 「先天代謝異常ハンドブック」 中山書店 東京 pp336-337 2013. 3. 12
- 13) 中西浩一, 吉川徳茂: 遺伝性嚢胞性疾患. 臨床腎臓内科学 安田 隆, 平和伸仁, 小山雄太編, pp742-747, 南山堂, 東京, 2013.
- 14) 中西浩一, 吉川徳茂: 疾患固有の管理・治療 4. 小児のCKD. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 11 CKD (慢性腎臓病) 慢性腎不全 改訂第2版, pp192-200, 最新医学社, 大阪, 2013.
2. 学会発表
- 1) Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Sato M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Crescentic IgA Nephropathy (C-IgAN) in Children. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 7-Nov. 10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:818A
- 2) Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Togawa H, Sato M, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Nagao S, Takahashi H, Iijima K, Yoshikawa N. Smad3 Phosphorylated at Both Linker and COOH-Terminal Regions in Cyst-Lining Epithelia in cpk Mouse, a Model of ARPKD. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 7-Nov. 10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:303A
- 3) Yoshikawa N, Nakanishi K, S Oba M, Sako M, Ohashi Y, Iijima K for Japanese study group of kidney disease in children (JSKDC). Increased Duration and Dose of Prednisolone (PSL) Treatment Does Not Reduce Relapses in Childhood Nephrotic Syndrome. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 7-Nov. 10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:3B
- 4) Kaito H, Nozu K, Oka M, Morisada N, Ninchoji T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Natural History and Protein Expression Pattern in Autosomal Recessive

- Alport Syndrome Based on the Comprehensive Strategy for Genetic Analysis. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 7–Nov. 10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:524A
- 5) Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hama T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Investigation of Principal Mechanism for Renal Sodium Retention in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 7–Nov. 10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:829A
 - 6) Kumagai Y, Ueda H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kurayama R, Yan K, Ashida A, Yamamoto D, Nagata M, Fujimaru R. Tri-Allelic Inheritance of NPHS1 Gene in Infantile-Onset Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 7–Nov. 10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:608A
 - 7) Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Togawa H, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. The relationship between timing of renal biopsy and pathological variables of the Oxford classification (Ox) in childhood IgA Nephropathy. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30–Sep. 3, 2013
 - 8) Mukaiyama H, Nakanishi K, Hama T, Togawa H, Shima Y, Iijima K, Yoshikawa N. Mutation analysis in Japanese patients with congenital and infantile nephrotic syndrome. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30–Sep. 3, 2013
 - 9) Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Sato M, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N. Possible contribution of fibrocytes to renal fibrosis in cpk mouse, a model of ARPKD. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30–Sep. 3, 2013
 - 10) Sako Nakamura M, Iijima K, Saito Oba M, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: A multicenter randomized trial. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30–Sep. 3, 2013
 - 11) <特別講演> 中西浩一: エビデンスに基づく小児ネフローゼ症候群の治療～高用量ミゾリビン試験 (JSKDC05) の背景を含めて～ 多摩小児腎セミナー 2013年3月7日 調布
 - 12) <特別講演> 中西浩一: 遺伝性腎疾患のABC 第14回徳島県小児膠原病・腎疾患談話会 2013年4月10日 徳島
 - 13) <特別講演> 中西浩一: 紫斑病性腎炎～基礎

からUp-To-Dateまで～ 第16回福岡小児腎
疾患治療研究会 2013年10月19日 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 該当無し。
- 2. 実用新案登録
該当無し。
- 3. その他
該当無し。

厚生科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

小児難治性ネフローゼ症候群に対する新規治療法の開発を目指した

全国多施設共同臨床試験

（研究代表者 飯島一誠 神戸大学大学院医学研究科教授）

小児特発性ネフローゼ症候群患者のステロイド性緑内障の頻度とその発症時期

研究分担者 東京都立小児総合医療センター腎臓内科/臨床研究支援センター 医長 石倉健司

研究要旨

小児特発性ネフローゼ症候群の約90%は、副腎皮質ステロイドが有効なステロイド感受性ネフローゼ症候群である。治療には様々な免疫抑制薬が使用されるが、現在でも治療の中心となるのは、ステロイドである。ステロイドには様々な重篤な副作用があり、とくにステロイド性緑内障は視力障害を来す重篤な副作用であるため、早期発見と適切な治療が重要である。今回26人の初発小児特発性ネフローゼ症候群患者を対象にレトロスペクティブコホート研究を行い、ステロイド性緑内障の頻度とその発症時期に関して検討を行った。さらにネフローゼ再発例では、再発時の緑内障再発についても検討した。その結果8人で治療を要する緑内障を認め、またその診断時期の中央値は9日であった。さらに再発例では、初発時緑内障を認めた患者全例が再発時にも緑内障を認めた。このことから、初発小児特発性ネフローゼ症候群患者において、ステロイド治療時の眼圧検査の必要性が示された。さらに再発時には、ステロイド性緑内障既往の有無が重要である。

A. 研究目的

小児特発性ネフローゼ症候群の約90%は、副腎皮質ステロイド（ステロイド）が有効なステロイド感受性ネフローゼ症候群である。ネフローゼ症候群の治療には様々な免疫抑制薬が使用されるが、現在でも治療の中心となるのは、プレドニゾンなどのステロイドである。ステロイドには多くの副作用がある。とくにステロイド性緑内障は視力障害を来す重篤な副作用であり、早期発見と適切な治療が重要である。

本研究の目的は、初発小児特発性ネフローゼ症候群患者に対するステロイド治療時の、ステロイド性緑内障の発症頻度とその発症時期、そしてネフローゼ症候群再発時のステロイド性緑内障の再発に関して明らかにすることである。

B. 研究方法

2010年から2012年に、東京都立小児総合医療センターで初発時治療を受けた小児特発性ネフローゼ症候群患者（1-18歳）を対象に、レトロスペクティブコホート研究を行った。

初発ネフローゼ症候群患者に対しては、全例プレドニゾロンを体表面積あたり 60 mg 連日 4 週間投与後、同 40 mg 隔日 4 週間投与が行われた。プレドニゾロン投与前、投与 1 週間後、4 週間後に眼科に受診し、さらに必要に応じ再受診を行った。なお眼圧は iCare®眼圧計をスクリーニングとして使用し、同眼圧計で眼圧が 30 mmHg を超える場合、Goldman 眼圧計で再検査を行った。Goldman 眼圧計による眼圧が 25 mmHg を超える場合、眼科医の判断のもと治療を開始した。再発時にも同様に眼科的評価を行った。

【倫理面への配慮】

本試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針(2008年厚生労働省告示第415号)」を遵守して実施した。

また本研究の研究計画書は東京都立小児総合医療センターの倫理委員会で承認されている(研究ID:H25-24)。なお本研究の情報収集は後方視的なカルテ調査であり、個別の同意は取得していない。

C. 結果

計 26 人が解析対象であった。17 人が男児で、平均年齢は 6.8 歳であった。25 人がステロイド感受性で、1 人がステロイド抵抗性であった。

初発時 26 人中 8 人に治療を要する緑内障(眼圧上昇)が認められた。8 人中 7 人がステロイド治療開始 15 日以内に治療を開始され、また緑内障診断の中央値はステロイド開始後 9 日(5 日から 31 日)であった。全例両側の緑内障で、また初発時には全例無症状であった。初発時の治療は点眼薬で、Timolol maleate か latanoprost が使用された。

研究期間中 9 人がネフローゼを再発した。そのうち 3 人が初発時緑内障に対して治療を受けており、全例が再発時も治療を要した。一方初発時緑内障を認めなかった 6 人は、ネフローゼ再発時も

緑内障を認めなかった。

D. 考察

本研究により、小児特発性ネフローゼ症候群の初発時治療において、約 3 分の 1 の患者で緑内障(治療を要する眼圧上昇)を呈した。緑内障の発症時期はほとんどが 2 週間以内と早期であった。またネフローゼ再発時には、緑内障の既往のある患者全例が再度緑内障を発症した。

小児特発性ネフローゼ症候群の治療は、さまざまな免疫抑制薬の開発が進むものの、最も中心となる治療薬は依然プレドニゾロンなどのステロイドである。また免疫抑制薬とステロイドを併用することも多い。従って、その副作用は極めて大きな問題である。

ステロイドの副作用として、緑内障、低身長、骨粗鬆症、糖尿病、高血圧、消化性潰瘍、精神病などが挙げられる。とくに緑内障は無治療で放置すると視力障害や失明といった重篤な後遺症をのこすため、小児患者にとっては低身長や骨粗鬆症と並んで最も重要な副作用である。さらに必ずしも眼痛、霧視などの症状は無く潜在性に進行しうるため、眼圧測定なしに診断することは困難である。しかしこれまでその発症頻度や発症時期に関してほとんど知見が無かった。

今回の研究により、我々の知る限り初めて、小児特発性ネフローゼ症候群患者の初発時治療時、約 30% の高い頻度でステロイド性緑内障が発症することが明らかになった。またその発症時期の中央値も治療開始後 9 日と早期であった。このことは、ネフローゼ症候群に対するプレドニゾロン治療時の、早期の眼圧評価の必要性を示している。また前述の通り症状の無いことも多く、実際我々の患者でも初発時には全例無症状であったことから、症状の有無に関わらず全例に眼圧測定を行う必要がある。

ネフローゼ再発時に緑内障が再発したことも

重要な知見である。JSKDC07 試験の対象となる小児難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群においても，緑内障の既往に関しては，十分に留意してプレドニゾロン投与を行う必要がある。

E. 結論

小児特発性ネフローゼ症候群患者に対するプレドニゾロン治療時に，早期から高頻度に緑内障が発症する。これらの患者に対しては，全例で眼圧検査を行うべきである。またネフローゼ再発時のプレドニゾロン投与時には，緑内障の既往がある例では特に，眼圧の評価が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Honda M, Iijima K, Ishikura K, Kaneko K The problem of transition from pediatric to adult healthcare in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS): a survey of the experts. Clin Exp Nephrol in press
- 2) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: Results of a nationwide prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant 2014 Feb 9. [Epub ahead of print]
- 3) Iijima K, Sako M, Saito M, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N. for the Japanese Study Group of Kidney

Disease in Children. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: A multicenter randomized phase II trial. Clin J Am Soc Nephrol in press

- 4) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Cystatin C-based equation for estimating glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents. Clin Exp Nephrol. 2013; [Epub ahead of print]
- 5) Nagaoka Y, Ishikura K, Hamada R, Miyagawa T, Kono T, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M. Severe posterior reversible encephalopathy syndrome resolved with craniectomy. Pediatr Int. 2013; 55: 644-646
- 6) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2013; [Epub ahead of print]
- 7) Nagai T, Uemura O, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in Japanese children aged between 2 and 11 years old with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2013; [Epub ahead of print]
- 8) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R,

- Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Pediatric CKD Study Group; Japan Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 2345-2355
- 9) Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata N, Ando T, Honda M. Two-year follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 756-62.
 - 10) Yata N, Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Saito M, Keneko T, Kitagawa T. Reference ranges for serum cystatin C measurements in Japanese children by using 4 automated assays. *Clin Exp Nephrol*. 2013; 28. [Epub ahead of print].
 - 11) Shishido S, Satou H, Muramatsu M, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Asanuma H, Aikawa A. Combination of pulse methylprednisolone infusions with cyclosporine-based immunosuppression is safe and effective to treat recurrent focal segmental glomerulosclerosis after pediatric kidney transplantation. *Clin Transplant* 2013; 27: E143-E150.
 - 12) Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent-relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 756-762.
 - 13) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Ito S, Kaneko T, Honda M. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 765-771.
 - 14) Ikezumi Y, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kaneko T, Uemura O. Establishment of a normal reference value for serum beta2 microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 99-105.
 - 15) Ishikura K, Hamasaki Y, Sakai T, Hataya H, Mak RH, Honda M. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with kidney diseases. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 375-384.
 - 16) Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K. Is the new Schwartz equation derived from serum creatinine and body length suitable for evaluation of renal function in Japanese children? *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1401-1404.
 - 17) Wakaki H, Ishikura K. Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic state in children: predictors of poor outcomes. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 335.
 - 18) 寺野千香子, 坂井智行, 長谷幸治, 篠塚俊介, 奥田雄介, 原田涼子, 長岡由修, 濱田陸, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬, 笠原群生: 固有腎機能維持を目的に先行的肝移植を行う

- た原発性高尿酸血症の10歳女兒. 日本小児腎不全学会雑誌 2013, 33: 159-161
- 19) 板橋淑裕, 佐藤裕之, 松井善一, 坂井幸子, 青木裕次郎, 本田雅敬, 幡谷浩史, 石倉健司, 坂井智行, 宍戸清一郎: 腹膜透析管理されていた患児における生体腎移植後の体重変化の検討. 日本小児腎不全学会雑誌 2013, 33: 93-95
- 20) 石倉健司, 上村治, 伊藤秀一, 和田尚弘, 服部元史, 大橋靖雄, 濱崎祐子, 田中亮二郎, 中西浩一, 本田雅敬: 小児保存期 CKD 患者の末期腎不全への進行の解明 小児 CKD 患者を対象とした患者登録システムの確立と長期予後の解明のための調査研究の結果. 日本小児腎不全学会雑誌 2013, 33: 82
- 21) 濱田陸, 石倉健司: 【クローズアップ 症例でみる水電解質異常】 高カリウム血症 IV 型尿細管性アシドーシス. 小児内科 2013, 45: 1607-1611
- 22) 木村健二郎, 岡田浩一, 今井裕一, 田村功一, 西慎一, 和田隆志, 福井次矢, 松尾清一, 湯澤由紀夫, 有村義宏, 堀江重郎, 丸山彰一, 今井圓裕, 守山敏樹, 池住洋平, 石倉健司, 井関邦敏, 上田仁康, 小尾佳嗣, 大野岩男, 貝藤裕史, 香美祥二, 金崎啓造, 要伸也, 川田典孝, 河原崎宏雄, 北川清樹, 北田宗弘, 小井手裕一, 古家大祐, 後藤俊介, 後藤眞, 後藤憲彦, 近藤秀治, 佐古まゆみ, 柴垣有吾, 嶋英昭, 庄司哲雄, 新沢真紀, 鈴木芳樹, 諏訪部達也, 坪井伸夫, 鶴岡秀一, 徳山博文, 富田亮, 長澤康行, 西尾妙織, 長谷部直幸, 花房規男, 濱ひとみ, 早川洋, 原章規, 深川雅史, 藤井直彦, 藤井秀毅, 藤野貴行, 古市賢吾, 丸山達也, 丸山之進, 三浦健一郎, 三浦直人, 三ツ木加代, 武藤智, 望月俊雄, 森一越, 谷澤雅彦, 安田宜成, 山本裕康, 山本陵平, 脇野修, 鷺田直輝, 渡辺裕輔, 原田浩, 荒木信一, 伊藤貞嘉, 上村治, 臼井丈一, 内田俊也, 宇津貴, 宇都宮保典, 風間順一郎, 柏原直樹, 川村哲也, 栗山哲, 小松康宏, 斎藤喬雄, 斎藤知栄, 酒井謙, 佐田憲映, 四方賢一, 杉山斉, 竹村司, 土谷健, 椿原美治, 成田一衛, 服部元史, 花岡一成, 馬場園哲也, 樋口誠, 平野勉, 星野純一, 堀尾勝, 山縣邦弘, 横山啓太郎, 横山仁, 吉川徳茂, 渡邊有三, 船橋徹, 益崎裕章, エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013 作成委員会, 日本腎臓学会: 【エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013】. 日本腎臓学会誌 2013, 55: 585-860
- 23) 石倉健司: 【学校検尿 2013】 各ガイドラインなどの改訂の要点と学校検尿システムに与える影響 CKD 診療ガイドライン 2013 改訂のポイントと, 学校検尿に関する知見. 小児科臨床 2013, 66: 743-74
2. 学会発表
- 1) Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. The sixteenth congress of the international pediatric nephrology association 2013, Shanghai, China, Aug, 2013
- 2) Okuda Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis: clinical features and outcome in children. The sixteenth congress of the international pediatric

- nephrology association 2013, Shanghai, China, Aug, 2013
- 3) Hamada R, Matsui Z, Sakai T, Muramatsu M, Satou H, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Shishido S, Honda M. Risk factors for post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) in children with kidney transplantation (KTx)-A single center survey since the introduction of tacrolimus (Tac). The sixteenth congress of the international pediatric nephrology association 2013, Shanghai, China, Aug, 2013
 - 4) Ishikura K. Update on severe hypertension and its complications. The sixteenth congress of the international pediatric nephrology association 2013, Shanghai, China, Aug, 2013
 - 5) Komaki F, Hamasaki Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, Ogata K, Fukuzawa R, Ando T, Honda M. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS) receiving long-term administration of cyclosporine (CSA). ERA-EDTA 50th congress, Istanbul, Republic of Turkey, May, 2013
 - 6) Hamasaki Y, Uemura O, Ishikura K, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Growth of children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. ERA-EDTA 50th congress, Istanbul, Republic of Turkey, May, 2013
 - 7) Hataya H, Terano C, Nagatani K, Okuda Y, Nagaoka Y, Hamada R, Sakai T, Ishikura K, Ogata K, Fukuzawa R, Kamimaki I, Honda M. A case of a 3-year-old-boy with ANCA associated glomerulonephritis showing high MPO-ANCA titer beyond measurement limit. KOREA-JAPAN The 11th pediatric nephrology seminar 2013, Seoul, Korea, Apr, 2013
 - 8) Terano C, Hataya H, Shinozuka S, Okuda Y, Nagatani K, Nagaoka Y, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Ishikura K, Ogata K, Fukuzawa R, Honda M. Childhood membranous nephropathy with anti-tubular basement membrane antibody successfully treated with prednisolone. KOREA-JAPAN The 11th pediatric nephrology seminar 2013, Seoul, Korea, Apr, 2013
 - 9) 石倉健司: 小児末期腎不全患者の生涯をイメージして 第27回日本小児PD・HD研究会 2013年11月 愛知
 - 10) 板橋淑裕, 佐藤裕之, 松井善一, 青木裕次郎, 環聡, 本田雅敬, 幡谷浩史, 石倉健司, 濱田陸, 宍戸清一郎: 小児における先行的腎移植と一次生体腎移植症例の比較検討 第35回日本小児腎不全学会 2013年10月 福島
 - 11) 西川健太, 村松真樹, 宍戸清一郎, 石倉健司, 佐藤裕之, 二瓶大, 新津靖雄, 柳澤健人, 米倉尚志, 濱崎祐子, 河村毅, 相川厚: 移行期医療を経て腎移植へ至った複雑尿路奇形の1例 第35回日本小児腎不全学会 2013年10月 福島
 - 12) 渥美香奈, 石倉健司, 奥田雄介, 篠塚俊介, 寺野千香子, 長谷幸治, 長岡由修, 濱田陸, 坂井智行, 幡谷浩史, 本田雅敬: 低身長、高血圧、腎機能障害を契機に発見された傍糸球体細胞腫の1例 第35回日本小児腎不全学会 2013年10月 福島
 - 13) 菊永佳織, 石倉健司, 寺野千香子, 吉田賢弘, 奥田雄介, 濱田陸, 原田涼子, 幡谷浩史, 佐藤裕之, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 三浦大, 寺田正次, 本田雅敬: 腎不全患者の心手術: 腎

- 移植との関連を考慮して 第 35 回日本小児腎不全学会 2013 年 10 月 福島
- 14) 吉田賢弘, 奥田雄介, 久保田亘, 寺野千香子, 三上直朗, 篠塚俊介, 原田涼子, 濱田陸, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬 他: 早期のエクリズマブ投与により腎機能が回復した非典型溶血性尿毒症症候群の 1 例 第 35 回日本小児腎不全学会 2013 年 10 月 福島
- 15) 板橋淑裕, 佐藤裕之, 松井善一, 坂井幸子, 青木裕次郎, 幡谷浩史, 石倉健司, 坂井智行: 小児の pre-emptive kidney Transplantation (PEKT) の検討 第 58 回日本透析医学会学術集会 2013 年 6 月 福岡
- 16) 長谷幸治, 篠塚俊介, 奥田雄介, 寺野千香子, 長岡由修, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬, 福澤龍二, 緒方謙太郎: 膜性腎症にて発症した抗リン脂質抗体症候群の 1 例 第 79 回関東小児腎臓研究会 2013 年 1 月 東京
- 17) 篠塚俊介, 幡谷浩史, 吉田賢弘, 久保田亘, 奥田雄介, 寺野千香子, 三上直朗, 原田涼子, 濱田陸, 石倉健司, 本田雅敬: 過去 10 年間の当院における ANCA 関連血管炎 6 症例の臨床的検討 第 14 回東京腎炎・ネフローゼ研究会 2013 年 7 月 東京
- 18) 坂井智行, 幡谷浩史, 寺野千香子, 奥田雄介, 篠塚俊介, 長谷幸治, 長岡由修, 濱田陸, 石倉健司, 本田雅敬: 小児期発症慢性腎臓病患者の成人医療への移行状況と問題点 第 48 回日本小児腎臓病学会 2013 年 6 月 徳島
- 19) 濱田陸, 松井善一, 坂井智行, 佐藤裕之, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 宍戸清一郎, 本田雅敬: 当院腎移植症例における移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) について: タクロリムス (Tac) 導入後の調査 第 48 回日本小児腎臓病学会 2013 年 6 月 徳島
- 20) 長谷幸治, 篠塚俊介, 奥田雄介, 寺野千香子, 長岡由修, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬, 福澤龍二, 緒方謙太郎: 抗リン脂質抗体症候群の初発症状として発症した膜性腎症 第 48 回日本小児腎臓病学会 2013 年 6 月 徳島
- 21) 長岡由修, 石倉健司, 濱田陸, 奥田雄介, 寺野千香子, 篠塚俊介, 長谷幸治, 坂井智行, 幡谷浩史, 本田雅敬, 工藤孝広, 村越孝次, 清水直樹: 重症急性膵炎の 1 例から学ぶネフローゼ治療関連薬と急性膵炎 第 48 回日本小児腎臓病学会 2013 年 6 月 徳島
- 22) 小牧文代, 濱崎祐子, 石倉健司, 濱田陸, 坂井智行, 幡谷浩史, 緒方謙太郎, 福澤龍二, 安藤高志, 本田雅敬: 3 年間以上連続してシクロスポリンを投与された小児頻回再発型ネフローゼ症候群患者における腎障害: 投与期間との関連と重症度 第 48 回日本小児腎臓病学会 2013 年 6 月 徳島
- 23) 濱田陸, 奥田雄介, 篠塚俊介, 寺野千香子, 長谷幸治, 長岡由修, 坂井智行, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬: 尿蛋白クレアチニン (P/C) 比で先天性腎尿路奇形 (CAKUT) が発見可能か 第 48 回日本小児腎臓病学会 2013 年 6 月 徳島
- 24) 石倉健司: シクロスポリンを中心とする治療を受けた小児ネフローゼ症候群の長期予後と今後の戦略 第 48 回日本小児腎臓病学会 2013 年 6 月 徳島
- 25) 篠塚俊介, 幡谷浩史, 寺野千香子, 奥田雄介, 長谷幸治, 長岡由修, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 本田雅敬: 血清アルブミン測定法の違いによるネフローゼ症候群の疾患概念への影響 日本腎臓学会学術総会 2013 年 5 月 東京
- 26) 河口恵美, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 濱崎祐子, 本田雅敬: 小児特発性ネフローゼ症候群へのステロイド治療に伴う

眼圧上昇 日本腎臓学会学術総会 2013 年
5月 東京

- 27) 松下祥子, 石倉健司, 濱田陸, 坂井智行, 幡谷浩史, 福澤龍二, 緒方謙太郎, 岡本正二郎, 濱崎祐子, 本田雅敬: 新たな寛解基準による小児期発症 IgA 腎症の長期予後 日本腎臓学会学術総会 2013 年 5月 東京
- 28) 奥田雄介, 石倉健司, 濱田陸, 坂井智行, 濱崎祐子, 幡谷浩史, 本田雅敬: 膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) と C3 glomerulonephritis (C3GN) : 小児における臨床像と予後. 日本腎臓学会学術総会 2013 年 5月 東京
- 29) 石倉 健司: 小児保存期慢性腎臓病 (CKD) の実態とその対策 日本小児科学会学術集会 2013 年 4月 広島
- 30) 石倉 健司: 小児腎疾患の最新の診断・治療ガイドライン 小児 CKD 診療ガイドライン b) CKD 治療の要点と使い方 日本小児科学会学術集会 2013 年 4月 広島

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当無し.

2. 実用新案登録

該当無し.

3. その他

該当無し.

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

薬剤の用量と安全性の検討、臨床試験体制整備のアドバイス

研究分担者 中村秀文 国立成育医療研究センター臨床試験推進室 室長

研究要旨

本年度は、小児難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ治療併用下でのミコフェノール酸モフェチル（MMF）の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験（JSKDC07）と小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ＋ステロイドパルス療法の多施設共同単群臨床試験（JSKDC08）について、先進医療 B としての実施についての厚生労働省への相談と申請準備、プロトコルの適切性と計画の妥当性についての薬事戦略相談対面助言の実施について、飯島研究代表者、伊藤研究分担者、佐古研究分担者等を支援し、助言した。また薬物動態検討の方法、MMF の試験薬、プラセボの製造について検討した。治験薬については、脱カプセルの際の識別性やカプセルの選択などにも十分配慮し、現在最終製剤の準備中である。PMDA からの指定事項への対応や、治験薬の検討等に時間を要したものの、すでにプロトコル最終版は確定しており、先進医療 B 申請と早期試験開始の最終準備中である。

A. 研究目的

小児難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ治療併用下でのミコフェノール酸モフェチルの多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験（JSKDC07）と小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ＋ステロイドパルス療法の多施設共同単群臨床試験

（JSKDC08）について、薬剤の用量と安全性の検討、臨床試験体制整備のアドバイスを行う。

B. 研究方法

MMFの実薬及びプラセボの製造について関係者と調整し、また先進医療B申請手続きについての確認作業・準備を支援し、さらに本試験結果を踏まえて承認申請が可能かについての薬事戦略相談対面助言の際の対応を支援し、それを踏まえてプロトコル改訂についてアドバイスをを行った。特に、開発薬事関連、剤形、薬物動態について研究代表者・研究分担者を支援した。

（倫理面への配慮）

JSKDC07試験とJSKDC08試験のプロトコルは、「臨床研究に関する倫理指針」に従って作成し、ICH-GCPに準拠して実施する。代諾者への説明・同意のみならず、患者本人

にもアセント文書等を用いて説明し、可能な限りアセント（口頭または文書）を取得する。試験期間中は定期的な中央モニタリングを実施し、副作用に十分注意する。重篤な有害事象発生時の対応手順も明確にし、発生時には速やかに、連絡・周知する。

C. 研究結果

4月16日に研究代表者、研究分担者に同行し厚生労働省医政局研究開発振興課を訪問し、2試験実施の背景、概略、出口戦略についての説明、先進医療B申請についての相談にアドバイザーとして関与した。この際に、出口戦略の妥当性（臨床試験終了後の公知申請の可能性）については、審査関係当局にも確認しておくよう指示されたことから、同省医薬食品局審査管理課への相談を踏まえて、6月28日にPMDAに対する薬事戦略相談を申請、8月1日に同相談対面助言を受けた。この際に、質問内容の検討や、PMDAからの照会事項の回答作成の作業について、佐古研究分担者へのアドバイスをを行い、当日の議論においても相談者側の立場から、論点整理と調整に努めた。

MMF試験薬製造についても検討を進め、市販薬と同じカプセルを入手してプラセボを充てんすることとし、脱カプセルした際の実薬・プラセボの識別がしにくくなるよう、プラセボにつける苦みの程度の検討等

を経て、最終的な試験薬の作成が進んでいる。

JSKDC07 試験については、薬事戦略相談対面助言にて、プロトコル骨子について概ね異論なしとの見解を得た。

既承認の投与対象である臓器移植を受けた患者と、MMFの薬物動態が異なる可能性も考えられるため、可能な限り、本試験においてMMFの薬物動態データを取得しておくことを示唆されたために、すでに過去に実施した試験で得られている小児腎移植患者におけるMMFの血中濃度データを踏まえて薬物動態解析専門家とともに再解析し、それを踏まえて定常状態時の血漿中ミコフェノール酸 (MMFの活性代謝物) 濃度を、母集団薬物動態解析法により解析し薬物動態パラメータを算出することとした。

JSKDC08試験については、薬事戦略相談対面助言において、主要評価項目を試験治療開始後6 ヶ月時の完全寛解割合とすることについて異論なしとの見解を得たが、完全寛解が確認されなかった追跡不能例の取り扱いについては再検討するよう求められ、対応が行われた。

また、本助言での結論を踏まえて、単群試験として実施するにあたり、臨床的意義があると考えられる閾値、試験治療に期待される効果を設定して症例数の再設計が行われた。さらに、選択基準については、薬効評価と安全性の観点から本試験の登録前一定期間のステロイドパルス療法について、施行クール回数 (上限及び下限) の規定を設ける、等の修正が行われた。その詳細やその他の改訂内容については佐古研究分担者等が報告している。

これらの作業を踏まえ、さらにプロトコル委員会の了承を得て、両試験ともプロトコル1.2版 (作成日平成26年1月30日) が完成された。

D. 考察

本研究は、両試験ともに先進医療Bとして実施し、その結果を踏まえて適応拡大を目指すものである。従って、関係当局とも十分に相談し、プロトコルの適切性と計画の妥当性をさらに高めることを求められた。

薬事戦略相談対面助言申請資料の作成準備、機構からの照会事項に対する回答作成、さらに機構見解をうけて、選択基準、症例数設計、解析方法等を再検討することとなり、

当初の想定よりプロトコル改訂に時間を要した。特にJSKDC07試験では、MMFの薬物動態データを取得することが求められたが、現場の試験実施医師とも相談しながら、採血量、採血回数、実施可能性等も検討する必要があった。最終的には、定期受診時に行う他の血液検査採血の際に一緒に血中濃度測定用の採血を行うこと、また可能な限り、同一患者の受診 (採血) 時間を午前、午後に分けて、其々の患者で投与後時間の異なる複数の採血することで、患者の負担を最小限とし、かつ母集団薬物動態解析法でMMFの薬物動態の検討が出来るように配慮した。

MMFの剤形については、実薬は市販薬の提供を受け、プラセボについては、市販薬と同じカプセルに苦みを加えたプラセボを充てんし、共にボトルで提供する予定であることから、市販薬との取り違えを防ぐために、試験薬としての厳重な管理を行うことを各施設に徹底する。

他の研究者を引き続き支援し、本年度中に先進医療B申請を実施し、早期試験開始に向け準備していきたい。

E. 結論

本年度は、先進医療Bとして実施するために、プロトコルの適切性と計画の妥当性について薬事戦略相談対面助言をうけ、指摘を踏まえてプロトコル改訂を行った。

プロトコルの検討・改訂に時間を要したものの、用量や薬物動態の評価を含めて、より実施可能性が高く、試験データを承認申請に使える可能性が高まったものと考えている。早期試験開始に向けて最終準備中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Iijima K, Sako M, Saito Oba M, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, and Yoshikawa N, Japanese Study Group of Kidney

- Disease in Children: Cyclosporine C2 Monitoring for the Treatment of Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children: A Multicenter Randomized Phase II Trial. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2014;9(2):1-8
2. Tahara T, Asano Y, Mitamura K, Nakamura H, Itoh S: Safty of oseltamivir in infants less than one year old: Prospective surveillance during the 2004-2005 influenza season in Japan. Journal of Pediatric Infectious Diseases 2013;8(2):71-81
 3. 中村秀文, 大澤真木子, 横山輝路, 吉田克己, 鈴木淳: 日本人小児部分てんかんに対するレベチラセタム併用療法の有効性と安全性の検討 多施設共同非盲検試験 (N01223) 14 週間での評価. BRAIN and NERVE, 医学書院, 2013 ; 65 : 9 : 1083-1092
 4. 中村秀文: 小児用薬開発を巡る国際的現状とわが国の課題. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 一般社団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団, 2013;44:5:400-403
 5. 中村秀文: 小児の特徴と現場における小児用量の考え方. 調剤と情報, じほう, 2014 ; 20 : 2 : 12-17
2. 学会発表等
1. Nakamura H: Current status of pediatric drug development in the EU, the US and Japan: Expanding the horizon to global collaboration. International Conference at Seoul National University Hospital, Souel, 2013. 4. 5
 2. Nakamura H: How do Japanese children take their medicines?. Formulating better medicines for children 5th conference of the European Paediatric Formulation Initiative, Barcelona, 2013. 9. 19
 3. Nakamura H: Efforts to Foster Pediatric Drug Development in Japan. The 63rd Korean Pdiatric Society Annual Congress, Souel, 2013. 10. 18
 4. 中村秀文: 希少疾患治療開発における欧米の動向. 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 2013 年 8 月 31 日
 5. 中村秀文: こどもの薬物動態・薬力学: 授乳と薬を考えるために. 大分県医師会母乳と薬研修会, 大分, 2013 年 10 月 5 日
 6. 中村秀文: ARO 発医薬品開発と今後の展望「成育医療センターの試み」. 10th Annual Meeting DIA Japan, 東京, 2013 年 11 月 7 日
 7. 中村秀文: 小児臨床試験の特性. 研究倫理研修セミナー, 東京, 2013 年 12 月 2 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表誌	出版年等
Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M.	Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: Results of a nationwide prospective cohort study.	Nephrol Dial Transplant	2014 Feb 9. [Epub ahead of print]
Kamei K, Okada M, Sato M, Fujimaru T, Ogura M, Nakayama M, Kaito H, Iijima K, Ito S.	Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome.	Pediatr Nephrol	2014 Feb 6. [Epub ahead of print]
Honda M, Iijima K, Ishikura K, Kaneko K	Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: Results of a nationwide prospective cohort study.	Clin Exp Nephrol	2014 Feb 2. [Epub ahead of print]
Iijima K, Sako M, Oba MS, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N. : Japanese Study Group of Kidney Disease in Children.	Cyclosporine C2 Monitoring for the Treatment of Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children: A Multicenter Randomized Phase II Trial.	Clin J Am Soc Nephrol	2013 Dec 5. [Epub ahead of print]
Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M; on behalf of the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology.	Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan.	Nephrol Dial Transplant	28(9):2345-55,2013
Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Shima Y, Togawa H, Sako M, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N.	Endoplasmic reticulum stress with low-dose cyclosporine in frequently relapsing nephrotic syndrome.	Pediatr Nephrol	28(6):903-909,2013
Sato M, Ito S, Ogura M, Kamei K, Miyairi I, Miyata I, Higuchi M, Matsuoka K.	Atypical Pneumocystis jiroveci pneumonia with multiple nodular granulomas after rituximab for refractory nephrotic syndrome.	Pediatr Nephrol	28(5):145-9,2013

Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Ito S, Keneko T, Honda M;for Japanese Study group of Renal Disease in Children.	Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in Children with wteroid-resistant nephrosis.	Pediatr Nephrol	28(5):765-71,2013
Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N.	Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent-relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome.	Clin J Am Soc Nephrol	8(5):756-62,2013
Ito S, Kemei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sako M, Iijima K.	Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome.	Pediatr Nephrol	28(2):257-64,2013

Original Article

Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: results of a nationwide prospective cohort study

Kenji Ishikura^{1,2}, Osamu Uemura³, Yuko Hamasaki⁴, Shuichi Ito⁵, Naohiro Wada⁶, Motoshi Hattori⁷, Yasuo Ohashi⁸, Ryojiro Tanaka⁹, Koichi Nakanishi¹⁰, Tetsuji Kaneko², Masataka Honda¹ and on behalf of the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology

¹Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan, ²Division of Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan, ³Department of Pediatric Nephrology, Aichi Children's Health and Medical Center, Aichi, Japan, ⁴Department of Pediatric Nephrology, Toho University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan, ⁵Department of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan, ⁶Department of Pediatric Nephrology, Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka, Japan, ⁷Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan, ⁸Department of Biostatistics, School of Public Health, The University of Tokyo, Tokyo, Japan, ⁹Department of Nephrology, Hyogo Prefectural Children's Hospital, Hyogo, Japan and ¹⁰Department of Pediatrics, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

Correspondence and offprint requests to: Kenji Ishikura; E-mail: kenzo@ii.e-mansion.com

ABSTRACT

Background. The risk of progressing to end-stage kidney disease (ESKD) and factors associated with progression in children with chronic kidney disease (CKD) are unclear, especially in Asian children.

Methods. We started a nationwide, prospective cohort study of 447 Japanese children with pre-dialysis CKD in 2010, with follow-up in 2011. Progression to ESKD was analyzed by Kaplan–Meier analysis according to CKD stage. Cox regression analysis was used to identify risk factors for progression.

Results. Data were analyzed for 429/447 children. Five patients died, of which four died before progression to ESKD. Fifty-two patients progressed to ESKD (median follow-up 1.49 years), including 9/315 patients with stage 3 CKD, 29/107 with Stage 4 CKD and 14/25 with Stage 5 CKD. One-year renal survival rates were 98.3, 80.0 and 40.9%, for Stages 3, 4 and 5 CKD, respectively. Risk factors for progression to ESKD included CKD stage [versus Stage 3; Stage 4: hazard ratio (HR) 11.12, 95% confidence interval (CI) 4.22–29.28, $P < 0.001$;

Stage 5: HR 26.95, 95% CI 7.71–94.17, $P < 0.001$], heavy proteinuria (>2.0 g/g urine creatinine; HR 7.56, 95% CI 3.22–17.77, $P < 0.001$) and age (< 2 years: HR 9.06; 95% CI 2.29–35.84, $P = 0.002$; after starting puberty: HR 4.88; 95% CI 1.85–12.85, $P = 0.001$).

Conclusions. In this cohort, 12.5% of children with pre-dialysis CKD progressed to ESKD with a median follow-up of 1.49 years. Children with advanced (Stage 4/5) CKD were particularly likely to progress. To our knowledge, this is the first, nationwide, prospective cohort study of children with pre-dialysis CKD in Asia.

Keywords: Asia, child, chronic kidney disease, end-stage kidney disease, prognosis

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) in children is a progressive and intractable disease [1]. In the CKD in Children study, children with a glomerular filtration rate (GFR) of <30 mL/min/1.73 m²

showed significant growth failure and other clinically important disorders compared with children with a higher GFR (≥ 50 mL/min/1.73 m²), and experienced greater progressive changes in their GFR [2]. The mortality rate in children with end-stage kidney disease (ESKD) is also quite high, and was reported to be 98.8/1000 person-years among children who started dialysis between 1990 and 2010 in the USA [3].

The prevalence of CKD in children/adolescents varies considerably among studies and countries [4–10]. Furthermore, the incidence of Stage 2–5 CKD in children was reported to range from 7.7 to 12.1 per million [6], based on data reported in six countries (Italy [11], Belgium [12], Spain [13], Sweden [14], France [15] and Turkey [16]). The broad range in the incidence of CKD was at least partly due to differences in the clinical definition of CKD used in each study. The differences in study design and possible differences in CKD characteristics among ethnic groups also mean it is difficult to compare the prevalence of CKD and ESKD among studies, or estimate the prevalence of severe kidney disease worldwide or in specific populations lacking current data. Furthermore, while the prevalence of CKD in adults is steadily increasing in many countries [8], the current situation in children is less clear, particularly in Asian children.

It was also suggested that the rate of decline in renal function in Japanese adults appears to be slow compared with that in other countries, and that hypertension, proteinuria and low GFR were significant risk factors for a faster decline of GFR in Japanese adults [17]. However, no studies have examined the decline in renal function in Japanese children with CKD, or sought to identify risk factors for progression to ESKD.

To address these issues and to help us to better understand the current status of CKD in Japan, we implemented a nationwide, prospective cohort study of pre-dialysis CKD in Japanese children [9], the first such study in Asia. We previously reported that the prevalence of Stage 3–5 CKD was 2.98 cases/100 000 children, and that most children with CKD presented with non-glomerular disease, including congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). As the original results were derived from a cross-sectional analysis, we could not determine the rate of disease progression in these patients at that time. Therefore, as planned, we conducted a follow-up survey to determine the rate of disease progression in these patients. From this context, the aims of the present analyses were (1) to investigate the progression of CKD to ESKD or death and (2) to identify factors associated with disease progression.

MATERIALS AND METHODS

Study design and population

The study design and patient population are described in more detail in our original report [9]. Briefly, we sent two surveys in August 2010 to 1190 institutions (all members of the Japanese Society for Pediatric Nephrology, all university and children's hospitals, and all general hospitals with >200 beds) in Japan inviting them to report on cases of pediatric CKD managed as of 1 April 2010. The first survey

documented the number of children with Stage 3–5 CKD in each institution. The respondents were asked to search their medical records to determine the numbers of patients with a confirmed diagnosis of CKD, or patients with abnormal serum creatinine (SCr) values. In the second survey, the respondents were asked to record the clinical characteristics of each patient. A total of 925/1190 institutions (77.7%) responded to the first questionnaire. In the second questionnaire, the participating institutions provided data for 479 children. Of these, 447 children who met the following criteria were evaluable: (i) children with CKD aged 3 months to 15 years as of 1 April 2010; (ii) presence of Stage 3–5 CKD; (iii) no history of chronic dialysis or renal transplantation; (iv) renal failure lasting >3 months (cases with transient increases in SCr were excluded).

In September 2011, surveys were conducted for the 113 medical institutions that provided data for the cohort of children ($n = 447$) established in our original report [9]. The deadline for responding to this survey was November 2011. Data were provided for 429/447 children in the follow-up survey. The survey asked clinicians to record patient characteristics [e.g. height, weight, blood pressure, cardiac function and blood and urine parameters, including urine protein/creatinine ratio (g/g urine creatinine)], outcomes (start of dialysis, kidney transplantation and death), CKD complications, disease type and neonatal data (birth weight, gestational age and presence of asphyxia), as of 1 November 2011. All surveys were to be returned using provided envelopes and data entry was conducted by the data center.

CKD stage was assessed as previously described [9, 18]. Stages 3, 4 and 5 CKD were defined as SCr levels more than twice, four times and eight times, respectively, the median normal levels in age- and sex-matched Japanese children. In our previous report [9], we validated these reference levels by applying the abbreviated Schwartz equation [19], with Stages 3, 4 and 5 CKD being classified as GFR 30–59, 15–29 and <15 mL/min/1.73 m², respectively (<1/2, <1/4 and <1/8 of normal GFR, respectively), defined according to established guidelines [20–22]. All of the participating institutions reported using enzyme immunoassays to measure SCr. Heavy proteinuria was defined as urine protein/creatinine ratio >2.0 g/g urine creatinine. The patients were divided into three age groups for males (<2, ≥ 2 to <10.8 and ≥ 10.8 years) and females (<2, ≥ 2 to <10.0 and ≥ 10.0 years), where 10.8 and 10.0 years correspond to the mean age of Japanese males and females, respectively, at the start of puberty [23]. Hypertension was defined as systolic blood pressure >95th percentile [24].

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and the ethical guidelines issued by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. The study was approved by a central ethics board at Tokyo Metropolitan Children's Medical Center (approval number: 23–49). Because data were reported using patient medical records, informed consent was not obtained in accordance with the above guidelines.

Statistical analysis

The primary outcome was the progression of CKD to ESKD. The cumulative proportion of progression was estimated by the Kaplan–Meier method, where death was also