

小児特発性ネフローゼ症候群の全国医療水準の向上のための診療ガイドラインの改定

研究分担者 濱田陸 東京都立小児総合医療センター腎臓内科・医長

研究要旨

【研究目的】

小児特発性ネフローゼ症候群診療につき、①診療ガイドラインの改訂、②Webの作成、③疾患診療の実態把握、などを実施する。

【研究方法】

「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に則り、既存の診療ガイドライン（小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013）の改訂を行うための、スコープならびに構成案を作成する。他の疾患と一緒に、全国調査を行い、小児特発性ネフローゼ症候群の診療実態を把握する。

【結果】

ガイドライン改訂のための、スコープならびに構成案を定め、策定された Clinical Question に対しての文献検索を行った。全国調査により、診療実態を把握した。

【考察】

前ガイドライン発刊後 4 年の間に、新規薬剤の承認や新たなエビデンスの蓄積などの進歩がみられており、それらを盛り込んだ小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン改訂の準備が着実に進んでいる。

【結論】

診療ガイドライン改訂の下準備が完了し、来年度は改訂ガイドラインの作成を進めていく。

A. 研究目的

本研究班は、主に小児期に発症する腎・泌尿器系の希少・難治性疾患を対象として、①ガイドラインもしくはガイドの作成、ガイドラインの普及・啓発・改訂、②Webの作成、③診療可能な病院リストの作成、④患者さん向け資料の作成、などを行い、対象疾患に関する情報や研究成果を患者及び国民に広く普及することを目的としている。

本分担研究が対象とする小児特発性ネフローゼ症候群は、本邦小児での発症率が年間 1000 人（6.49 人/小児人口 10 万人）と、比較的頻度の高い疾患で、そのうち約 15-20%が既存の治療抵抗性の難治性となることがわかっている。また好発年齢は 5 歳未満（50%以上が発症）であるが、成人期まで継続治療・診療が必要な患者も少なく、内科領域と連携をとったスムーズな移行期医療も重要な課題である。

本疾患の診療にあたっては、2012 年時点での現状ならびにエビデンスをまとめた「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013」が発刊され、小児科医のみならず内科医、患者家族にもひろく利用されている。2012 年以降、治療面では薬剤の投与期間に関する新たなエビデンスや生物学的製剤の効果の証明ならびに保険承認がなされ、診療面では学会および政策研究班を中心に腎疾患漁期の移行期医療に関する検討が進み提言などが出されてきた。そのため、小児特発性ネフローゼ症候群患者さん診療に際し、ここ 5 年での最新の情報ならびに体制を盛り込んだガイドラインの改

訂が必要と考えられ、本研究班は「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2019」の作成を行うことを目的とする。

B. 研究方法

①「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013」を再度レビューしたうえで、今年度は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に則り、診療ガイドライン改訂のための組織体制、スコープ、構成案を作成した。

②他疾患と共同で、研究班として全国調査を実施した。疫学調査は、以下の条件を満たす 377 施設を対象とした。すなわち、1) 既に「日本小児 CKD（慢性腎臓病）コホート研究(P-CKD コホート研究)」で小児慢性腎臓病患者の診療が把握されている施設、2) 500 床以上の規模を有する施設。3) 大学病院、4) 小児専門病院。

上記条件を満たす対象施設に 2017 年 12 月 12 日に調査用紙を送付し、施設調査を行った。データを記入した調査用紙は、返信用封筒に入れて 2018 年 4 月までにデータセンター（EP クルーズ株式会社 臨床研究事業本部データセンター 2 部 2 課）に郵送とした。データセンターは、受領した年次調査をデータベース化し、集計を実施した。

小児特発性ネフローゼ症候群としては、①患者さん診療の有無、②20 歳以上患者さんの診療の有無、③頻回再発型ネフローゼ症候群の第一選択薬、

④ステロイド依存性ネフローゼ症候群の第一選択薬、につき施設調査を行った。

(倫理面への配慮)

疫学調査に関しては、研究計画書を国立成育医療研究センターの倫理審査委員会で審議され、承認された(受付番号 1621)。

C. 研究結果

①診療ガイドライン改訂の体制整備

<組織体制>

移行期医療に重点をおき、日本腎臓学会との連携を円滑に行うために、統括委員に成人ネフローゼ症候群診療ガイドライン改訂の難治性腎疾患に関する調査研究班の研究代表者である丸山彰一先生に加わっていただいた。

以下が体制である

ガイドライン統括委員会

郭義胤, 濱田陸, 丸山彰一 (50音順, 以下同)

ガイドライン作成グループ

稲葉彩, 郭義胤, 貝藤裕史, 木全貴久, 近藤秀治, 佐古まゆみ, 佐藤舞, 杉本圭相, 田中征治, 長岡由修, 野津寛大, 橋本淳也, 濱田陸, 丸山彰一, 三浦健一郎, 山本雅紀

システマティックレビューチーム

稲葉彩, 貝藤裕史, 木全貴久, 近藤秀治, 杉本圭相, 田中征治, 長岡由修, 橋本淳也, 三浦健一郎, 山本雅紀

河合富士美 (文献検索専門家)

<スコープ>

以下のように作成し、班員で決定した。

特に重要課題として、内科および腎臓内科での成人診療体制(ガイドライン)との情報共有であるという点を確認し、本ガイドライン統括委員会に加わっていただいた成人ネフローゼ症候群診療ガイドライン改訂委員の丸山彰一先生と共有した。

(1)タイトル

小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2019

(2)目的

小児期発症の特発性ネフローゼ症候群の適切な治療・管理を支援し、小児特発性ネフローゼ症

候群患者の予後ならびに QOL を改善する。

(3)トピック

小児特発性ネフローゼ症候群の治療(診療)

(4)想定される利用者, 利用施設

本症候群診療に関与するすべての医療者

特に小児腎臓科医, 一般小児科医, 腎臓内科医を想定

(5)既存ガイドラインとの関係

小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013 の改訂

(6)重要臨床課題

1. 初発時ステロイド治療の投与期間
2. 難治性頻回再発型/ステロイド依存性の治療
3. 移行医療
4. 遺伝子検査

(7)ガイドラインがカバーする範囲

小児期発症ネフローゼ症候群の小児期(骨端線閉鎖まで)の治療

ステロイドによる成長障害を考慮しない年齢に関しては適宜成人ガイドラインも参考にする

(8)クリニカルクエスチョン(CQ)リスト

CQ1 小児初発特発性ネフローゼ症候群の初期治療において、8週間治療(ISKDC法)と12週間以上治療(長期漸減法)のどちらがすぐれているか。

CQ2 小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬は推奨されるか。

CQ3 小児難治性頻回再発型ネフローゼ症候群に対してリツキシマブ治療は推奨されるか。

CQ4 小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬は推奨されるか。

<構成案>

班会議で以下のように最終の構成案を定め、CQ部分に対する文献検索を開始した。

(1)作成組織

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業) 「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立(H29-難治等(難)-一般-039)」班 (研究代表者:石倉健司 敬称略, 以下同)

(2)作成主体

小児特発性ネフローゼ症候群班（研究分担者：
濱田陸，丸山彰一）

(3)ガイドライン統括委員会

郭義胤，濱田陸，丸山彰一（50音順，以下同）

(4)ガイドライン作成グループ

稲葉彩，郭義胤，貝藤裕史，木全貴久，近藤秀治，佐古まゆみ，佐藤舞，杉本圭相，田中征治，長岡由修，野津寛大，橋本淳也，濱田陸，丸山彰一，三浦健一郎，山本雅紀

(5)システマティックレビューチーム

稲葉彩，貝藤裕史，木全貴久，近藤秀治，杉本圭相，田中征治，長岡由修，橋本淳也，三浦健一郎，山本雅紀

河合富士美（文献検索専門家）

(6)外部評価委員会

日本小児腎臓病学会

日本腎臓学会

(7)構成

巻頭言：

前文：

ガイドライン作成方法：

委員会開催記録

目次

用語

1. 総論（疾患概念・定義・腎生検）【記述】

2. 疫学・予後 【記述】

3. 遺伝子検査 【記述】

4. 薬物治療【記述+CQ】

①治療総論

②初期（初発時およびステロイド）治療

CQ1 小児初発特発性ネフローゼ症候群の初期治療において，8週間治療（ISKDC法）と12週間以上治療（長期漸減法）のどちらがすぐれているか。

③頻回再発型ネフローゼ症候群の治療

CQ2 小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬は推奨されるか。

④難治性頻回再発型ネフローゼ症候群の治療

CQ3 小児難治性頻回再発型ネフローゼ症候群

に対してリツキシマブ治療は推奨されるか。

⑤ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療

CQ4 小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬は推奨されるか。

⑥ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の追加治療

⑦小児特発性ネフローゼ症候群の長期薬物治療

5. 一般療法【記述】

①浮腫の管理

②食事療法

③ステロイド副作用対応

④予防接種・感染予防

6. 移行医療【記述】

7. コラム

医療助成、高脂血症、血栓、高血圧

②全国施設調査での実態把握

基準を満たす377施設に送付し、296施設

（78.5%）から調査票を回収した。小児特発性ネフローゼ症候群についての結果の概要は

1. 多数の施設で小児ネフローゼ症候群の診療が行われ、少なくとも約30%の小児施設で20歳以上の患者さんの診療を継続して行っていることが判明した。

2. 頻回再発およびステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療に関しては50%以上の施設がシクロスポリンを第一選択薬していた。

詳細な結果は以下の通りである。

1.1. 小児特発性ネフローゼ症候群					
診療の有無のなし, 1あり					
NS1_1	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	2	0.68	2	0.68	
0	57	19.26	59	19.93	
1	237	80.07	296	100	
診療の有無 「あり」 症例数 1:1例, 2:2-5例, 3:6例以上					
NS1_2	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	61	20.61	61	20.61	
1	7	2.36	68	22.97	
2	72	24.32	140	47.3	
3	156	52.7	296	100	
診療の有無 「あり」 20歳以上の症例の診療 0なし, 1あり					
NS1_3	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	120	40.54	120	40.54	
0	89	30.07	209	70.61	
1	87	29.39	296	100	
FRNS治療における第一選択薬について教えてください 1.ミソリビン [1.選択]					
NS2_1	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	222	75	222	75	
1	74	25	296	100	
FRNS治療における第一選択薬について教えてください 2.シクロスポリン [1.選択]					
NS2_2	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	142	47.97	142	47.97	
1	154	52.03	296	100	
FRNS治療における第一選択薬について教えてください 3.シクロフォスファミド [1.選択]					
NS2_3	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	286	96.62	286	96.62	
1	10	3.38	296	100	
FRNS治療における第一選択薬について教えてください 4.タクロリムス [1.選択]					
NS2_4	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	295	99.66	295	99.66	
1	1	0.34	296	100	
FRNS治療における第一選択薬について教えてください 5.ミコフェノール酸モフェチル [1.選択]					
NS2_5	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	296	100	296	100	
FRNS治療における第一選択薬について教えてください 6.リツキシマブ [1.選択]					
NS2_6	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	295	99.66	295	99.66	
1	1	0.34	296	100	
FRNS治療における第一選択薬について教えてください 7.その他 [1.選択]					
NS2_7	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	284	95.95	284	95.95	
1	12	4.05	296	100	
FRNS治療における第一選択薬について教えてください 7.その他詳細					
NS2_7Dtl	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	284	95.95	284	95.95	
Case by case	1	0.34	285	96.28	
ステロイドの依存度や年齢による	1	0.34	286	96.62	
原則的に三次施設に紹介するので当院では治療しない	1	0.34	287	96.96	
埼玉国立小児医療センターへ紹介	1	0.34	288	97.3	
症例による	1	0.34	289	97.64	
専門医のいる施設へ転院	1	0.34	290	97.97	
専門施設へ紹介するため不明	1	0.34	291	98.31	
他院で治療のため不明	1	0.34	292	98.65	
当院ではFRNSの診療を行いません	1	0.34	293	98.99	
年令とPSa必要量によって、ミソリビン、シクロスポリン	1	0.34	294	99.32	
年令により症例毎に異なる	1	0.34	295	99.66	
年齢によって変える	1	0.34	296	100	
SDNS治療における第一選択薬について教えてください 1.ミソリビン [1.選択]					
NS3_1	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	251	84.8	251	84.8	
1	45	15.2	296	100	
SDNS治療における第一選択薬について教えてください 2.シクロスポリン [1.選択]					
NS3_2	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	119	40.2	119	40.2	
1	177	59.8	296	100	
SDNS治療における第一選択薬について教えてください 3.シクロフォスファミド [1.選択]					
NS3_3	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	289	97.64	289	97.64	
1	7	2.36	296	100	
SDNS治療における第一選択薬について教えてください 4.タクロリムス [1.選択]					
NS3_4	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	295	99.66	295	99.66	
1	1	0.34	296	100	
SDNS治療における第一選択薬について教えてください 5.ミコフェノール酸モフェチル [1.選択]					
NS3_5	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	294	99.32	294	99.32	
1	2	0.68	296	100	
SDNS治療における第一選択薬について教えてください 6.リツキシマブ [1.選択]					
NS3_6	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	293	98.99	293	98.99	
1	3	1.01	296	100	
SDNS治療における第一選択薬について教えてください 7.その他 [1.選択]					
NS3_7	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	284	95.95	284	95.95	
1	12	4.05	296	100	
SDNS治療における第一選択薬について教えてください 7.その他詳細					
NS3_7Dtl	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	284	95.95	284	95.95	
Case by case	1	0.34	285	96.28	
ステロイドの依存度や年齢による	1	0.34	286	96.62	
原則的に三次施設に紹介するので当院では治療しない	1	0.34	287	96.96	
埼玉国立小児医療センターへ紹介	1	0.34	288	97.3	
三次施設に紹介しています	1	0.34	289	97.64	
症例による	1	0.34	290	97.97	
専門医のいる施設へ転院	1	0.34	291	98.31	
専門施設へ紹介するため不明	1	0.34	292	98.65	
他院で治療のため不明	1	0.34	293	98.99	
当院ではSDNSの診療を行いません	1	0.34	294	99.32	
年令とPSa必要量によって、ミソリビン、シクロスポリン	1	0.34	295	99.66	
年齢、依存度によって変えている	1	0.34	296	100	

D. 考察

小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン改訂にあたり、体制整備ならびに構築を行った。改訂を行うのにあたり重要な臨床課題として、1. 初発時ステロイド治療の投与期間、2. 難治性頻回再発型/ステロイド依存性の治療、3. 移行医療、4. 遺伝子検査、を挙げ、成人学会との連携を見据えた体制整備が行えたと考えている。来年度はガイドライン本文の作成および完成を目指していく予定である。

また全国の実態調査からは、多数の施設で小児ネフローゼ症候群の診療が行われ、少なくとも約30%の小児施設で20歳以上の患者さんの診療を継続して行っていることが判明した。小児腎臓専門医の存在しない施設でも通常に診療が行われており、また内科に移行できていない症例も多数存在することが想定され、成人腎臓内科と連携した本ガイドラインの改訂および発刊が重要であると考えられた。

E. 結論

小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン改訂に関する体制整備が完了した。次年度でガイドライン改訂の完成を目指す。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. Hamasaki Y, Komaki F, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, Ogata K, Ando T, Honda M. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(8): 1383-1390
2. Hamasaki Y, Muramatsu M, Hamada R, Ishikura K, Hataya H, Satou H, Honda M, Nakanishi K, Shishido S. Long-term outcome of congenital nephrotic syndrome after kidney transplantation in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2017 Nov 28 [Epub ahead of print]
3. 濱田陸. 腎生検. *小児外科.* 2017; 49(9): 887-891
4. 三上直朗, 濱田陸. 【正しく指示する食事指導・食事療法】腎疾患急性期. *小児科.* 2017年11月増大号; 58(12): 1499-1506
5. 濱田陸, 本田雅敬. 微小変化型ネフローゼ症候群:小児. *腎疾患・透析最新の治療2017-2019.* 南江堂, 2017, p91-94
6. 濱田陸. 尿試験紙使用上の注意. *小児臨床検査ガイド第2版* (水口雅, 岡明, 尾内一信). 文光堂, 2017, P597-601

7. 濱田陸. 学校検尿の意義と理解. 小児腎臓病学改訂第2版. 診断と治療社, 2017, p185-191
2. 学会発表
 1. Hamada R, Honda M. Pathological hypothesis of Acute Kidney Injury in pediatric nephrotic syndrome without dehydration. The15th Japan-Korea-China Pediatric Nephrology Seminar 2017, 東京, 2017年4月8日
 2. Kikunaga K, Hamada R, Mikami N, Terano C, Harada R, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda M. The gender difference in hypertension in children with idiopathic nephrotic syndrome during the first prednisolone treatment. EPIINS International Seminar on Idiopathic Nephrotic Syndrome, Paris, 2017年5月20日
 3. 三上直朗, 濱田陸, 大森教雄, 徳永孝史, 金子昌弘, 久保田亘, 寺野千香子, 原田涼子, 幡谷浩史, 本田雅敬. リツキシマブ投与によりアレルギー性肺炎をきたした難治性ネフローゼ症候群の1例. 第120回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017年4月14~16日
 4. 幡谷浩史, 濱田陸, 久保田亘, 寺野千香子, 原田涼子, 本田雅敬. 小児専門施設における腎疾患症例の移行の実態. 第120回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017年4月14~16日
 5. 寺野千香子, 濱田陸. ネフローゼ症候群の社会的側面からの長期予後研究について. 小児難治性腎疾患研究会学術講演会, 仙台, 2017年5月26日
 6. 久保田亘, 濱田陸, 井口智洋, 大森教雄, 齋藤綾子, 徳永孝史, 金子昌弘, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 小児特発性ネフローゼ症候群 (NS) におけるoverfilling/underfillingの病態と臨床的特徴の検討. 第52回日本小児腎臓病学会学術, 東京, 2017年6月1~3日
 7. 吉田真, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬. リツキシマブ投与後2週でB細胞回復したが, シクロスポリン投与下に寛解を維持している難治性ネフローゼ症候群の16歳男児. 第52回日本小児腎臓病学会学術, 東京, 2017年6月1~3日
 8. 山内葉那子, 三上直朗, 井口智洋, 大森教雄, 齋藤綾子, 徳永孝史, 金子昌弘, 久保田亘, 寺野千香子, 原田涼子, 濱田陸, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 初発ネフローゼ症候群における初期治療28日時点不完全寛解症例の予後. 第52回日本小児腎臓病学会学術, 東京, 2017年6月1~3日
 9. 亀井宏一, 濱田陸, 田中征治, 町田裕之, 田中絵里子, 藤永周一郎, 高橋匡輝, 北山浩嗣, 石森真吾, 庄司健介, 河合利尚, 佐古まゆみ, 石倉健司. リツキシマブ療法を施行した難治性ネフローゼ症候群患者におけるインフルエンザワクチンの有効性と安全性. 第52回日本小児腎臓病学会学術, 東京, 2017年6月1~3日
 10. 永田裕子, 寺野千香子, 坂井智行, 横井匡, 加納優治, 好川貴久, 松村壮史, 才田謙, 佐藤舞, 小椋雅夫, 佐古まゆみ, 亀井宏一, 濱田陸, 東範行, 伊藤秀一, 石倉健司. ステロイドによる重症緑内障を来たし, 手術を要した特発性ネフローゼ症候群3症例. 第52回日本小児腎臓病学会学術, 東京, 2017年6月1~3日
 11. 三上直朗, 濱田陸, 久保田亘, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 小児期発症ネフローゼ症候群における抗凝固療法開始指標第60回日本腎臓学会学術集会, 仙台, 2017年5月26日~28日
 12. 大森教雄, 三上直朗, 河野達夫, 出来沙織, 南裕佳, 井口智洋, 齋藤綾子, 徳永孝史, 菊永佳織, 寺野千香子, 原田涼子, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬. 核医学検査で糸球体での蛋白漏出と尿細管での蛋白分解が示唆された低アルブミン血症の持続する無尿男児例. 第39回日本小児腎不全学会, 兵庫, 2017年9月21~22日
 13. 久保田亘, 濱田陸, 井口智洋, 大森教雄, 齋藤綾子, 徳永孝史, 金子昌弘, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 小児特発性ネフローゼ症候群(小児NS)におけるoverfilling/underfillingの病態と臨床的特徴 - レニン・アルドステロン(RA)系の視点による検討. 第18回東京腎炎・ネフローゼ研究会, 東京, 2017年6月24日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
該当なし。
 2. 実用新案登録
該当無し。
 3. その他
該当なし。