厚生労働科学研究費補助金

（難治性疾患政策研究事業）

小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展

小児腎領域の希少・難治性腎疾患に関する全国調査

研究計画書

研究代表者

北里大学医学部小児科学　石倉健司

第 1 版　2018 年 12 月 22 日

第 2 版　2019 年 6 月 17 日

第 2.1 版　2019 年 8 月 5 日

第 2.2 版　2020 年 1 月 12 日

第 2.2.1 版　2020 年 2 月 14 日

第 2.3 版　2020 年 10 月 17 日

第 2.4 版　2021 年 12 月 1 日

1.　研究の名称

小児腎領域の希少・難治性腎疾患に関する全国調査

2.　研究の実施体制

研究責任者：	石倉　健司	北里大学病院　小児科
共同研究者：	上村　治	一宮医療療育センター
	服部　元史	東京女子医科大学　腎臓小児科
	中西　浩一	琉球大学医学研究科　育成医学（小児科）講座
	丸山　彰一	名古屋大学　腎臓内科学
	濱崎　祐子	東邦大学医学部　腎臓学講座
	伊藤　秀一	横浜市立大学大学院医学研究科　発生成育小児医療学
	森貞　直哉	神戸大学大学院医学研究科　内科系講座小児科
	野津　寛大	神戸大学大学院医学研究科　内科系講座小児科
	張田　豊	東京大学医学部附属病院　小児科
	濱田　陸	東京都立小児総合医療センター　腎臓内科
	郭　義胤	福岡市立こども病院　腎疾患科
	三浦健一郎	東京女子医科大学　腎臓小児科
	竹内　康雄	北里大学医学部　腎臓内科学
	土田　聡子	秋田赤十字病院　第二小児科
	長岡　由修	札幌医科大学　医学部小児科学講座
	奥田　雄介	北里大学医学部小児科学
	金子　徹治	東京都立小児総合医療センター　臨床試験科
	西　健太朗	国立成育医療研究センター　腎臓・リウマチ・膠原病科
	菊永　佳織	北里大学医学部小児科学

3.　研究の目的及び意義

小児腎領域の希少・難治性疾患は，小児期ならびに青年期の慢性腎臓病・腎不全の主要な原因である．また同時に，多くの症例が成長・発達障害や難聴，視力障害など社会生活に

支障をきたす腎外症状を認める．それらの類縁疾病および小児から成人への移行期医療も含め，包括的に医療水準の向上と患者のQOL向上を目指すことは，難病や長期の療養を要する疾病への対策に必要不可欠である．

具体的に，患者数調査，治療実態調査，予後追跡調査などによる実態把握は，正確な患者数の把握が可能となるだけでなく，一般医家や小児腎臓専門医の小児腎領域の希少・難治性疾患群に対する認識を高め，診断率及び診断精度の向上し，早期発見・早期介入が可能となる．治療実態及び予後情報を元に，重症化の危険因子や予後関連因子が解明され，個々の患者に対するオーダーメイド医療の発展にもつながることが期待される．

これまで，令和2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・研究体制の発展(20FC1028)」と，その前身である小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立（平成29・30，令和元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)の調査）で小児腎領域の希少・難治性疾患の対象疾患のうち9疾患の患者特性や予後に関する全国施設調査研究を行い，全国小児科施設での患者実態を明らかにした．

本年度は継続研究として，令和3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・研究体制の発展(20FC1028)」で，同9疾患のこの1年間の新規診断患者の調査を行い，各希少・難治性疾患の早期発見ならびに予後に関する情報を継続的に収集・整理するとともに，各希少・難治性疾患の発症率を推計する（調査①）．

同時に，各疾患の診療施設と専門科（各希少・難治性疾患の本研究班分担研究者）ならびに難病医療拠点病院との連携構築を行い，既存ガイドラインの周知状況ならびに改訂の際の改善点についても情報共有を行う（調査②）．

4. 研究の方法及び期間

研究期間：倫理審査委員会承認後から2023年3月31日迄

具体的な手順・方法：

4.1 対象

患者対象

2022年1月1日時点で下記の調査対象施設を受診している以下の9疾患の患者（ギャロウェイ・モワト症候群，エプスタイン症候群，ロウ症候群，ネフロン癆，鰓耳腎症候群，バーター症候群・ギッテルマン症候群，ネイルパテラ症候群/LMX1B関連腎症，先天性ネフローゼ症候群，乳児ネフローゼ症候群）．各疾患の診断基準は，指定難病と小児慢性特定疾患の診断基準を参考にする．

施設対象

2018年度の本研究班の全国調査で，小児腎領域の難病の診療を行っていると回答した施設，最大296施設を調査対象施設とする．

4.2 調査手順

上記条件を満たす対象施設に調査用紙を送付し，一定期間内に対象施設から返送頂き，集計を行う．倫理委員会承認後，対象施設に調査用紙を送付する．

データを記入した調査用紙は，返信用封筒に入れて2022年3月までにデータセンターに郵送される．データセンターは，受領した調査用紙をデータベース化し，集計を実施する．

調査用紙の送付先：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

〒162-0814

東京都新宿区新小川町6-29アクロポリス東京3F　　TEL：03-6759-9914

責任者：栗原雅明

4.3　調査項目

調査①

4.1に記載の9疾患の患者にそれぞれ（①2020年度までの報告患者，②新規診断患者）に対し，以下の項目の調査を行う．

①2020年度までの報告患者

1）現在の情報（2022年1月1日時点で最新の情報）

性別，年齢，身長，血清クレアチニン値（透析中，腎移植後の有無），状態変化（透析導入，腎移植，死亡）の有無および日付，新規遺伝子診断の有無，COVID-19 罹患の有無，医療助成受給の有無

②新規診断患者

1）疾患名

2）発見時情報

発見契機，発見時日齢もしくは月齢もしくは年齢，発見時身長，発見時血清クレアチニン値，発見時腎外合併症

3）現在の情報（2021年1月1日時点で最新の情報）

性別，年齢，身長，血清クレアチニン値（透析中，腎移植後の有無），腎機能評価所見，遺伝子診断の有無，COVID-19罹患の有無，医療助成受給の有無

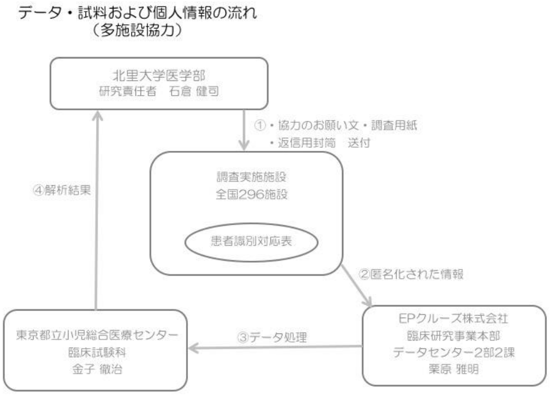
調査②

以下のガイドラインについての周知状況，利用状況，実用性についてのアンケートを行う．また，各施設ごとのアルポート症候群診療者数（性別ごと，遺伝形式ごと）の収集も行う．

1. 低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常（CAKUT）の腎機能障害進行抑制のためのガイドライン
2. アルポート症候群診療ガイドライン2017
3. 小児腎血管性高血圧診療ガイドライン2017
4. 小児IgA腎症診療ガイドライン2020
5. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013
6. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020

4.4　　中央施設（北里大学），各施設とデータセンターの関係

図示したとおり北里大学が中央施設となり，研究責任者石倉健司のもとデータの統括を行う．



5.　研究対象者の選定方針

2022 年 1 月 1 日時点で 4.1 の調査対象施設を受診している 9 疾患(ギャロウェイ・モワト症候群，エプスタイン症候群，Lowe 症候群，ネフロン癆，鰓耳腎症候群，バーター症候群・ギッテルマン症候群，ネイルパテラ症候群/LMX1B 関連腎症，先天性ネフローゼ症候群，乳児ネフローゼ症候群)の患者

6.　研究の科学的合理性の根拠

小児腎領域の希少・難治性疾患は，小児期ならびに青年期の慢性腎臓病・腎不全の主要な原因である．また同時に，多くの症例が成長・発達障害や難聴，視力障害など社会生活に支障をきたす腎外症状を認める．それらの類縁疾病および小児から成人への移行期医療も含め，包括的に医療水準の向上と患者の QOL 向上を目指すことは，難病や長期の療養を要する疾病への対策に必要不可欠である．

7.　インフォームド・コンセントを受ける手続等

本研究は侵襲を伴わない， かつ， 介入を行わず， 研究に用いられる情報は匿名化されていることから，「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」では個々の研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを要しておらず，本研究においては行わない．

本研究の実施内容に関して，該当施設でポスターの提示を行い公開する．

研究責任者が属する北里大学医学部小児科学では本研究計画書の倫理審査を行う． ただし，研究参加施設における倫理審査については， 既存資料の提供を行うのみでそれ以外には研究に直接関与しない場合には必ずしも要さないとなっているので， 施設ごとの判断に従うものとする．

8.　個人情報等の取扱い

研究対象者の氏名，イニシャル，カルテ ID は収集しない．各施設では，番号などを用いて対応表を作成し，各施設の規定に従って対応表を適切に管理し，外部への提供は行わない．今回収集する情報は，各実施施設において適切に対応表管理され，匿名化された情報であり，調査用紙送付先となるデータセンターは，各実施施設のカルテ情報にアクセスすることはできず，第三者が直接研究対象者を識別できる情報は入手できない．

研究対象者の個人情報の取り扱いについては，十分に注意を行い，論文投稿や学会発表等では、個人情報が特定されないようにする．また，当該研究対象者より個人情報の開示の求めがあった場合は，すみやかに開示を行う．

＊個人情報分担管理者：北里大学病院　小児科　　奥田　雄介

9. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

9.1　　予想される利益

本研究は小児腎領域の希少・難治性疾患患者に対して実臨床の範囲で調査を行い，その結果を評価した研究である．研究対象者に直接の利益は生じない．患者数調査，発見契機実態調査，予後追跡調査などによる実態把握は，正確な患者数の把握が可能となるだけでなく，一般医家や小児腎臓専門医の小児腎領域の希少・難治性疾患群に対する認識を高め，診断率及び診断精度の向上し，早期発見・早期介入が可能となる．治療実態及び予後情報を元に，重症化の危険因子や予後関連因子が解明され，個々の患者に対するオーダーメイド医療の発展にもつながることが期待される．

9.2　　予想される不利益

本研究は小児腎領域の希少・難治性疾患患者に対して実臨床の範囲で調査を行い，その結果を評価した研究であり，研究対象者に直接の不利益は生じない．

10. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

保管： データ入力・固定前のアンケートおよびデータベースは，本実施計画書に記載されている研究者以外がアクセスできないように EP クルーズ株式会社データセンターで管理・保管する．データ入力・固定後のアンケートおよびデータベースは，研究終了後最低 5 年間はデータセンターで厳重に保管する．

11. 研究機関の長への報告内容及び方法

年次報告書の提出予定日：2022 年 3 月 31 日

研究終了届の提出予定日：2023 年 3 月 31 日

12. 研究の資金源等、利益相反等

本研究は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業，20FC1028）で実施する．本試験の計画，実施，発表に関しての利益相反（conflict of interest）は，各施設の利益相反の取り扱いに任せる．

13. 研究に関する情報公開の方法

研究の成果は主たる学会や雑誌で報告する．結果を公表する際には，研究対象者を特定できる情報を含まないようにする．

原則として，研究結果の主たる論文の筆頭著者は研究責任者が決定する．著者数は当該英文学術雑誌の投稿規定による制限に従う．すべての共著者は投稿前に論文内容を確認し，発表内容に合意するものとする．内容に関して異議のある研究者とは議論を行い，それでも合意が得られない場合，研究代表者はその研究者を共著者に含めないことができる．

14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究代表者：石倉　健司

北里大学医学部小児科学

〒252-0375 神奈川県相模原市南区北里１丁目１５－１

TEL：042-778-8111　E-mail：kenzo@ii.e-mansion.com

15. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続

該当しない

16. インフォームド・アセントを得る場合の手続

該当しない

17. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危険が生じる場合

該当しない

18. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合

該当しない

19. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究

該当しない

20. 侵襲を伴う研究の場合

該当しない

21. 承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等

該当しない

22. 遺伝的特徴等に関する取り扱い
該当しない

23. 業務委託の場合
下記の会社と業務請負契約を取り交わす
EP クルーズ株式会社　データセンター2 部 2 課
責任者：栗原雅明

24. 将来の研究のために用いられる試料・情報について
該当しない

25. モニタリング及び監査について
該当しない

小児希少・難治性腎疾患調査

施設コード：

2021年度小児腎領域の希少・難治性腎疾患に関する全国調査

施設名・科名			
担当医師名※		（訂正欄）	
連絡先 e-mailアドレス※		（訂正欄）	
ご記入日	2022　年　月　日		

※前回ご記入いただいたご担当の医師名およびアドレスを表示しております。
変更または誤記がございましたら訂正欄にご記入ください。

1．以下のガイドラインについてお伺いいたします．

ガイドライン名	Q1．知っていますか？	Q2．知っている場合，使用されていますか？	Q3．使用されている場合，使いやすいですか？	Q4．使いにくい場合その理由をご記載ください．その他ガイドラインに対するご要望・お気づきの点がございましたら，ご教示いただけますと幸いです．
低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常（CAKUT）の腎機能障害進行抑制のためのガイドライン	□はい　⇨ □いいえ	□はい　⇨ □いいえ	□とても使いやすい □使いやすい □普通 □使いにくい □とても使いにくい	
アルポート症候群診療ガイドライン2017	□はい　⇨ □いいえ	□はい　⇨ □いいえ	□とても使いやすい □使いやすい □普通 □使いにくい □とても使いにくい	
小児腎血管性高血圧診療ガイドライン2017	□はい　⇨ □いいえ	□はい　⇨ □いいえ	□とても使いやすい □使いやすい □普通 □使いにくい □とても使いにくい	
小児IgA腎症診療ガイドライン2020	□はい　⇨ □いいえ	□はい　⇨ □いいえ	□とても使いやすい □使いやすい □普通 □使いにくい □とても使いにくい	
小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013	□はい　⇨ □いいえ	□はい　⇨ □いいえ	□とても使いやすい □使いやすい □普通 □使いにくい □とても使いにくい	
小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020	□はい　⇨ □いいえ	□はい　⇨ □いいえ	□とても使いやすい □使いやすい □普通 □使いにくい □とても使いにくい	

2．小児腎領域難病の症例について，本調査票の次ページ以降にご回答ください．

2022年1月現在も診療を継続している以下の小児腎領域難病の症例について

● アルポート症候群の診療状況についてご回答ください。

☐ 診療している症例がいる ⇒ 症例の人数（遺伝形式別）

☐ 継続診療なし

性別	年齢区分	X染色体性	常染色体劣性（潜性）	常染色体優性（顕性）	不明
男性	20歳未満	＿＿＿ 人	＿＿＿ 人	＿＿＿ 人	＿＿＿ 人
	20歳以上	＿＿＿ 人	＿＿＿ 人	＿＿＿ 人	＿＿＿ 人
女性	20歳未満	＿＿＿ 人	＿＿＿ 人	＿＿＿ 人	＿＿＿ 人
	20歳以上	＿＿＿ 人	＿＿＿ 人	＿＿＿ 人	＿＿＿ 人

● WT1腎症の診療状況についてご回答ください。

☐ 診療している症例がいる ⇒

☐ 診療なし

WT1腎症（疑い含む）	計＿＿＿ 人
WT1遺伝子異常あり	＿＿＿ 人
WT1遺伝子未検査	＿＿＿ 人

WT1腎症の臨床診断	
Denys-Drash症候群	＿＿＿ 人
Frasier症候群	＿＿＿ 人
孤発性DMS	＿＿＿ 人
WAGR症候群	＿＿＿ 人
分類不能・その他	＿＿＿ 人

● 下記1～9の小児腎領域難病について，本調査票の該当ページにご記入ください。

①昨年(2020年)度までにご回答いただきました症例(1年後の状況)

②各難病の新規診療症例

1. ギャロウェイ・モワト症候群 ：GM
2. エプスタイン症候群 ：EP
3. ロウ(Lowe)症候群 ：LO
4. ネフロン癆 ：NP
5. 鰓耳腎(BOR)症候群 ：BOR
6. バーター症候群・ギッテルマン症候群 ：BG
7. ネイルパテラ症候群/LMX1B関連腎症 ：NL
8. 先天性ネフローゼ症候群 ：CNS
9. 乳児ネフローゼ症候群 ：INS

1～９の疾患の症例を診療されていない場合，チェック☑してください。

☐ 対象の症例を診療していません

⇒次ページ以降の記載は不要です．このままご返送ください。

記入欄が不足する場合は巻末の【予備調査票】をご利用ください。

新規症例に関しましても，引き続き匿名連結表での保存をお願いいたします。

ギャロウェイ・モワト症候群（指定難病219）の症例調査

前回までご記入いただいた内容は薄黄色網掛けにて表示しております．変更または誤記がございましたら訂正ください．

前回までの調査項目（更新、変更、誤り等ご指摘ください）							今年度の調査項目								参考データ
匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の 主要な腎外合併症 （3つまで）	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	初回腎代替療法導入	最終受診日	最終受診時の腎機能	本疾患名での医療助成 小児慢性	本疾患名での医療助成 指定難病	備考 （転院等お気づきの事ご指摘ください）	昨年度時点の転帰
GM1	□男 □女	西暦 ______年 ______月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無	□有 □無		
GM2	□男 □女	西暦 ______年 ______月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無	□有 □無		
GM3	□男 □女	西暦 ______年 ______月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無	□有 □無		
GM4	□男 □女	西暦 ______年 ______月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無	□有 □無		
GM5	□男 □女	西暦 ______年 ______月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無	□有 □無		
GM6	□男 □女	西暦 ______年 ______月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無	□有 □無		

エプスタイン症候群（指定難病287）の症例調査

前回までご記入いただいた内容は薄黄色網掛けにて表示しております．変更または誤記がございましたら訂正ください．

前回までの調査項目（更新、変更、誤り等ご指摘ください）							今年度の調査項目								参考データ
匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の 主要な腎外合併症 （3つまで）	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	初回腎代替療法導入	最終受診日	最終受診時の腎機能	本疾患名での医療助成		備考 （転院等お気づきの事ご指摘ください）	昨年度時点の転帰
												小児慢性	指定難病		
EP1	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.______________ 2.______________ 3.______________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _________年 _________月 _________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無	□有 □無		
EP2	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.______________ 2.______________ 3.______________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _________年 _________月 _________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無	□有 □無		
EP3	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.______________ 2.______________ 3.______________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _________年 _________月 _________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無	□有 □無		
EP4	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.______________ 2.______________ 3.______________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _________年 _________月 _________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無	□有 □無		
EP5	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.______________ 2.______________ 3.______________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _________年 _________月 _________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無	□有 □無		
EP6	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.______________ 2.______________ 3.______________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _________年 _________月 _________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無	□有 □無		

ロウ(Lowe)症候群の症例調査

前回までご記入いただいた内容は薄黄色網掛けにて表示しております．変更または誤記がございましたら訂正ください．

前回までの調査項目（更新、変更、誤り等ご指摘ください）							今年度の調査項目								参考データ
匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の 主要な腎外合併症 （3つまで）	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	初回腎代替療法導入	最終受診日	最終受診時の腎機能	本疾患名での医療助成 小児慢性	本疾患名での医療助成 指定難病	備考 （転院等お気づきの事ご指摘ください）	昨年度時点の転帰
LO1	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
LO2	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
LO3	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
LO4	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
LO5	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
LO6	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			

ネフロン癆（指定難病335）の症例調査

前回までご記入いただいた内容は薄黄色網掛けにて表示しております．変更または誤記がございましたら訂正ください．

※認定基準のｶﾃｺﾞﾘｰ：別紙の診断基準及び重症度分類の適応における留意事項もご参照の上，現時点の状態でご記入ください

前回までの調査項目（更新、変更、誤り等ご指摘ください）							今年度の調査項目									参考データ
匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の 主要な腎外合併症 （3つまで）	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	初回腎代替療法導入	最終受診日	最終受診時の腎機能	新規認定された指定難病の認定基準のｶﾃｺﾞﾘｰ※	本疾患名での医療助成		備考 （転院等お気づきの事ご指摘ください）	昨年度時点の転帰
													小児慢性	指定難病		
NP1	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.__________ 2.__________ 3.__________	_____ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _______年 _______月 _______日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 ____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□Definite □Probable 1 □Probable 2 □Possible □該当なし	□有 □無	□有 □無		
NP2	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.__________ 2.__________ 3.__________	_____ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _______年 _______月 _______日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 ____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□Definite □Probable 1 □Probable 2 □Possible □該当なし	□有 □無	□有 □無		
NP3	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.__________ 2.__________ 3.__________	_____ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _______年 _______月 _______日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 ____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□Definite □Probable 1 □Probable 2 □Possible □該当なし	□有 □無	□有 □無		
NP4	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.__________ 2.__________ 3.__________	_____ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _______年 _______月 _______日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 ____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□Definite □Probable 1 □Probable 2 □Possible □該当なし	□有 □無	□有 □無		
NP5	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.__________ 2.__________ 3.__________	_____ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _______年 _______月 _______日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 ____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□Definite □Probable 1 □Probable 2 □Possible □該当なし	□有 □無	□有 □無		
NP6	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.__________ 2.__________ 3.__________	_____ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _______年 _______月 _______日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 ____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□Definite □Probable 1 □Probable 2 □Possible □該当なし	□有 □無	□有 □無		

鰓耳腎症候群(BOR)（指定難病190）の症例調査

前回までご記入いただいた内容は薄黄色網掛けにて表示しております．変更または誤記がございましたら訂正ください．

前回までの調査項目（更新、変更、誤り等ご指摘ください）							今年度の調査項目								参考データ
匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の 主要な腎外合併症 （3つまで）	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	初回腎代替療法導入	最終受診日	最終受診時の腎機能	本疾患名での医療助成		備考 （転院等お気づきの事ご指摘ください）	昨年度時点の転帰
												小児慢性	指定難病		
BOR1	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無	□有 □無		
BOR2	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無	□有 □無		
BOR3	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無	□有 □無		
BOR4	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無	□有 □無		
BOR5	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無	□有 □無		
BOR6	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無	□有 □無		

バーター症候群・ギッテルマン症候群の症例調査

前回までご記入いただいた内容は薄黄色網掛けにて表示しております．変更または誤記がございましたら訂正ください．

前回までの調査項目（更新、変更、誤り等ご指摘ください）							今年度の調査項目								参考データ
匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の 主要な腎外合併症 （3つまで）	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	初回腎代替療法導入	最終受診日	最終受診時の腎機能	本疾患名での医療助成 小児慢性	本疾患名での医療助成 指定難病	備考 （転院等お気づきの事ご指摘ください）	昨年度時点の転帰
BG1	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.__________ 2.__________ 3.__________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
BG2	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.__________ 2.__________ 3.__________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
BG3	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.__________ 2.__________ 3.__________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
BG4	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.__________ 2.__________ 3.__________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
BG5	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.__________ 2.__________ 3.__________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
BG6	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.__________ 2.__________ 3.__________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			

ネイルパテラ症候群/LMX1B関連腎症（指定難病315）の症例調査

前回までご記入いただいた内容は薄黄色網掛けにて表示しております。変更または誤記がございましたら訂正ください。

前回までの調査項目（更新、変更、誤り等ご指摘ください）							今年度の調査項目								参考データ
匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の 主要な腎外合併症 （3つまで）	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	初回腎代替療法導入	最終受診日	最終受診時の腎機能	本疾患名での医療助成 小児慢性	指定難病	備考 （転院等お気づきの事ご指摘ください）	昨年度時点の転帰
NL1	□男 □女	西暦 ______年 ______月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	________ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _________年 _________月 _________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無	□有 □無		
NL2	□男 □女	西暦 ______年 ______月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	________ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _________年 _________月 _________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無	□有 □無		
NL3	□男 □女	西暦 ______年 ______月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	________ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _________年 _________月 _________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無	□有 □無		
NL4	□男 □女	西暦 ______年 ______月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	________ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _________年 _________月 _________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無	□有 □無		
NL5	□男 □女	西暦 ______年 ______月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	________ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _________年 _________月 _________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無	□有 □無		
NL6	□男 □女	西暦 ______年 ______月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	________ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _________年 _________月 _________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _______cm	□有 □無	□有 □無		

先天性ネフローゼ症候群の症例調査　※フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の場合，チェックしてください。

前回までご記入いただいた内容は薄黄色網掛けにて表示しております．変更または誤記がございましたら訂正ください．

前回までの調査項目（更新、変更、誤り等ご指摘ください）							今年度の調査項目								参考データ
匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見の 主要な腎外合併症 （3つまで）	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	初回腎代替療法導入	最終受診日	最終受診時の腎機能	本疾患名での医療助成		備考 （転院等お気づきの事ご指摘ください）	昨年度時点の転帰
												小児慢性	指定難病		
CNS1 □ フィンランド型※	□男 □女	西暦 ______年 ______月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.__________ 2.__________ 3.__________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
CNS2 □ フィンランド型※	□男 □女	西暦 ______年 ______月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.__________ 2.__________ 3.__________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
CNS3 □ フィンランド型※	□男 □女	西暦 ______年 ______月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.__________ 2.__________ 3.__________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
CNS4 □ フィンランド型※	□男 □女	西暦 ______年 ______月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.__________ 2.__________ 3.__________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
CNS5 □ フィンランド型※	□男 □女	西暦 ______年 ______月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.__________ 2.__________ 3.__________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
CNS6 □ フィンランド型※	□男 □女	西暦 ______年 ______月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.__________ 2.__________ 3.__________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			

乳児ネフローゼ症候群の症例調査

前回までご記入いただいた内容は薄黄色網掛けにて表示しております．変更または誤記がございましたら訂正ください．

前回までの調査項目（更新、変更、誤り等ご指摘ください）							今年度の調査項目								参考データ
匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の 主要な腎外合併症 （3つまで）	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連 遺伝子 異常の 有無	生死	初回腎代替療法導入	最終 受診日	最終受診時の腎機能	本疾患名での医療助成 小児慢性	本疾患名での医療助成 指定難病	備考 （転院等お気づきの事ご指摘ください）	昨年度時点の転帰
INS1	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _________年 _________月 _________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
INS2	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _________年 _________月 _________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
INS3	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _________年 _________月 _________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
INS4	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _________年 _________月 _________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
INS5	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _________年 _________月 _________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			
INS6	□男 □女	西暦 _____年 _____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 _________年 _________月 _________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無			

【予備調査票①】

↓※対象疾患を選択し、下線部には疾患ごとに連番を付与してください。

※認定基準のｶﾃｺﾞﾘｰ：別紙の診断基準及び重症度分類の適応における留意事項も
ご参照の上，現時点の状態でご記入ください

匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の 主要な腎外合併症 （3つまで）	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	初回腎代替療法導入	最終受診日	最終受診時の腎機能	ﾈﾌﾛﾝ癆の場合 新規認定された指定難病の認定基準のｶﾃｺﾞﾘｰ ※	本疾患名での医療助成		備考 （転院等お気づきの事ご指摘ください）
													小児慢性	指定難病	
☐ GM ☐ EP ☐ LO ☐ NP ☐ BOR ☐ BG ☐ NL ☐ CNS ☐フィンランド型 ☐ INS ____	☐男 ☐女	西暦 _____年 _____月	☐ 乳幼児健診 ☐ 3歳児検診 ☐ 学校検尿 ☐ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ ☐歳 ☐か月 ☐日	血清Cr____mg/dL ☐透析中 ☐腎移植後 身長 _______cm	☐有 ☐無 ☐未実施/不明	☐生存 ☐死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	☐無 ☐有 ☐腹膜透析 ☐血液透析 ☐腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL ☐透析中 ☐腎移植後 身長 _______cm	☐Definite ☐Probable 1 ☐Probable 2 ☐Possible ☐該当なし	☐有 ☐無	☐有 ☐無	
☐ GM ☐ EP ☐ LO ☐ NP ☐ BOR ☐ BG ☐ NL ☐ CNS ☐フィンランド型 ☐ INS ____	☐男 ☐女	西暦 _____年 _____月	☐ 乳幼児健診 ☐ 3歳児検診 ☐ 学校検尿 ☐ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ ☐歳 ☐か月 ☐日	血清Cr____mg/dL ☐透析中 ☐腎移植後 身長 _______cm	☐有 ☐無 ☐未実施/不明	☐生存 ☐死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	☐無 ☐有 ☐腹膜透析 ☐血液透析 ☐腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL ☐透析中 ☐腎移植後 身長 _______cm	☐Definite ☐Probable 1 ☐Probable 2 ☐Possible ☐該当なし	☐有 ☐無	☐有 ☐無	
☐ GM ☐ EP ☐ LO ☐ NP ☐ BOR ☐ BG ☐ NL ☐ CNS ☐フィンランド型 ☐ INS ____	☐男 ☐女	西暦 _____年 _____月	☐ 乳幼児健診 ☐ 3歳児検診 ☐ 学校検尿 ☐ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ ☐歳 ☐か月 ☐日	血清Cr____mg/dL ☐透析中 ☐腎移植後 身長 _______cm	☐有 ☐無 ☐未実施/不明	☐生存 ☐死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	☐無 ☐有 ☐腹膜透析 ☐血液透析 ☐腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL ☐透析中 ☐腎移植後 身長 _______cm	☐Definite ☐Probable 1 ☐Probable 2 ☐Possible ☐該当なし	☐有 ☐無	☐有 ☐無	
☐ GM ☐ EP ☐ LO ☐ NP ☐ BOR ☐ BG ☐ NL ☐ CNS ☐フィンランド型 ☐ INS ____	☐男 ☐女	西暦 _____年 _____月	☐ 乳幼児健診 ☐ 3歳児検診 ☐ 学校検尿 ☐ その他 （以下に記載）	1.____________ 2.____________ 3.____________	______ ☐歳 ☐か月 ☐日	血清Cr____mg/dL ☐透析中 ☐腎移植後 身長 _______cm	☐有 ☐無 ☐未実施/不明	☐生存 ☐死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	☐無 ☐有 ☐腹膜透析 ☐血液透析 ☐腎移植 西暦 _____年__月__日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr____mg/dL ☐透析中 ☐腎移植後 身長 _______cm	☐Definite ☐Probable 1 ☐Probable 2 ☐Possible ☐該当なし	☐有 ☐無	☐有 ☐無	

【予備調査票②】

↓※対象疾患を選択し、下線部には疾患ごとに連番を付与してください。

※認定基準のｶﾃｺﾞﾘｰ：別紙の診断基準及び重症度分類の適応における留意事項もご参照の上，現時点の状態でご記入ください

匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の主要な腎外合併症（3つまで）	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	初回腎代替療法導入	最終受診日	最終受診時の腎機能	ﾈﾌﾛﾝ癆の場合 新規認定された指定難病の認定基準のｶﾃｺﾞﾘｰ※	本疾患名での医療助成		備考（転院等お気づきの事ご指摘ください）
													小児慢性	指定難病	
☐ GM ☐ EP ☐ LO ☐ NP ☐ BOR ☐ BG ☐ NL ☐ CNS ☐フィンランド型 ☐ INS ____	☐男 ☐女	西暦 ____年 ____月	☐ 乳幼児健診 ☐ 3歳児検診 ☐ 学校検尿 ☐ その他 （以下に記載）	1.________ 2.________ 3.________	____ ☐歳 ☐か月 ☐日	血清Cr____mg/dL ☐透析中 ☐腎移植後 身長 ____cm	☐有 ☐無 ☐未実施/不明	☐生存 ☐死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	☐無 ☐有 ☐腹膜透析 ☐血液透析 ☐腎移植 西暦 ____年__月__日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr____mg/dL ☐透析中 ☐腎移植後 身長 ____cm	☐Definite ☐Probable 1 ☐Probable 2 ☐Possible ☐該当なし	☐有 ☐無	☐有 ☐無	
☐ GM ☐ EP ☐ LO ☐ NP ☐ BOR ☐ BG ☐ NL ☐ CNS ☐フィンランド型 ☐ INS ____	☐男 ☐女	西暦 ____年 ____月	☐ 乳幼児健診 ☐ 3歳児検診 ☐ 学校検尿 ☐ その他 （以下に記載）	1.________ 2.________ 3.________	____ ☐歳 ☐か月 ☐日	血清Cr____mg/dL ☐透析中 ☐腎移植後 身長 ____cm	☐有 ☐無 ☐未実施/不明	☐生存 ☐死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	☐無 ☐有 ☐腹膜透析 ☐血液透析 ☐腎移植 西暦 ____年__月__日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr____mg/dL ☐透析中 ☐腎移植後 身長 ____cm	☐Definite ☐Probable 1 ☐Probable 2 ☐Possible ☐該当なし	☐有 ☐無	☐有 ☐無	
☐ GM ☐ EP ☐ LO ☐ NP ☐ BOR ☐ BG ☐ NL ☐ CNS ☐フィンランド型 ☐ INS ____	☐男 ☐女	西暦 ____年 ____月	☐ 乳幼児健診 ☐ 3歳児検診 ☐ 学校検尿 ☐ その他 （以下に記載）	1.________ 2.________ 3.________	____ ☐歳 ☐か月 ☐日	血清Cr____mg/dL ☐透析中 ☐腎移植後 身長 ____cm	☐有 ☐無 ☐未実施/不明	☐生存 ☐死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	☐無 ☐有 ☐腹膜透析 ☐血液透析 ☐腎移植 西暦 ____年__月__日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr____mg/dL ☐透析中 ☐腎移植後 身長 ____cm	☐Definite ☐Probable 1 ☐Probable 2 ☐Possible ☐該当なし	☐有 ☐無	☐有 ☐無	
☐ GM ☐ EP ☐ LO ☐ NP ☐ BOR ☐ BG ☐ NL ☐ CNS ☐フィンランド型 ☐ INS ____	☐男 ☐女	西暦 ____年 ____月	☐ 乳幼児健診 ☐ 3歳児検診 ☐ 学校検尿 ☐ その他 （以下に記載）	1.________ 2.________ 3.________	____ ☐歳 ☐か月 ☐日	血清Cr____mg/dL ☐透析中 ☐腎移植後 身長 ____cm	☐有 ☐無 ☐未実施/不明	☐生存 ☐死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	☐無 ☐有 ☐腹膜透析 ☐血液透析 ☐腎移植 西暦 ____年__月__日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr____mg/dL ☐透析中 ☐腎移植後 身長 ____cm	☐Definite ☐Probable 1 ☐Probable 2 ☐Possible ☐該当なし	☐有 ☐無	☐有 ☐無	

【予備調査票③】

↓※対象疾患を選択し、下線部には疾患ごとに連番を付与してください。

※認定基準のｶﾃｺﾞﾘｰ：別紙の診断基準及び重症度分類の適応における留意事項もご参照の上，現時点の状態でご記入ください

匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の 主要な腎外合併症 （3つまで）	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	初回腎代替療法導入	最終受診日	最終受診時の腎機能	ﾈﾌﾛﾝ癆の場合 新規認定された指定難病の認定基準のｶﾃｺﾞﾘｰ ※	本疾患名での医療助成 小児慢性	本疾患名での医療助成 指定難病	備考 （転院等お気づきの事ご指摘ください）
□ GM □ EP □ LO □ NP □ BOR □ BG □ NL □ CNS □フィンランド型 □ INS ____	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.________ 2.________ 3.________	____ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 ____年__月__日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□Definite □Probable 1 □Probable 2 □Possible □該当なし	□有 □無	□有 □無	
□ GM □ EP □ LO □ NP □ BOR □ BG □ NL □ CNS □フィンランド型 □ INS ____	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.________ 2.________ 3.________	____ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 ____年__月__日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□Definite □Probable 1 □Probable 2 □Possible □該当なし	□有 □無	□有 □無	
□ GM □ EP □ LO □ NP □ BOR □ BG □ NL □ CNS □フィンランド型 □ INS ____	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.________ 2.________ 3.________	____ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 ____年__月__日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□Definite □Probable 1 □Probable 2 □Possible □該当なし	□有 □無	□有 □無	
□ GM □ EP □ LO □ NP □ BOR □ BG □ NL □ CNS □フィンランド型 □ INS ____	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□ 乳幼児健診 □ 3歳児検診 □ 学校検尿 □ その他 （以下に記載）	1.________ 2.________ 3.________	____ □歳 □か月 □日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□有 □無 □未実施/不明	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ________年 ________月 ________日	□無 □有 □腹膜透析 □血液透析 □腎移植 西暦 ____年__月__日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr____mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ______cm	□Definite □Probable 1 □Probable 2 □Possible □該当なし	□有 □無	□有 □無	

予備調査票が不足する場合はデータセンター(EPクルーズ内:03-6759-9914)までご連絡頂くか、コピーにてご対応をお願い致します。

厚生労働科学研究費補助金

（難治性疾患政策研究事業）

小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展

日本小児 CKD コホート研究（追跡調査）

研究計画書

研究代表者

北里大学医学部小児科学　石倉健司

第 1 版　2018 年 12 月 22 日

第 2 版　2019 年 6 月 17 日

第 2.1 版　2019 年 8 月 5 日

第 2.2 版　2019 年 11 月 20 日

第 2.3 版　2020 年 11 月 10 日

第 2.3.1 版　2020 年 11 月 21 日

第 2.4 版　2021 年 12 月 19 日

1. 研究の名称

日本小児 CKD コホート研究（追跡調査）

2. 研究の実施体制

研究責任者：石倉　健司　　北里大学医学部小児科学
共同分担者：上村　治　　一宮医療療育センター
服部　元史　　東京女子医科大学　腎臓小児科
中西　浩一　　琉球大学医学研究科　育成医学（小児科）講座
丸山　彰一　　名古屋大学　腎臓内科学
濱崎　祐子　　東邦大学　医学部小児腎臓学講座
伊藤　秀一　　横浜市立大学　大学院医学研究科　発生成育小児医療学
森貞　直哉　　神戸大学　医学研究科
野津　寛大　　神戸大学　大学院医学研究科　内科系講座小児科
張田　豊　　東京大学　医学部附属病院小児科
濱田　陸　　東京都立小児総合医療センター　腎臓・リウマチ膠原病科
郭　義胤　　福岡市立こども病院　腎疾患科
三浦健一郎　　東京女子医科大学　腎臓小児科
竹内　康雄　　北里大学医学部　腎臓内科学
土田　聡子　　秋田赤十字病院　第二小児科
長岡　由修　　札幌医科大学　医学部小児科学講座
奥田　雄介　　北里大学医学部小児科学
金子　徹治　　東京都立小児総合医療センター　臨床試験科
西　健太朗　　国立成育医療研究センター　腎臓・リウマチ・膠原病科
菊永　佳織　　北里大学医学部小児科学
原田　涼子　　東京都立小児総合医療センター　腎臓・リウマチ膠原病科
田中　一樹　　あいち小児保健医療総合センター　腎臓科
尾関　彩　　長野県立大学　健康発達学部　食健康学科

3. 研究の目的及び意義

小児 CKD は原疾患として先天性腎尿路異常（CAKUT）が多数を占めること(1,2)，成長発達に

影響すること(3,4)等成人のCKDとは大きく異なっており，小児独自の実態把握，治療法の確立が求められている．また早期に透析導入された場合，一生にわたる透析あるいは複数回の腎移植などの治療が必要となるため，小児期のCKD進行抑制が特に重要である．

日本小児CKD研究グループ（P-CKD）では初年度（平成22年）に「本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病の実態把握のための調査研究（小児CKD疫学研究）」を行い，小児CKD患者（ステージ3から5でかつ腎移植，透析患者を除外）の全国推計を実施した．当該患者が通院する可能性のあるすべての医療機関（全国 1190 施設）を対象にアンケート調査を行った結果，一次調査に対して925施設（有効回答率77.7%）から回答があった．これらの施設に対して二次調査を行い，全国119施設に447人の対象患者を確認した（男児272人，女児175人，年齢中央値8.7歳，ステージ3，315人，4，107人，5，25人）．以上の結果から，2010年4月1日時点の全国の小児CKD患者は536.5人(95%CI:493.2-579.8)と推計した．これは本邦小児人口10万人当たり2.98人の有病率である．また原疾患として91.1%が非糸球体性疾患であり，そのうち68.3%が低形成・異形成腎を中心としたCAKUTであった(5).

さらに次年度は，小児CKDの罹患率の推定，および小児CKD患者の腎機能障害の進行とそのリスク因子を明らかにすることを目的に，初回調査1年前（平成21年）の血清クレアチニン値，透析導入・腎移植への移行および死亡の有無，血圧や蛋白尿などの情報を回収した．その結果，1年間に新規にステージ3となった症例は70人であった．これより罹患率は100万人あたり5.8人/年と推計された．また末期腎不全への移行は49人（約10%）に見られ，腹膜透析への移行が最も多く26人，次いで先行的腎移植14人であった．死亡は3人であった．さらに末期腎不全をエンドポイントとした生存時間解析の結果，1年間の腎生存率はステージ3 98.3%，ステージ4　80.0%，ステージ5　40.9%となり，小児CKDのステージ4以降は急速に進行する疾患であることが示された（6)．その後の追跡調査により，CKDの原因として多数を占める疾患の長期予後や，リスク因子，成人期への移行に関する詳細が判明しつつある．特に後部尿道弁などの閉塞性尿路障害や排尿機能障害があるものは泌尿器科的管理が必要であり，早期発見・早期治療によって末期腎不全への進行を阻止できる可能性が示唆された．一方，CKDステージ3以上まで進行した患者において，VURの既往の有無やその後の修復術の有無で、末期腎不全への進行に差が無いこと，小児 CKD における特に重要な合併症である成長障害は、CKDステージ3から認められ，ステージの進行とともに悪化することが示された（7，8)． CKDステージ3以上まで進行した患者において低出生体重と早産はそれぞれ27.8%、21.9%と一般人口よりも多く，いずれも小児における高度CKDの危険因子であることが示された（9)．

今後，小児CKDを適切に管理し，末期腎不全への進行抑制を行っていくためには継続的な調査が重要となる．また，小児CKD合併症の現状を把握するため，2016年度には腎性貧血を，2019年度には高尿酸血症を調査項目に追加した．2020年度の年次調査では，研究10年目の節目の年度として，生活制限の状況，就学・就労状況，医療的ケアの状況について情報収集を行った．2021年度はコロナ下でのオンライン診療に関して情報収集を行う．本研究班で定期的な調査を継続することにより，小児CKDの長期予後と腎不全進行の危険因子が明らかになることが期待される．

4.　研究の方法及び期間

研究期間：倫理審査委員会承認後から2023年3月31日迄

具体的な手順・方法：

4.1　　対象

日本小児CKD研究グループの患者コホート，すなわち平成22年度に実施した「本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病の実態把握のための調査研究（小児CKD疫学研究）」にて報告のあったステージ3−5の保存期CKD(表2参照)患者119施設477人を調査対象として予定する.

4.2　　調査手順

小児CKD疫学研究にて報告のあったステージ3−5の小児CKD患者447人を対象に，全国119施設に対して2018年度から年1回調査用紙を送付する（4.3 調査項目　参照).

データを記入した調査用紙は，返信用封筒に入れてデータセンターに郵送する.

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，集計を実施する.

年次調査の送付先：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

〒162-0814

東京都新宿区新小川町6-29アクロポリス東京3F　　TEL：03-6759-9914

責任者：栗原雅明

4.3　　調査項目

以下の項目のうち，診療にて実施した項目について調査する.

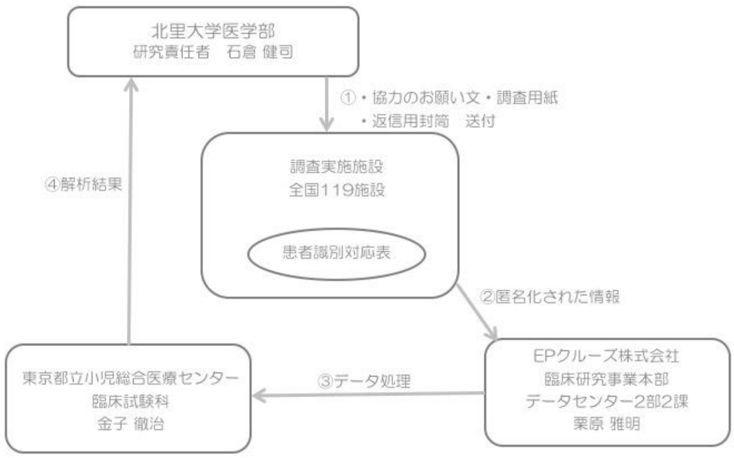
2018年度から年1回、3年間送付.

① 身体所見：身長とその測定日
② ESA製剤使用関連情報：使用の有無，副作用（アレルギー・ショック・ESA製剤不応・肝機能障害・高血圧・赤芽球痨）の有無，副作用の転帰
③ 2010年（調査開始時）および現時点あるいはエンドポイント到達時の血清尿酸値，尿酸降下薬使用の有無，使用薬剤名とその転機
④ 血液検査　以下の項目とその測定日：血清Cr
⑤ 尿検査　以下の項目とその測定日：尿中Cr，尿中蛋白定量
⑥ 透析導入または腎移植の有無およびその日時，詳細
⑦ 転帰　死亡，転院：あった場合，日時とその原因，経過の詳細
⑧ 2020年度時点における生活制限の状況，就学・就労状況，医療的ケアの状況
⑨ 2021年度時点におけるオンライン診療の有無とその詳細

4.4　　中央施設（北里大学），各施設とデータセンターの関係

図示したとおり北里大学が中央施設となり，研究責任者石倉健司のもとデータの統括を行う.

データ・試料および個人情報の流れ
（多施設協力）



5.　研究対象者の選定方針

対象者：平成22年度に実施した「本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病の実態把握のための調査研究（小児CKD疫学研究)」にて報告のあったステージ3ー5の保存期CKD患者119施設477人

6.　研究の科学的合理性の根拠

小児のCKDに関する疫学情報は不足しており，とくに透析・移植に至らないいわゆる保存期CKDの疫学情報は，本邦を含めアジアではほとんど無い．一方保存期CKDの管理が，腎予後（末期腎不全）を左右する．さらにCKD患者の重篤な合併症，特に心血管障害，骨異栄養症，成長障害等は保存期の管理が重要で有り，保存期CKDの正確な疫学情報を収集することは極めて意義が高い.

本研究の元となった疫学研究は2010年に東京都立小児総合医療センターで開始されている．さらにその追跡調査である本研究は，2013年と2014年に同センターで行われているが，2015年からは研究代表者の異動により国立成育医療研究センターで行っている．2019年3月よりさらに研究代表者の異動により，北里大学医学部小児科学で継続する.

7.　インフォームド・コンセントを受ける手続等

本研究は侵襲を伴わない，かつ，介入を行わず，研究に用いられる情報は匿名化されていることから，「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」では個々の研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを要しておらず，本研究においては行わない.

本研究の実施内容に関して，該当施設でポスターの提示を行い公開する.

研究責任者が属する北里大学病院では本研究計画書の倫理審査を行う．ただし，研究参加施設における倫理審査については，既存資料の提供を行うのみでそれ以外には研究に直接関与しない場合には必ずしも要さないとなっているので，施設ごとの判断に従うものとする.

8. 個人情報等の取扱い

研究対象者の氏名，イニシャル，カルテ ID は収集しない．各施設では，番号などを用いて対応表を作成し，各施設の規定に従って対応表を適切に管理し，外部への提供は行わない．今回収集する情報は，各実施施設において適切に対応表管理され，匿名化された情報であり，調査用紙送付先となるデータセンターは，各実施施設のカルテ情報にアクセスすることはできず，第三者が直接研究対象者を識別できる情報は入手できない．

研究対象者の個人情報の取り扱いについては，十分に注意を行い，論文投稿や学会発表等では、個人情報が特定されないようにする．また，当該研究対象者より個人情報の開示の求めがあった場合は，すみやかに開示を行う．

9. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

9.1 予想される利益

本研究は研究対象者に対して実臨床に即した検査を行い，その結果を評価した研究である．研究対象者に直接の利益は生じない．しかしながら研究対象者の自然歴を把握することで，小児 CKD の長期予後と腎不全進行の危険因子が明らかになることが期待される．その結果研究対象者の長期予後改善ならびに腎不全進行抑制が可能となる可能性がある．

9.2 予想される不利益

本研究は研究対象者に対して実臨床に即して検査を行い，その結果を評価した研究であり，研究対象者に直接の不利益は生じない．

10. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

データ入力・固定前のアンケートおよびデータベースは，本実施計画書に記載されている研究者以外がアクセスできないように EP クルーズ株式会社データセンターで管理・保管する．データ入力・固定後のアンケートおよびデータベースは，研究終了後最低 5 年間はデータセンターで厳重に保管する．

11. 研究機関の長への報告内容及び方法

年次報告書の提出予定日：毎年度末

研究終了届の提出予定日：2023 年 3 月 31 日

12. 研究の資金源等、利益相反等

これまでは厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業，H25-難治等（難）-一般-017 および H26-難治等（難）-一般-036)），2017 年度以降は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業，H29-難治等（難）-一般-039 を用いて行われた．2020 年度からは厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業，20FC0201）を用いて行われる．

本研究「日本小児 CKD コホート研究」の計画，実施，発表に関して利益相反は，各施設の利益相反の取り扱いに任せる．

13. 研究に関する情報公開の方法

本研究は介入を行わない観察研究であるが、研究内容についての情報公開は行う．研究代表者が所属する施設の倫理審査委員会で本研究の実施が承認された後，UMIN 上で情報公開を継続する（登録番号 15768).

主たる公表論文は試験終了後に専門誌に投稿する．ただし，研究のエンドポイントの解析結果をふくまない，研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表は，研究途中でも行うことができる．

原則として，研究結果の主たる論文の筆頭著者は研究代表者が決定する．著者数は当該英文学術雑誌の投稿規定による制限に従う．公表をする場合は，すべての共著者が投稿前に公表内容を確認し，内容に合意した者のみを掲載する．内容に関して議論にても合意が得られない場合,合意しない研究者を共著者に含めないことができる．

14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究代表者：石倉　健司

北里大学医学部小児科学

〒252-0375 神奈川県相模原市南区北里１丁目１５－１

TEL：042-778-8111　E-mail：kenzo@ii.e-mansion.com

15. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続

該当しない

16. インフォームド・アセントを得る場合の手続

該当しない

17. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危険が生じる場合

該当しない

18. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合

該当しない

19. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究

該当しない

20. 侵襲を伴う研究の場合

該当しない

21. 承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等

該当しない

22. 遺伝的特徴等に関する取り扱い
該当しない

23. 業務委託の場合
下記の会社と業務請負契約を取り交わす
EP クルーズ株式会社　データセンター2 部 2 課
責任者：栗原雅明

24. 将来の研究のために用いられる試料・情報について
該当しない

25. モニタリング及び監査について
該当しない

26. 参考文献

1. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F; ItalKid Project. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. Pediatrics. 2003; 111 (4 Pt 1): e382-7.
2. Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F, Van Damme-Lombaerts R, Godefroid N, Ghuysen MS, Van Hoeck K, Raes A, Janssen F, Robert A. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2010; 25 (5): 935-40.
3. Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady BA, Furth SL. CKiD (CKD in Children) Prospective Cohort Study: A Review of Current Findings. Am J Kidney Dis. 2012; 60 (6): 1002-11.
4. Bacchetta J, Harambat J, Cochat P, Salusky IB, Wesseling-Perry K. The consequences of chronic kidney disease on bone metabolism and growth in children. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27 (8): 3063-71.
5. Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. Nephrol Dial Transplant. 2013 Sep; 28(9):2345-55.
6. 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; 29: 878-884.
7. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Nakai H, Ito S, Harada R, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka Y, Nakanishi K, Kaneko T, Iijima K, Honda M: Insignificant impact of VUR on the

progression of CKD in children with CAKUT. Pediatr Nephrol. 2016 Jan; 31(1):105-12.

8. Hamasaki Y, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M: Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. Clin Exp Nephrol. 2015 Dec; 19(6):1142-8.
9. Hirano D, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M: Association between low birth weight and childhood-onset CKD in Japan. Nephrol Dial Transplant. 2016 Nov; 31(11):1895-1900.

表 1　小児 CKD 疾患分類表

分類記号	診断名	
A	先天性腎尿路異常（CAKUT）	
	1	明かな閉塞性の尿路障害あり（水腎症，後部尿道弁，尿道狭窄，水尿管など）
	2	明かな尿路障害無し（多嚢胞異形成腎含む．ただし膀胱尿管逆流の有無は問わない）
	3	逆流性腎症
	4	Oligomeganephronia
B	神経因性膀胱	
C	慢性腎炎（IgA 腎症，紫斑病性腎炎，MPGN 等）	
D	巣状分節性糸球体硬化症	
E	先天性ネフローゼ症候群	
F	膜性腎症	
G	ループス，全身性エリテマトーデス	
H	溶血性尿毒症症候群	
	1	D+
	2	D-
I	多発性嚢胞腎	
	1	常染色体優性
	2	常染色体劣性
	3	不明
J	ネフロン癆	
K	アルポート症候群	
L	シスチノーシス	
M	遺伝性腎障害（このリストに書かれていない遺伝性のもの）	
N	皮質壊死（周産期）	
O	薬剤性腎障害	
P	特発性間質性腎炎	
Q	ウイルムス腫瘍	
R	非遺伝性腎障害（このリストに書かれていない非遺伝性のもの）	
S	不明	
T	急速進行性腎炎	
U	急性腎不全（敗血症も含む）	

表 2　小児 CKD ステージ判定表

（1）2 歳未満（男女ともに）小児血清クレアチニン基準値（mg/dl）

	2.5 percentile	50.0 percentile	97.5 percentile	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
3-5 ヶ月	0.14	0.20	0.26	0.41～0.80	0.81～1.60	1.61～
6-8 ヶ月	0.14	0.22	0.31	0.45～0.88	0.89～1.76	1.77～
9-11 ヶ月	0.14	0.22	0.34	0.45～0.88	0.89～1.76	1.77～
1 歳	0.16	0.23	0.32	0.47～0.92	0.93～1.84	1.85～

（2）2 歳以上 12 歳未満（男女ともに）小児血清クレアチニン基準値（mg/dl）

	2.5 percentile	50.0 percentile	97.5 percentile	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
GFR		120	90	60 未満 30 以上	30 未満 15 以上	15 未満
2 歳	0.17	0.24	0.37	0.49～0.96	0.97～1.92	1.93～
3 歳	0.21	0.27	0.37	0.55～1.08	1.09～2.16	2.17～
4 歳	0.20	0.30	0.40	0.61～1.20	1.21～2.40	2.41～
5 歳	0.25	0.34	0.45	0.69～1.36	1.37～2.72	2.73～
6 歳	0.25	0.34	0.48	0.69～1.36	1.37～2.72	2.73～
7 歳	0.28	0.37	0.49	0.75～1.48	1.49～2.96	2.97～
8 歳	0.29	0.40	0.53	0.81～1.60	1.61～3.20	3.21～
9 歳	0.34	0.41	0.51	0.83～1.64	1.65～3.28	3.29～
10 歳	0.30	0.41	0.57	0.83～1.64	1.65～3.28	3.29～
11 歳	0.35	0.45	0.58	0.91～1.80	1.81～3.60	3.61～

（3）12 歳以上 19 歳未満（男女別）小児血清クレアチニン基準値（mg/dl）

1）男児

	50.0 percentile	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
GFR	120	60 未満 30 以上	30 未満 15 以上	15 未満
12 歳	0.53	1.07～2.12	2.13～4.24	4.25～
13 歳	0.59	1.19～2.36	2.37～4.72	4.73～
14 歳	0.65	1.31～2.60	2.61～5.20	5.21～
15 歳	0.68	1.37～2.72	2.73～5.44	5.45～

2）女児

	50.0 percentile	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
GFR	120	60 未満 30 以上	30 未満 15 以上	15 未満
12 歳	0.52	1.05～2.08	2.09～4.16	4.17～
13 歳	0.53	1.07～2.12	2.13～4.24	4.25～
14 歳	0.58	1.17～2.32	2.33～4.64	4.65～
15 歳	0.56	1.13～2.24	2.25～4.48	4.49～

GFR（$ml/min/1.73m^2$）

日本小児CKDコホート研究

ENTRYNO	≪差込≫

2021年度　年次調査

ご記入日： 20　　年　　月　　日

ご担当医師メールアドレス※	≪差し込み≫
（訂正欄）	@

※前回ご記入いただいたメールアドレスを表示しております．アドレスに変更または誤記がございましたら訂正欄にご記入ください．
なお調査票が複数の場合には，アドレスの訂正は 1 例目の調査票のみで結構です．

2010-2020 年度に『日本小児 CKD コホート研究』で，ご報告頂いた小児 CKD 患者様の情報です．

施設コード	≪差し込み≫	調査票Ｎｏ	≪差し込み≫
性別	≪差し込み≫	生年月	≪差し込み≫
診断名	≪差し込み≫		
基礎疾患 症候群	≪差し込み≫ **診断が修正変更の場合，修正後の診断名と変更の理由をご記入ください**		

※上記患者様に関しまして，下記設問にご回答の程，ご協力をお願い申し上げます．
検査結果につきましては，測定データがある場合ご記入ください．改めて検査を実施する必要はございません．

2010年度より長期にわたり本研究にご協力をいただき，ありがとうございます．

● 設問1　すべての方にお伺いします．最新の状況をご記入ください．

直近の 数値・検査値をご記入ください．
血液透析，腹膜透析を受けられている方は，身長のみ，ご回答をお願いします．

検査日	20　　年　　月　　日　（検査日が異なる場合は個々にご記入ください）		
身長	cm	□ 未測定	（20　　年　　月　　日）
血清 Cr	mg/dL	□ 未測定	（20　　年　　月　　日）
尿中 Cr	mg/dL	□ 未測定	（20　　年　　月　　日）
尿中蛋白定量	mg/dL	□ 未測定	（20　　年　　月　　日）

● 設問2　前回ご報告から現在までに転帰の変化があった方のみ，ご記入ください．

腹膜透析中の腹膜炎で緊急避難的に血液透析を行っている場合，ご記入の必要はありません．
また先行的腎移植前のコンディショニング目的の透析（1か月以内）も，ご記入の必要はありません．
腹膜透析のスタート日はカテーテル挿入日としてください．

転帰の内容 （複数選択可）	□ 血液透析	（20	年	月	日）
	□ 腹膜透析	（20	年	月	日）
	□ 生体腎移植	（20	年	月	日）
	□ 献腎移植	（20	年	月	日）
	□ 転院・転科 ⮡ 以下の (1) についてもご回答ください．	（20	年	月	日）
	□ 死亡 ⮡ 以下の (2) についてもご回答ください．	（20	年	月	日）
上記転帰 **直前の** 数値・検査値	身長　cm	(20	年	月	日)
	血清 Cr　mg/dL	(20	年	月	日)
	尿中 Cr　mg/dL	(20	年	月	日)
	尿中蛋白定量　mg/dL	(20	年	月	日)
最終受診日	20　年　月　日				

補足がございましたらご記入ください．（複数回の透析/腎移植がある場合など）

（1）**転院・転科された場合**，転院・転科先および理由につきまして，可能な範囲でご記入ください．

転院・転科先	
転院・転科理由	□　透析目的 □　移植目的 □　転　居 □　成人科・成人施設への移行 □　その他　（　　　　　　　　　　　　　　　）

（2）**死亡された場合**，死因，死亡までの経過につきまして，以下のご記入をお願いします．

（詳細につきましては，後日改めてご連絡させて頂く場合がございますが，ご了承ください．）

死因	□　感染症 □　心不全 □　原疾患の悪化　（　　　　　　　　　　　　　　） □　その他　（　　　　　　　　　　　　　　　）
死亡までの経過	

ご回答誠にありがとうございました

施設コード	≪差し込み≫

日本小児 CKD コホート研究

小児 CKD 長期予後研究（2021 年度年次調査）
-施設調査　小児 CKD のオンライン診療に関して-

■小児 CKD 患者のオンライン診療に関して、貴院の方針、現状をお答え下さい。

（ご記入日：　　　　年　　　月　　　日）

	オンライン診療 について
小児 CKD の患者さんに対しオンライン診療を行っていますか？	☐ はい ☐ いいえ
はいとお答えになった方にお伺いします いつから行っていますか？	☐ 2020 年 3 月以前 ☐ 2020 年 4 月～2021 年 3 月 ☐ 2021 年 4 月以降
オンライン診療の内容はどのようなものですか？	☐ 対面でのテレビ電話による診療（処方あり） ☐ 対面でのテレビ電話による診察のみ（処方なし） ☐ 電話での状況確認（処方あり） ☐ 電話での状況確認（処方なし） ☐ その他（下に詳細を記載）
どのような患者さんに対して行っていますか？（複数回答可）	☐ 血尿蛋白尿 ☐ 腎炎 ☐ ネフローゼ ☐ CAKUT ☐ その他（下に詳細を記載）
オンライン診療での課題や問題点等があれば記載してください	
今後もオンライン診療を継続していきますか？	☐ 継続する ☐ COVID-19 流行下では継続する ☐ 継続しない ☐ その他（下に詳細を記載）

ご回答ありがとうございました

疾患群	慢性腎疾患
大分類（区分）	常染色体優性尿細管間質性腎疾患
細分類（疾病名）	常染色体優性尿細管間質性腎疾患
（亜分類名）	
細分類（よみ）	じょうせんしょくたいゆうせいにょうさいかんかんしつせいじんしっかん
（亜分類名よみ）	
細分類（英名）	Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease
（亜分類英名）	

疾患概念

常染色体優性尿細管間質性腎疾患（Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: ADTKD）は常染色体優性遺伝，尿細管障害と間質の線維化，緩徐に進行する腎機能低下を特徴とする遺伝性腎疾患である．原因遺伝子としては，*UMOD, MUC1, REN, SEC61A1* が知られており，表現型は多彩で原因遺伝子により異なる．根本的な治療はなく，慢性腎臓病をはじめとする合併症の管理が治療の中心となる．

ADTKD はこれまで主に使用されていた髄質嚢胞性腎疾患（Medullary cystic kidney diseases: MCKD），家族性若年性高尿酸血症性腎症（Familial juvenile hyperuricemic nephropathy: FJHN）を統合した診断名である．上記の遺伝子異常を伴う進行性腎疾患に対して MCKD, FJHN をはじめ複数の診断名が用いられてきたが，診断名が遺伝形式や病態を適切に表すことや，他疾患との鑑別を目的として名称が統一された(1)．

なお，*HNF1B* 変異も ADTKD に含められることが多いが，その症状は多彩であり，腎では先天性腎尿路異常の表現型であることも多い(2)．独立して HNF1B 関連疾患（腎症）として考えることが望ましい可能性があるため，本項には含めない．

疫学

本邦における頻度等は不明である．成人を含む遺伝性腎疾患患者を対象としたイギリスの研究によると，ADTKD の有病率は人口あたりの換算では 100 万人あたり 16

人であった．その中でも *UMOD* 変異を伴う ADTKD（ADTKD-*UMOD*）の有病率が最も高く，100 万人あたり 9 人（遺伝性腎疾患が原因の慢性腎臓病の中で 0.9%）であった(3)．アメリカを中心とする世界的各国の，主に成人の慢性腎臓病患者を対象とした研究でも，ADTKD-*UMOD* の頻度は比較的高く，慢性腎臓病患者の 0.3%を占めていた(4)．ADTKD における遺伝子異常の頻度は，欧米の大規模な研究では *UMOD* が 43.1%，*MUC1* が 38.1%(5)，アイルランドからの報告では ADTKD における遺伝子異常の頻度は *MUC1* が 42.6%，*UMOD* が 35.2%であった(6)．

病因

ADTKD-*UMOD*

UMOD は uromodulin をコードする．Uromodulin は腎尿細管にのみ存在するため，腎症状と尿酸排泄低下による高尿酸血症による痛風を呈する．Uromodulin の異常とその沈着が主病因となる(7)．

ADTKD-*MUC1*

MUC1 は mucin 1 をコードする．異常 mucin 1 の腎尿細管への沈着が病因と考えられている(8)．Mucin 1 は腎の他気道，消化管，乳腺などにも存在するが，病変は腎に限局する．その原因は明らかにはなっていない．

ADTKD-*REN*

REN は renin をコードする．異常 renin の腎尿細管への沈着が腎機能障害の原因と考えられている．また，正常 renin 産生も低下する(9)．

ADTKD-*SEC61A1*

SEC61A1 は SEC61α 1 サブユニットをコードする．SEC61α 1 の異常により小胞体ストレスを惹起し，慢性的な小胞体ストレスが病因と考えられている(10)．

病理・病態

ADTKD-*UMOD*

異常 uromodulin の沈着が腎障害の原因となる．また，uromodulin の異常によって尿細管におけるナトリウム再吸収障害をきたす．その結果多尿，脱水となり，近位尿細管での尿酸再吸収が増加する(7)．

ADTKD-*MUC1*

異常 mucin 1 の沈着により尿細管障害から腎障害をきたすことが示唆されている(11)．

ADTKD-*REN*

異常 renin の沈着により尿細管障害から腎障害をきたすことが示唆されている(9)．また，正常 renin 産生低下に伴う軽度の高カリウム血症と低血圧が見られることが

ある．貧血も特徴的な症状の一つであるが，これは renin 産生低下に起因するエリスロポエチン産生低下/エリスロポエチン抵抗性のためと考えられている．

ADTKD-*SEC61A1*

慢性的な小胞体ストレスによる腎障害は ADTKD-*UMOD* や ADTKD-*REN* とも共通する病態と考えられている(10)．これまでの報告では貧血や子宮内発育遅延，知的障害，好中球減少も共通して見られており，遺伝子異常はこれらの症状の原因にもなる可能性が示唆されている(10, 12, 13)．

臨床症状

症状，検査所見を含む ADTKD の特徴の概要を以下に示す(1)：

進行性の腎機能障害

尿沈渣で異常を認めない

アルブミン尿/蛋白尿は軽度あるいは認めない

病初期は重症高血圧を認めない

腎サイズは正常から低形成

小児期の夜尿，尿失禁

遺伝子変異による特徴的な症状を表に示す．

検査所見

血液検査：腎機能障害が進行してくれば血清クレアチニン値，血清シスタチン C 値が上昇．

尿検査：通常尿蛋白は軽度あるいは認めない．尿沈渣でも異常は認めない．

超音波：腎サイズは正常から低形成．嚢胞を認めることもある．

腎病理：間質の線維化，尿細管の萎縮，尿細管基底膜の不規則変化，尿細管の拡張

診断

・非特異的な腎機能障害があり、腎生検で尿細管間質優位の障害を認め、ネフロン癆が否定されたもの。多くの症例で患者の親に同じ腎障害が認められる

・遺伝子解析で *MUC1*、*UMOD*、*REN*、*SEC61A1* のいずれかの病的バリアントを認めたもの

診断の際の留意点／鑑別診断

症状が非特異的であることも多く診断が困難なことも多いが，常染色体優性遺伝形式をとるため家族内の腎疾患罹患情報が最も重要な診断の手がかりとなる．

合併症

治療 根本的な治療は存在せず，保存期には尿酸を含めた慢性腎臓病の合併症管理を行う．ADTKD-*REN*ではフルドロコルチゾンによる治療が高カリウム血症と低血圧に有効な可能性が示唆されている(14)．末期腎不全に至った際には腎代替療法を検討する．生体腎移植を考慮する場合は，ドナーの遺伝子検査も検討する(15)．
管理・ケア
食事・栄養
予後 腎機能障害は緩徐に進行する．成人になってから腎代替療法を要することが一般的である．腎移植後には移植腎再発はない．
予後不良症例の対応
介護
最近のトピックス ADTKD が疑われる場合の，ADTKD-*UMOD* と ADTKD-*MUC1* を臨床的に鑑別するためのスコアリングとアルゴリズムが提唱されている(5)．また，同研究では ADTKD-*MUC1* が ADTKD-*UMOD* に比べて末期腎不全に至る時期が早い一方，痛風の発症は ADTKD-*UMOD* が ADTKD-*MUC1* に比べて早いことが示されている． ADTKD-*UMOD* において，遺伝子変異の種類によって末期腎不全に至るリスクを層別化する試みもなされている(16)． ADTKD-*REN* では，変異部位によって臨床像が異なることが明らかになってきている(14)．Preprorenin (renin の前駆体蛋白) の signal peptide，prosegment，mature renin をコードする遺伝子変異と臨床像を検討した研究によると，mature renin 領域の変異は他の二つに比べて症状が軽く，若年成人期の痛風発作を契機に発見されて老年期に慢性腎臓病が進行する．Signal peptide, prosegment 領域の変異では多くが出生時あるいは幼少期から腎機能障害が出現し，しかし若年成人期まで明らかな低下はなく経過する．ただし，どのグループでも末期腎不全に至る年齢の中央値は 60 歳前後であり，腎機能障害が緩徐に進行することには違いない．
患者会

研究班

成人期以降の注意点

成人期，特に壮年期から中年期に末期腎不全に至ることが多い(11)．緩徐に進行するため，時間的余裕を持って腎移植を含めた腎代替療法の選択を行うことが肝要である．また，ADTKD-*UMOD*, ADTKD-*REN*では壮年期に痛風を発症することが多く，注意が必要である．

常染色体優性遺伝形式をとるため，遺伝カウンセリングなども適宜検討する．

参考文献

1. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D, Dahan K, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management--A KDIGO consensus report. Kidney Int. 2015;88(4):676-83.
2. Verhave JC, Bech AP, Wetzels JF, Nijenhuis T. Hepatocyte Nuclear Factor 1beta-Associated Kidney Disease: More than Renal Cysts and Diabetes. J Am Soc Nephrol. 2016;27(2):345-53.
3. Gast C, Marinaki A, Arenas-Hernandez M, Campbell S, Seaby EG, Pengelly RJ, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease-UMOD is the most frequent non polycystic genetic kidney disease. BMC Nephrol. 2018;19(1):301.
4. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milo-Rasouly H, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. N Engl J Med. 2019;380(2):142-51.
5. Olinger E, Hofmann P, Kidd K, Dufour I, Belge H, Schaeffer C, et al. Clinical and genetic spectra of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to mutations in UMOD and MUC1. Kidney Int. 2020;98(3):717-31.
6. Cormican S, Connaughton DM, Kennedy C, Murray S, Zivna M, Kmoch S, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD) in Ireland. Ren Fail. 2019;41(1):832-41.
7. Bleyer AJ, Kidd K, Zivna M, Kmoch S. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease - UMOD. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993.
8. Dvela-Levitt M, Kost-Alimova M, Emani M, Kohnert E, Thompson R, Sidhom EH, et al. Small Molecule Targets TMED9 and Promotes Lysosomal Degradation to Reverse Proteinopathy. Cell. 2019;178(3):521-35 e23.
9. Zivna M, Kidd K, Kmoch S, Bleyer AJ. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease - REN. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993.
10. Bolar NA, Golzio C, Zivna M, Hayot G, Van Hemelrijk C, Schepers D, et al. Heterozygous Loss-of-Function SEC61A1 Mutations Cause Autosomal-Dominant

Tubulo-Interstitial and Glomerulocystic Kidney Disease with Anemia. Am J Hum Genet. 2016;99(1):174-87.
11. Bleyer AJ, Wolf MT, Kidd KO, Zivna M, Kmoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: more than just HNF1beta. Pediatr Nephrol. 2021.
12. Van Nieuwenhove E, Barber JS, Neumann J, Smeets E, Willemsen M, Pasciuto E, et al. Defective Sec61alpha1 underlies a novel cause of autosomal dominant severe congenital neutropenia. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(5):1180-93.
13. Espino-Hernandez M, Palma Milla C, Vara-Martin J, Gonzalez-Granado LI. De novo SEC61A1 mutation in autosomal dominant tubulo-interstitial kidney disease: Phenotype expansion and review of literature. J Paediatr Child Health. 2021;57(8):1305-7.
14. Zivna M, Kidd K, Zaidan M, Vyletal P, Baresova V, Hodanova K, et al. An international cohort study of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to REN mutations identifies distinct clinical subtypes. Kidney Int. 2020;98(6):1589-604.
15. Bleyer AJ, Kidd K, Zivna M, Kmoch S. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24(2):86-93.
16. Kidd K, Vylet'al P, Schaeffer C, Olinger E, Zivna M, Hodanova K, et al. Genetic and Clinical Predictors of Age of ESKD in Individuals With Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease Due to UMOD Mutations. Kidney Int Rep. 2020;5(9):1472-85.

※ 全部で 20 個のセクションが用意されています。背景黄色で記載されているセクションは、【必須】項目のため、できる限り記載をお願いいたします。

※ 各セクションの 1 行目はタイトル行のため変更しないでください。

※ 図や表が必要な場合は、本文中に挿入せずに別途用意してください。

疾患群	慢性腎疾患
大分類（区分）	常染色体優性尿細管間質性腎疾患
細分類（疾病名）	常染色体優性尿細管間質性腎疾患
状態の程度	腎機能低下がみられる場合又は腎移植を行った場合

診断方法	
	・非特異的な腎機能障害があり、腎生検で尿細管間質優位の障害を認め、ネフロン癆が否定されたもの。多くの症例で患者の親に同じ腎障害が認められる ・遺伝子解析で *MUC1*、*UMOD*、*REN*、*SEC61A1* のいずれかの病的バリアントを認めたもの *HNF1B* 変異による腎機能障害については，糖尿病を合併していない場合はその他の腎奇形(https://www.shouman.jp/disease/instructions/02_16_042/)，糖尿病を合併している場合は若年発症成人型糖尿病(https://www.shouman.jp/disease/instructions/07_01_003/) として申請を考慮する.

参考文献	

当該事業における対象基準	
	腎機能低下がみられる場合又は腎移植を行った場合

※　指定難病とは異なり、小慢では診断基準の中に重症度を設けて対象者を制限することはしていません（重症度分類はありません）。

※　小慢における対象範囲は、告示における「状態の程度」で定められています。

表．遺伝子変異と主な症状

遺伝子変異	症状
UMOD	腎機能障害，高尿酸血症
MUC1	腎機能障害
REN	腎機能障害，高カリウム血症，低血圧，貧血，高尿酸血症
SEC61A1	腎機能障害，貧血，好中球減少，高尿酸血症

区分1	区分2	項目名1	項目名2	項目名3	選択肢種類	単位1	単位2	選択肢1	選択肢2	選択肢3	選択肢4
臨床所見（診断時）※診断された当時の所見や診断の根拠となった検査結果を記載					chk						
身体所見			実施日		日付						
身体所見		身長			数値	cm					
身体所見		体重			数値	kg					
身体所見		血圧	収縮期		数値	mmHg					
身体所見		血圧	拡張期		数値	mmHg					
診断		学校検診または3歳児健診の検尿を契機に発見			単一選択			いいえ	はい	不明	
症状	全身	高血圧			単一選択			なし	あり		
症状	全身	浮腫			単一選択			なし	あり		
症状	腎・泌尿器	血尿			単一選択			なし	あり		
症状	腎・泌尿器	蛋白尿			単一選択			なし	あり		
症状	腎・泌尿器	尿糖			単一選択			なし	あり		
症状	腎・泌尿器	腎機能低下			単一選択			なし	あり		
症状	腎・泌尿器	夜尿あるいは昼間尿失禁			単一選択			なし	あり		
症状	その他	症状（その他）			自由記載						
臨床所見（申請時）※直近の状況を記載					chk						
身体所見			実施日		日付						
身体所見		身長			数値	cm					
身体所見		体重			数値	kg					
身体所見		血圧	収縮期		数値	mmHg					
身体所見		血圧	拡張期		数値	mmHg					
診断		学校検診または3歳児健診の検尿を契機に発見			単一選択			いいえ	はい	不明	
症状	全身	高血圧			単一選択			なし	あり		
症状	全身	浮腫			単一選択			なし	あり		
症状	腎・泌尿器	血尿			単一選択			なし	あり		
症状	腎・泌尿器	蛋白尿			単一選択			なし	あり		
症状	腎・泌尿器	尿糖			単一選択			なし	あり		
症状	腎・泌尿器	腎機能低下			単一選択			なし	あり		
症状	腎・泌尿器	夜尿あるいは昼間尿失禁			単一選択			なし	あり		
症状	その他	症状（その他）			自由記載						
検査所見（診断時）※診断された当時の所見や診断の根拠となった検査結果を記載					chk						
尿検査		血尿			単一選択			なし	肉眼的	顕微鏡的血尿	
尿検査		赤血球数			数値	個／視野					
尿検査		白血球尿			単一選択			なし	あり		
尿検査		白血球数			数値	個／視野					
尿検査		尿糖			単一選択			陰性	1+以上		
尿検査		蛋白尿			単一選択			なし	あり		
尿検査		尿中蛋白量			数値	mg/dL					
尿検査		尿蛋白量／尿中クレアチニン比			数値						
尿検査		尿中β2ミクログロブリン			数値	μg/L		未実施			
血液検査		血清総蛋白			数値	g/dL					
血液検査		血清アルブミン			数値	g/dL					
血液検査		BUN			数値	mg/dL					
血液検査		血清クレアチニン			数値	mg/dL					
血液検査		血清シスタチンC			数値	mg/L		未実施			
血液検査		血清尿酸			数値	mg/L					
血液検査		血清Na			数値	mEq/L					
血液検査		血清K			数値	mEq/L					
血液検査		血清Cl			数値	mEq/L					
血液検査		血清Ca			数値	mg/dL					
血液検査		血清P			数値	mg/dL					
血液検査		血清Mg			数値	mg/dL					
画像検査		超音波検査（腎・尿路）			単一選択			未実施	実施		
画像検査		超音波検査（腎・尿路）	実施日		日付						
画像検査		超音波検査（腎・尿路）	右長径		数値	cm					
画像検査		超音波検査（腎・尿路）	左長径		数値	cm		なし	あり		
画像検査		超音波検査（腎・尿路）	所見（その他）		自由記載						
画像検査		画像検査（腎尿路：超音波以外）			単一選択			未実施	実施		
画像検査		画像検査（腎尿路：超音波以	実施日		日付						
画像検査		画像検査（腎尿路：超音波以	所見（その他）		自由記載						
病理検査		腎生検			単一選択			未実施	実施		
病理検査		腎生検	実施日		日付						
病理検査		腎生検	所見		自由記載						
遺伝学的検査		遺伝子検査			単一選択			未実施	実施		
遺伝学的検査		遺伝子検査	実施日		日付						
遺伝学的検査		遺伝子検査	所見		自由記載						
検査所見（その他）		検査所見（その他）			自由記載						
検査所見（申請時）※直近の状況を記載					chk						
尿検査		血尿			単一選択			なし	肉眼的	顕微鏡的血尿	
尿検査		赤血球数			数値	個／視野					
尿検査		白血球尿			単一選択			なし	あり		
尿検査		白血球数			数値	個／視野					
尿検査		尿糖			単一選択			陰性	1+以上		
尿検査		蛋白尿			単一選択			なし	あり		
尿検査		尿中蛋白量			数値	mg/dL					
尿検査		尿蛋白量／尿中クレアチニン比			数値						
尿検査		尿中β2ミクログロブリン			数値	μg/L		未実施			
血液検査		血清総蛋白			数値	g/dL					
血液検査		血清アルブミン			数値	g/dL					
血液検査		BUN			数値	mg/dL					
血液検査		血清クレアチニン			数値	mg/dL					

血液検査		血清シスタチンC			数値	mg/L	未実施		
血液検査		血清尿酸			数値	mg/L			
血液検査		血清Na			数値	mEq/L			
血液検査		血清K			数値	mEq/L			
血液検査		血清Cl			数値	mEq/L			
血液検査		血清Ca			数値	mg/dL			
血液検査		血清P			数値	mg/dL			
血液検査		血清Mg			数値	mg/dL			
画像検査		超音波検査（腎・尿路）			単一選択		未実施	実施	
画像検査		超音波検査（腎・尿路）	実施日		日付				
画像検査		超音波検査（腎・尿路）	右長径		数値	cm			
画像検査		超音波検査（腎・尿路）	左長径		数値	cm	なし	あり	
画像検査		超音波検査（腎・尿路）	所見（その他）		自由記載				
画像検査		画像検査（腎尿路：超音波以外）			単一選択		未実施	実施	
画像検査		画像検査（腎尿路：超音波以	実施日		日付				
画像検査		画像検査（腎尿路：超音波以	所見（その他）		自由記載				
病理検査		腎生検			単一選択		未実施	実施	
病理検査		腎生検	実施日		日付				
病理検査		腎生検	所見		自由記載				
遺伝学的検査		遺伝子検査			単一選択		未実施	実施	
遺伝学的検査		遺伝子検査	実施日		日付				
遺伝学的検査		遺伝子検査	所見		自由記載				
検査所見（その他）		検査所見（その他）			自由記載				
その他の所見（申請時）※直近の状況を記載					chk				
合併症		合併症			単一選択		なし	あり	
合併症		合併症	詳細		自由記載				
家族歴		本疾患あるいは腎機能障害の家族歴			単一選択		なし	あり	不明
家族歴		本疾患あるいは腎機能障害の	詳細		自由記載				
鑑別疾患		ネフロン癆の診断基準			単一選択		満たさ	満たす	
経過（申請時）※直近の状況を記載					chk				
薬物療法		薬物療法			単一選択		なし	あり	
薬物療法		尿酸降下薬			単一選択		なし	あり	
薬物療法		薬物療法（その他）	使用薬剤名		自由記載				
血液浄化		腹膜透析（慢性透析）			単一選択		未実施	実施	
血液浄化		腹膜透析（慢性透析）	透析導入年月	年	数値	年			
血液浄化		腹膜透析（慢性透析）	透析導入年月	月	数値	月			
血液浄化		血液透析（慢性透析）			単一選択		未実施	実施	
血液浄化		血液透析（慢性透析）	透析導入年月	年	数値	年			
血液浄化		血液透析（慢性透析）	透析導入年月	月	数値	月			
移植		腎移植			単一選択		未実施	実施	
移植		腎移植	実施日		日付				
移植		腎移植	先行的腎移植		単一選択		なし	あり	
移植		腎移植	生体腎移植		単一選択		なし	あり	
治療		治療（その他）			自由記載				

Long-term outcomes of chronic kidney disease in children: 10-year follow-up results of a nationwide prospective cohort study in Japan

Running title: Japanese P-CKD cohort: 10-year follow-up results

Kenji Ishikura[1], Naoaki Mikami[2], Ryoko Harada[2], Osamu Uemura[3,4], Yuko Hamasaki[5], Riku Hamada[2], Shuichi Ito[6], Motoshi Hattori[7], Yasuo Ohashi[8], Ryojiro Tanaka[9], Koichi Nakanishi[10], Tetsuji Kaneko[11,12], Kazumoto Iijima[13], Masataka Honda[2], on behalf of the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society for Pediatric Nephrology

[1]Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Japan

[2]Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

[3]Department of Pediatric Nephrology, Aichi Children's Health and Medical Center, Aichi, Japan

[4]Department of Clinical Medicine, Japanese Red Cross Toyota College of Nursing, Aichi, Japan

[5]Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan

[6]Department of Pediatrics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Kanagawa, Japan

[7]Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

[8]Department of Integrated Science and Engineering for Sustainable Society, Faculty of Science and Engineering, Chuo University, Tokyo, Japan

[9]Department of Nephrology, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital, Hyogo, Japan

[10]Department of Child Health and Welfare (Pediatrics), Graduate School of Medicine,

University of the Ryukyus

[11]Division of Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

[12]Teikyo Academic Research Center, Teikyo University, Tokyo, Japan

[13]Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Hyogo, Japan

Corresponding author:

Kenji Ishikura, MD, PhD

Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine

1-15-1 Kitazato, Minami-ku, Sagamihara, Kanagawa 252-0374, Japan

Tel: +81-42-778-8111

Fax: +81-42-778-9371

E-mail: kenzo@ii.e-mansion.com

Word count: 2738/3000

Abstract: 343/350 words

Number of Tables/Figures: 4/1

Key Points

Question: What factors are associated with progression to kidney failure in children with chronic kidney disease (CKD)?

Findings: This nationwide cohort study of 447 children conducted via hospital-based surveys and 10-year follow-up found that CKD stages 3b, 4, or 5 (vs 3a); age after the onset of puberty; heavy proteinuria; and hyperuricemia were factors associated with risk of CKD progression. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) was associated with slower disease progression in stage 3a patients only.

Meaning: This long-term study provides valuable insight on the risks and management of pediatric CKD.

Abstract

Importance: Epidemiological data of pediatric chronic kidney disease (CKD) are lacking, especially in Asian countries. The Pediatric CKD (P-CKD) study, a long-term analysis of pediatric CKD, was initiated in 2010.

Objective: P-CKD aimed to characterize the pediatric CKD population in Japan and clarify the prognosis and the factors associated with progression to kidney failure in children with CKD.

Design: This was a nationwide prospective cohort study conducted via two hospital-based surveys (one reporting the number of patients with confirmed CKD diagnosis and one collecting patient demographic and clinical data), with annual follow-up surveys.

Setting: Japanese university and children's hospitals and general hospitals with >200 beds.

Participants: Data of 479 children were obtained, and 447 met the inclusion criteria: age 3 months-15 years (as of April 2010) with stage 3-5 CKD, without chronic dialysis or kidney transplantation history, and kidney dysfunction for a minimum of 3 consecutive months. At the 10-year follow-up, data were available for 353 (79.0%) patients; 71 (15.9%) were lost to follow-up (transfer to another healthcare facility).

Exposures: CKD stage was determined based on serum creatinine measurements.

Main Outcomes and Measures: Progression of CKD to kidney failure and risk factors for progression of CKD were evaluated.

Results: KM? # of KRT? Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) were more common than non-CAKUT across all CKD stages. Pre-emptive kidney transplantation (PEKT) was the most common initial therapy (#?), followed by peritoneal dialysis (#?). Risk factors associated with disease progression were CKD stages 3b, 4, or 5 (vs 3a); age after the onset of puberty; heavy proteinuria; and hyperuricemia. By CKD stage, kidney survival was similar for CAKUT vs non-CAKUT patients, except for CKD stage 3a,

in which patients with CAKUT had significantly better survival vs non-CAKUT patients. Eighteen (4.0%) patients died during the 10-year follow-up; the most common cause of death was infectious complications or background disease exacerbation.

Conclusions and Relevance: Ten-year follow-up data showed that the most common initial therapy for children with CKD was PEKT, patients with CAKUT had slower progression of CKD than non-CAKUT patients, and there were few deaths owing to severe kidney failure.

Introduction

Pediatric chronic kidney disease (CKD) is a progressive, difficult-to-treat illness. Patients can broadly be divided into two categories: those with congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) and those without (non-CAKUT).[1,2] In contrast with adult CKD patients, in whom CKD is often secondary to diabetes, chronic glomerulonephritis, or hypertension, CAKUT is the most common underlying condition leading to CKD in children.[3] In addition to CAKUT, features of CKD that are specific to pediatric patients include genetic anomalies, growth/developmental disorders, urological problems (complications?), and the prospect of very long-term kidney replacement therapy (KRT).[4-6]

In recent years, the diagnosis of CKD in children is usually based on KDIGO guidelines,[7] which define CKD as having obvious kidney damage (according to imaging, urinalysis, or hematology results) and/or an estimated glomerular filtration rate (eGFR) <60 mL/min/1.73^2 that persists for a minimum of 3 months. However, prior to the development of the KDIGO and other[8] guidelines, there was no universally accepted definition of CKD (the term "CKD" had not been coined as well); thus, countries often used different diagnostic criteria, such as different eGFR thresholds or reliance on serum creatinine levels to make a clinical diagnosis. Further complicating pediatric diagnosis is the difficulty of accurately estimating GFR in children, particularly those under the age of 2 years.[5,9]

Although numerous registries and cohort studies for patients with CKD have been initiated across the globe,[10-15] a lack of consistency for diagnostic methods and inclusion criteria have made global prevalence, morbidity, and mortality of pediatric CKD difficult to estimate.[3] Current research suggests that the prevalence of CKD may be increasing among adults in recent years;[16] however, because the etiology of adult CKD differs from that of children, data obtained from registries including adult patients are unlikely to portray an accurate description of the pediatric CKD population. There is currently a lack of data

specific to pediatric populations, especially in Asian countries, including Japan.

For this reason, the P-CKD study, a hospital-based survey, was conducted in 2010 by the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society for Pediatric Nephrology (JSPN)[17] as a nationwide, cross-sectional analysis of pediatric CKD. Based on the abovementioned cohort, the following prospective cohort study reported follow-up data on disease progression at 1 year.[18] Presently, we report 10-year follow-up results from the original 2010 pediatric CKD cohort. The study objectives were to characterize the pediatric CKD population in Japan and clarify the factors associated with progression to kidney failure in Japanese children.

Materials and Methods

Study design

This paper reports 10-year follow-up results from a nationwide prospective cohort study in Japan that was initiated in 2010. The primary outcome was progression of CKD to kidney failure, and the results for the primary cross-sectional analysis, as well as outcomes after 1 year of follow-up, have been described previously.[17,18]

In brief, in 2010, 2 surveys were sent to 1190 institutions throughout Japan, the first of which asked institutions to report the numbers of patients with a confirmed diagnosis of CKD (3-5) or with abnormal serum creatinine values; the response rate to this initial survey was 77%. The second survey gathered demographic data and clinical characteristics of each patient; data were provided for 479 children, of whom 447 met the study inclusion criteria. At that time, based on the results, estimated prevalence of CKD (stage 3-5) in children was XXX. Patient ethnicity was included among the requested survey items, as this is especially relevant to eGFR calculations@. The inclusion criteria were as follows: children aged 3 months to 15 years (as of 1 April 2010) with stage 3-5 CKD, without a history of chronic dialysis or kidney transplantation, and with kidney dysfunction for a minimum of 3 consecutive months.

A follow-up survey was conducted after 1 year, the results of which have been reported,[18] and annual surveys have been conducted thereafter. The focus of the present report includes the results after 10 years of follow-up (i.e., the 2020 survey results). Because the 10-year data revealed conflicting results in patients with stage 3 CKD compared with the 2010 data, for the present analysis, we divided patients with stage 3 CKD into 2 groups (3a and 3b) to investigate the differences in outcomes. Furthermore, eGFR was also recalculated in the 2010 data, using updated equations specific to the Japanese pediatric population.[19]

CKD stage was determined based on serum creatinine measurements. In a previous

study, reference ranges were developed for Japanese children aged 1 month to 18 years; the intervals were age-matched up to age 11, and ages 12-15 were also matched for sex.[20] Stage 3a CKD was classified as 2 times the median normal creatinine level and 3b CKD was classified as 2.7 times the median normal creatinine level. Stages 4 and 5 were classified as 4 and 8 times the median normal levels, respectively.[17]

Risk factors for the progression of CKD were defined as follows: heavy proteinuria = urine protein:creatinine ratio (u-Pro/Cr)>2.0 unit, and hypertension = systolic blood pressure>95th percentile based on GL?.[21] Cystatin C, blood urea nitrogen (BUN), serum uric acid and use of anti-hyperuricemic drugs and anti-hypertensive drugs were also recorded.

This study involved a nationwide analysis. Additionally, a sample size of 447 patients was considered representative of the patient population given the rarity of the disease. Finally, the follow-up rate after 10 years was >90%. Thus, we consider that these study features were helpful to address potential sources of bias.

Ethics

This study was conducted in accordance with the ethical principles set out in the Declaration of Helsinki, and with the ethical guidelines for epidemiological studies and for medical and health research involving human subjects issued by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. Study approval was obtained from the JSPN ethics board and the central ethics board of the Tokyo Metropolitan Children's Medical Center prior to initiating the survey. For the current analysis, approval was granted by the ethics board of Kitasato University Hospital. Because data were gathered only from anonymized patient medical records, informed consent was not required.

Statistical analysis

The primary outcome measure (progression to kidney failure) was estimated using the Kaplan–Meier method. Risk factors for the progression of CKD were identified using a Cox proportional hazard regression model. Hazard ratios with 95% confidence intervals were calculated for the following variables: CKD stage, age, sex, presence of CAKUT, heavy proteinuria, hypertension, hyperuricemia, and use of anti-hypertensive or anti-hyperuricemic drugs. Missing data were not imputed and it was assumed that losses to follow-up occurred at random. Statistical analyses were conducted with SAS system version 9 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

Results

Patient characteristics

Data for 447 patients were available in the original 2010 cohort, and their characteristics are shown in **Table 1**. Of the 447 patients, 405 (91%) were reported to be of Asian ethnicity; 3 (<1%) were of non-Asian ethnicity, and race/ethnicity was not reported for the remaining 39 patients. In the present analysis, we identified significant differences in outcomes between patients with stage 3a versus stage 3b CKD. Therefore, the original 2010 patient background data, which presented data for stage 3 CKD patients as a single group, are now subdivided. Furthermore, we included additional baseline factors (heavy proteinuria, hypertension, use of anti-hypertensive drugs, rate of CAKUT, and serum uric acid). CAKUT was more common than non-CAKUT across all CKD stages, and the rates were similar among all stages, ranging from 58%-69%. Heavy proteinuria was significantly positively correlated with increasing CKD stage. **Table 1** also shows recalculated eGFR data using the updated Japanese equation.[19] Data were available for 353 patients at the 10-year follow-up point. Of the original 447 children, 71 (15.9%) were lost to follow-up (i.e., transfer to another hospital), 18 (4.0%) died, and 5 (1.1%) discontinued the study.

Outcome measures

Data from the follow-up survey results obtained in 2020 regarding patient outcomes are shown in **Table 2**. The data are organized according to patients' first and second KRTs (or death). For the 157 patients who were alive and had progressed to KRT, the most common initial therapy was pre-emptive kidney transplantation (PEKT) (69/157), and the second-most common initial therapy was peritoneal dialysis (68/157), followed by hemodialysis (20/157). The majority of patients (68/69) who underwent PEKT did not require secondary KRT at the 10-year follow-up point. Details of patients who had died at the 10-year follow-up point are

shown in **eTable 1** in the supplement. The cause of death of most patients was an infectious complication or an exacerbation of the background disease.

Table 3 shows the results of the Cox regression analysis investigating risk factors for progression to kidney failure. Risk factors associated with progression to kidney failure included stages 3b, 4, or 5 CKD (vs 3a); age after the onset of puberty; heavy proteinuria; and hyperuricemia. In contrast to the 1-year follow-up results, age <2 years was not associated with an increased risk of disease progression. We also investigated risk factors for progression to kidney failure separately in patients with stage 3 CKD (**eTable 2** in the supplement). Factors associated with disease progression in this subgroup included CKD stage 3b (vs 3a), age after the onset of puberty, CAKUT, heavy proteinuria, hypertension, and hyperuricemia.

Time to kidney failure according to CKD stage and presence/absence of CAKUT is shown in **Figure 1**. After 10 years of follow-up, 215 (48.1%) patients progressed to kidney failure; of these patients, 131 (60.9%) had CAKUT, and 84 (39.1%) did not. The kidney survival rates according to CKD stage at the 10-year timepoint were as follows: stage 3a, 75.3%; stage 3b, 44.4%; stage 4, 8.9%; and stage 5, 0%.

Kidney survival for CKD stages was similar between CAKUT and non-CAKUT patients, except for stage 3a, where patients with CAKUT had significantly better survival. **Table 4** shows the distribution of patients by CKD stages throughout the 10-year follow-up. Approximately 31% of patients (51/166) with stage 3a CKD in 2010 remained at stage 3a, while roughly 14% (23/166) had progressed to stage 3b, 7% (12/166) to stage 4, 2% (3/166) to stage 5 without KRT, and 19% (32/166) to stage 5 with kidney failure and KRT; 26% of patients (43/166) were lost to follow-up and 1% (2/166) died. Most patients with stage 5 CKD in 2010 had progressed to kidney failure with KRT at the 10-year follow-up; 1/25 patients (4%) in this group remained at stage 5 without KRT and 3/25 patients (12%) died.

Discussion

This long-term, prospective observational study reports 10-year follow-up data obtained from pediatric CKD patients in the P-CKD study initiated in Japan in 2010. The objectives were to characterize the pediatric CKD population in Japan and clarify the factors associated with progression to kidney failure. Our results indicate that stage 3b, 4 or 5 CKD; age after the onset of puberty; heavy proteinuria; and hyperuricemia are all factors associated with disease progression. Of the initial 447 patients, 215 (48.1%) had progressed to kidney failure by the 10-year follow-up timepoint. We found that the most common initial KRT was PEKT, and very few patients had died from kidney failure by the end of the follow-up.

Advanced CKD may have common pathophysiology regardless of etiology. In the present study, CAKUT was associated with slower disease progression, but only in stage 3a patients. Other studies have suggested better outcomes in transplant recipients with CAKUT compared with non-CAKUT patients.[2,22] Our results suggest that for patients with more advanced disease, a common pathophysiology, such as increased strain on residual nephrons, may lead to disease progression.

Treatment approaches have changed in recent years with respect to dialysis versus PEKT, as long-term studies have found poorer outcomes for children treated with dialysis versus transplantation.[23,24] A US study that analyzed data for a large pediatric kidney failure cohort found that patients who received dialysis prior to kidney transplantation had a significantly higher risk of graft failure and death than patients receiving PEKT.[25] However, not all studies have demonstrated a survival benefit for PEKT versus dialysis.[26] It is important to note that such retrospective observational studies are prone to selection bias, and the criteria for judging whether a child is a suitable candidate for PEKT are not universal. Nevertheless, improvements in pre-transplant preparation, advancements in the understanding of the immune system with respect to donor selection and graft survival, and improvements

in surgical techniques, post-operative care, and prophylaxis have all contributed to reduced morbidity for PEKT recipients in recent years.[27]

We can say that in the present study, only a few children with severe CKD died, the majority of whom died of reasons other than CKD. Infection and exacerbation of the background disease were the primary causes of death. Thus, the data from the present study support the conclusion that early access to kidney transplantation should be promoted where possible.

Our study confirmed a shift in treatment patterns for pediatric CKD in Japan as the 2010 data[18] reported that most patients initiated KRT with peritoneal dialysis, whereas after 10-years of follow-up, the most common initial KRT was PEKT. Importantly, 96% of patients who underwent PEKT did not require secondary KRT at the 10-year follow-up timepoint, supporting our assertion that PEKT should be recommended as a viable therapeutic option for pediatric CKD patients.

In the present study, age <2 years was not independently associated with risk for progression, which contradicts the results from the 2010 study.[18] In the 1-year follow-up study, many patients <2 years of age at diagnosis had very distinct features and had progressed to kidney failure. However, when risk was re-assessed at the 10-year time point, the association was lost. Heavyproteinuria, hypertension, uricemia,

Regarding differences in eGFR decreases between CAKUT/non-CAKUT patients, it is important to note that children with CAKUT have a low nephron number at birth.[28] Residual nephrons may be normal, but the excessive load may damage residual nephrons. Therefore, at an early stage (3a), disease progression is slow in those with CAKUT. In contrast, in children with other diseases, nephrons are destroyed via several mechanisms, including immune attacks. Thus, disease progression may occur at a faster rate compared with patients with CAKUT. However, the excessive load increases in both CAKUT and non-

CAKUT children at later disease stages because of the reduced number of nephrons. This is a common pathway of disease progression in advanced stages of CKD, and thus, both CAKUT and non-CAKUT patients may present similar disease courses.

The strengths of this study are as follows: given the rare nature of this disease and owing to the extensive number of participating institutions (covering approximately 80% of facilities that care for children with CKD at the time of the establishment of the cohort), this nationwide study cohort can be considered highly representative of the stage 3-5 pediatric CKD population in Japan. Although our study used a hospital-based survey, given the universal health care system in Japan and the 80% coverage mentioned above, our data are likely similar to those that would be gained from population-based surveys, and does not suffer from the bias of other studies that may only include data from a select number of large hospitals (centers). Additionally, despite the length of the follow-up period, we achieved a high follow-up rate after 10 years. Finally, the long-term follow-up period of 10 years allowed for a more detailed analysis of outcomes and thus a clearer picture of the characteristics of the study population, treatment modalities, and risks associated with disease progression.

As with all observational studies, several limitations warrant mention. (1) CKD stage was classified using serum creatinine levels compared with reference values for Japanese children, which may not be applicable for other ethnic groups. (2) Forty-two patients were either non-Asian or of unknown ethnicity. As eGFR equations are race-specific, this could have affected the results. Nevertheless, Japan is exceptionally ethnically homogenous, so the effect would likely be negligible. (3) The pubertal stage of children was not assessed, and patients were instead stratified by age based on the mean age of Japanese children at the start of puberty. (4) The study's observational nature precludes firm conclusions on the efficacy of various KRTs and can only identify associations of risk factors for progression rather than

causality. (5) Not all facilities included in this survey routinely collected quantitative data for all laboratory tests of interest; however, this is to be expected given the observational design of our study. (6) The overall results may not be generalizable to other ethnic populations.

In conclusion, this long-term, prospective cohort study revealed prognosis and factors associated with disease progression in pediatric patients with CKD, and provides valuable insight on the risks and management of pediatric CKD. The results of our study may serve to inform clinical decision-making for pediatricians and nephrologists worldwide.

Acknowledgment

Author Contributions:

All authors contributed to the conception and design of the study, or analysis and interpretation of data (or both); drafting the article or revising it; providing intellectual content of critical importance to the work described; and gave final approval of the version to be published and agreed with submission to *JAMA Pediatrics*.

K. Ishikura was the Principal Investigator, oversaw the research and prepared the manuscript, had full access to all the data in the study, and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis; O. Uemura, M. Honda, and K. Iijima fostered the relationship between the Pediatric CKD Study Group and the Japanese Society of Pediatric Nephrology; T. Kaneko and Y. Ohashi performed data management and statistical analysis; S. Ito and K. Nakanishi planned the survey and designed the follow-up protocol; R. Tanaka and M. Hattori collected the data and promoted the survey; and N. Mikami, R. Harada, and Y. Hamasaki developed the questionnaires.

Conflict of Interest Disclosures:

K. Ishikura has received grants and lecture fees from Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. and Kyowa Kirin Co., Ltd.

Y. Hamasaki has received lecture fees from Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

R. Hamada has received grants from Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. and Kyowa Kirin Co., Ltd.

K. Nakanishi has received grants from Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. and lecture fees from Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. and Kyowa Kirin Co., Ltd.

K. Iijima has received lecture fees from Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. and Kyowa Kirin Co. Ltd, and consulting fees from Kyowa Kirin Co. Ltd.

Funding/Support:

This work was funded by childhood-onset, rare, and intractable kidney diseases in Japan, research on rare and intractable diseases, Health, Labour and Welfare Sciences Research Grants (20FC1028).

Role of the Funder/Sponsor:

As governmental grants funded this study, the funding agency did not play any roles in study design or conduct; collection, management, analysis, or interpretation of data; preparation, review, or approval of the manuscript; or decision to submit the manuscript for publication.

Data Sharing Statement:

Data are available from the corresponding author upon reasonable request.

References

1. González Celedón C, Bitsori M, Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(7):1014-1020.
2. Monteverde ML, Paz M, Ibáñez JP, et al. Kidney transplantation in children with CAKUT and non-CAKUT causes of chronic kidney disease: Do they have the same outcomes? *Pediatr Transplant.* 2020;24(8):e13763.
3. Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies.

Pediatr Nephrol. 2021 June 6 [Online ahead of print] doi:10.1007/s00467-021-05145-1

4. Chevalier RL. Congenital urinary tract obstruction: the long view. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22(4):312-319.
5. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(3):363-373.
6. Penna FJ, Elder JS. CKD and bladder problems in children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(5):362-369.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
8. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
9. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(12):1999-2009.
10. Hattori S, Yosioka K, Honda M, Ito H. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(6):456-461.
11. Hooman N, Esfahani ST, Mohkam M, et al. The outcome of Iranian children on

continuous ambulatory peritoneal dialysis: the first report of Iranian National Registry. *Arch Iran Med.* 2009;12(1):24-28.

12. Peco-Antic A, Bogdanovic R, Paripovic D, et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children in Serbia. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5):1978-1984.

13. Vigneau C, Kolko A, Stengel B, et al. Ten-years trends in renal replacement therapy for end-stage renal disease in mainland France: Lessons from the French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry. *Nephrol Ther.* 2017;13(4):228-235.

14. EURODOPPS - ERA Registry. https://www.era-online.org/en/registry/projects-and-collaborations/eurodopps/ Accessed September 30, 2021.

15. Australia & New Zealand Dialysis Transplant Registry. ANZDATA 43rd Annual Report 2020 (Data to 2019). Updated 17 May 2021. Accessed September 30, 2021.

16. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765.

17. Ishikura K, Uemura O, Ito S, et al. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: Results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(9):2345-2355.

18. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, et al. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: Results of a nationwide prospective

cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(4):878-884.

19. Uemura O, Nagai T, Ishikura K, et al. Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(4):626-633.

20. Uemura O, Honda M, Matsuyama T, et al. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol.* 2011;15(5):694-699.

21. [Special issue: Evidence-based practice guideline for the treatment of CKD]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 2013;55(5):585-860.

22. Okuda Y, Soohoo M, Ishikura K, et al. Primary causes of kidney disease and mortality in dialysis-dependent children. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(5):851-860.

23. El Shafei AM, Soliman Hegazy I, Fadel FI, Nagy EM. Assessment of quality of life among children with end-stage renal disease: A cross-sectional Study. *J Environ Public Health.* 2018;2018:8565498.

24. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 2004;350(26):2654-2662.

25. Amaral S, Sayed BA, Kutner N, Patzer RE. Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2016;90(5):1100-1108.

26. Samuel SM, Tonelli MA, Foster BJ, et al. Survival in pediatric dialysis and transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(5):1094-1099.

27. Verghese PS. Pediatric kidney transplantation: A historical review. *Pediatr Res.* 2017;81(1-2):259-264.

28. Murugapoopathy V, Gupta IR. A primer on congential anomalies of the kidneys and urinary tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(5):723-731.

29. Matuso N. Skeletal and sexual maturation in Japanese children. *Clin Pediatr Endocrinol.* 1993;2(Suppl 1):1-4.

Tables

Table 1. Patient characteristics according to CKD stage (2010 data)[a]

	CKD stage				
	3a (n=166)	3b (n=149)	4 (n=107)	5 (n=25)	p-value
Female	61 (36.7)	62 (41.6)	40 (37.4)	12 (48.0)	0.63
Age in 2010, y	8.52 ± 4.63	8.69 ± 4.53	8.41 ± 4.25	9.91 ± 4.47	0.50
Height in 2010, cm	121.72 ± 28.48	119.81 ± 27.91	117.36 ± 26.94	118.06 ± 28.92	0.67
Height standard deviation score in 2010	−1.13 ± 1.56	−1.48 ± 1.42	−1.83 ± 2.04	−2.88 ± 3.16	<0.001
Birth weight, g	2743.03 ± 640.88	2731.62 ± 661.06	2632.09 ± 818.79	2359.60 ± 801.67	0.10
CAKUT	97 (58.4)	92 (61.7)	74 (69.2)	15 (60.0)	0.35
Serum creatinine, mg/dL	0.93 ± 0.32	1.35 ± 0.46	2.25 ± 0.81	5.34 ± 1.99	<0.001
eGFR, mL/min/1.73 m^2	49.6 ± 7.03	34.6 ± 4.93	21.6 ± 4.42	11.8 ± 3.33	<0.001
Cystatin C, mg/L	1.64 ± 0.38	2.16 ± 0.57	3.09 ± 0.98	4.14 ± 0.90	<0.001
Blood urea nitrogen, mg/dL	24.76 ± 7.93	32.37 ± 10.03	48.42 ± 18.06	74.93 ± 31.55	<0.001
Heavy proteinuria[b]	n=99	n=104	n=68	n=13	
	13 (13.1)	19 (18.3)	16 (23.5)	6 (46.2)	0.02
Serum uric acid, mg/dL	6.54 ± 1.80	6.96 ± 1.77	6.93 ± 1.67	7.98 ± 2.82	0.01
Use of anti-hyperuricemic drug[b]	n=143	n=132	n=94	n=19	
	37 (25.9)	32 (24.2)	29 (30.1)	6 (31.6)	0.68
Hypertension[b]	n=142	n=135	n=91	n=20	

	25 (17.6)	28 (20.7)	21 (23.1)	7 (35.0)	0.31
Use of anti-hypertensive drug[b]	n=146	n=133	n=94	n=20	
	23 (15.8)	27 (20.3)	29 (30.9)	3 (15.0)	0.04

Data are mean ± standard deviation or n (%).

CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract.

[a]Reproduced with modifications from *Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, et al. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: results of a nationwide prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(4):878-84.*

[b]At the time the study was initiated, not all hospitals collected certain data; some facilities only collected qualitative data for items such as proteinuria. Therefore, we are unable to report quantitative data for the full cohort; n values are specified where they differ from the respective group totals.

Table 2. Patient outcomes: kidney replacement therapy

First KRT	Second KRT[a]	Overall	CAKUT	Non-CAKUT
Hemodialysis (n=20)	Peritoneal dialysis	1	0	1
	Transplant	8	7	1
	Hemodialysis (continued)	11	4	7
Peritoneal dialysis (n=68)	Hemodialysis	3	1	2
	Transplant	21	10	11
	Peritoneal dialysis (continued)	44	21	23
Transplant (n=69)	Hemodialysis	1	0	1
	Peritoneal dialysis	0	0	0
	Functioning graft (no additional therapy)	68	46	22

[a]Second KRT refers to the KRT reported in the survey data gathered in 2020, and patients may have received subsequent KRTs since then.

CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract; KRT, kidney replacement therapy

Table 3. Risk factors for progression to kidney failure (Cox regression analysis)

Variable[a]	Hazard ratio (95% confidence interval)	p-value
CKD stage 3b (ref. 3a)	2.839 (1.639-4.919)	0.0002
CKD stage 4 (ref. 3a)	6.543 (4.470-9.576)	<0.001
CKD stage 5 (ref. 3a)	9.460 (4.294-20.841)	<0.001
Sex (female)	1.214 (0.829-1.776)	0.3196
Age <2 years (versus 2 years to the start of puberty)[b]	0.973 (0.475-1.992)	0.9408
After puberty (versus 2 years to the start of puberty)[b]	1.518 (1.011-2.279)	0.0443
CAKUT	0.746 (0.499-1.117)	0.1546
Recognizable syndrome	1.274 (0.720-2.256)	0.4051
Heavy proteinuria	3.163 (2.014-4.970)	<0.001
Hypertension	1.247 (0.827-1.881)	0.2912
Use of anti-hypertensive drug	1.172 (0.757-1.812)	0.4769
Hyperuricemia in 2010	1.229 (1.126-1.341)	<0.001
Use of anti-hyperuricemic drug in 2010	1.461 (0.957-2.230)	0.0789

CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract; CKD, chronic kidney disease

[a]Variables are according to patients' status in 2010.

[b]Age at the start of puberty was defined as 10.8 years for boys and 10.0 years for girls.[29]

Table 4. Distribution of patients by CKD stage throughout the 10-year follow-up

	All patients				CAKUT				Non-CAKUT			
CKD stage	2010	2013	2015	2020	2010	2013	2015	2020	2010	2013	2015	2020
CKD stage 3a in 2010 (n=166)												
3a= or >	166	129	96	51	97	79	61	31	69	50	35	20
3b	-	21	31	23	-	13	19	14	-	8	12	9
4	-	2	8	12	-	1	5	7	-	1	3	5
5, no KRT	-	0	2	3	-	0	1	2	-	0	1	1
5, with KRT	-	6	12	32	-	1	2	13	-	5	10	19
Death	-	1	1	2	-	0	0	1	-	1	1	1
Lost to follow-up (including transfer to another hospital	-	7	16	43	-	3	9	29	-	4	7	14
CKD stage 3b in 2010 n=149												
3b	149	84	72	29	92	57	47	15	57	27	25	14
4	-	27	22	22	-	17	14	14	-	10	8	8
5, no KRT	-	13	9	12	-	8	6	7	-	5	3	5
5, with KRT	-	20	34	65	-	8	17	41	-	12	17	24
Death	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	1
Lost to follow-up (including transfer to another hospital)	-	5	12	21	-	2	8	15	-	3	4	5

CKD stage 4 in 2010												
n=107												
4	107	43	32	11	74	29	22	7	33	14	10	4
5, no KRT	-	15	11	12	-	11	9	7	-	4	2	5
5, with KRT	-	44	58	77	-	31	39	55	-	13	19	22
Death	-	3	3	4	-	1	1	2	-	2	2	2
Lost to follow-up (including transfer to another hospital)	-	2	3	3	-	2	3	3	-	0	0	0
CKD stage 5 in 2010												
n=25												
5, no KRT	25	9	5	1	15	5	3	1	10	4	2	0
5, with KRT	-	14	18	21	-	9	11	12	-	5	7	9
Death		2	2	3		1	1	2		1	1	1
Lost to follow-up (including transfer to another hospital)	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0

CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract; CKD, chronic kidney disease; KRT, kidney replacement therapy.

Figure Legend

Fig. 1. Kaplan–Meier curves of kidney survival in (A) stage 3-5 CKD patients overall, (B) stage 3-5 CKD patients with CAKUT, (C) stage 3-5 CKD patients without CAKUT, (D) stage 3a and 3b CKD patients with CAKUT, and (E) stage 3a and 3b CKD patients without CAKUT.

CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract; CKD, chronic kidney disease.

先天性ネフローゼ症候群、の医療水準の向上，診断基準，
診療ガイドの整備と普及，小児慢性腎臓病・小児腎領域の
難病の全国調査体制の構築に関する研究　資料1

フィンランド型
先天性ネフローゼ症候群
診療の手引き

難治性疾患政策研究事業
「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」
（厚生労働科学研究費補助金）作成

「フィンランド型先天性ネフローゼ症候群 診療の手引き」の発刊に寄せて

このたび「フィンランド型先天性ネフローゼ症候群診療の手引き」が発刊されました。本手引きは、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」研究班（研究代表者：石倉健司先生）の先天性ネフローゼ症候群（CNS）グループ（研究分担者：濱崎祐子先生）によって作成されました。難治性疾患政策研究事業は、「根本的な治療法が確立しておらず、かつ、後遺症を残すおそれが少なくない難治性疾患について、その病態解明、予防、診断、医療の均てん化その他当該疾患対策の向上に資することを目的とする研究事業」とされており、この手引きがその目的に添い、有用な資材となることが予想されます。

厚生労働省等の研究班と関連領域学会は密に連携して活動することが求められており、本手引き作成におきましては日本小児腎臓病学会と共同して作業が進められました。具体的には、本学会の「小児 CKD 対策委員会」（委員長：後藤芳充先生）の皆様に尽力いただきました。また、「学術委員会」（委員長：金子一成先生）の皆様には、査読を賜りました。

生後 3 か月以内に発症するネフローゼ症候群を先天性ネフローゼ症候群と言い、フィンランド型はその代表的疾患です。先天性ネフローゼ症候群は稀少疾患であり、専門的に管理する施設は小児病院や大学病院が中心ですが、各施設での経験数は多くはありません。また、希少疾患であるためエビデンスレベルが高い臨床試験は存在せず、臨床現場で行われる診断・治療は経験的なものと言わざるをえません。しかしながら、診療に際して多くの課題が存在するため、総説、ケースシリーズ、症例報告などを網羅的に検索し、本邦の実情に併せた管理を取り上げ、実臨床に則して初期管理から腎移植に至るまでの一連の流れを提示し、体系的にまとめられたことは大変有意義なことだと思われます。

最後に、本手引きの作成に携わられた全ての皆様に改めて感謝申し上げます。本手引きが診療に携わる皆様のお役に立つことを期待しております。

日本小児腎臓病学会理事長
中 西 浩 一

目次

委員一覧	06
第 1 章　疾患概要	09
第 2 章　管理	11
参考文献	20

はじめに

生後 3 か月以内に発症するネフローゼ症候群を先天性ネフローゼ症候群と言い、フィンランド型はその代表的疾患となっています。フィンランドでは新生児およそ 8,000 人に 1 人の頻度で発症すると示されており、出生後間もなくから高度のネフローゼ症候群がみられ、敗血症や血栓症など生命を脅かす重篤な合併症があるため、かつては管理困難で予後不良な疾患でした。

1990 年以降に診断と管理指針がフィンランドから提示され、それをもとに各国の状況に見合った管理がなされるようになり治療成績が大きく改善しています。最終的な治療法は腎移植になりますが、出生後の診断から始まり、ネフローゼ期、腎不全期（保存期・透析期）、腎移植期それぞれに必要不可欠な管理があります。

今回、海外からの報告に加え、今までの厚労科研研究結果によって得られた本邦における診断、管理の状況を踏まえた上で、「フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の診療の手引き」を作成することになりました。希少で重篤な疾患であることから、ランダム化比較試験などはなされていないため、ケースシリーズや症例報告などを参考にして手引きの作成を行いました。今後も定期的に見直しを行い、改訂をしていく予定ですが、この手引きがフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の管理にあたっている医師の助けになれば幸いです。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」研究班
先天性ネフローゼ症候群（CNS）グループ

研究分担者
濱 崎 祐 子

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群診療の手引き

委員一覧

［作成］

難治性疾患政策研究事業
「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」
（厚生労働科学研究費補助金）

研究代表者　石倉 健司　　北里大学医学部小児科学
研究分担者　濱崎 祐子　　東邦大学医学部腎臓学講座

先天性ネフローゼ症候群グループ

濱崎 祐子	東邦大学医学部腎臓学講座
綾　邦彦	倉敷中央病院小児科
濱田　陸	東京都立小児総合医療センター腎臓・リウマチ膠原病科
村松 真樹	東邦大学医学部腎臓学講座
松本 真輔	医療法人社団優凪会　まつもとこどもクリニック
釜江 智佳子	自衛隊中央病院小児科

［編集協力］

日本小児腎臓病学会　小児 CKD 対策委員会

［査読］

日本小児腎臓病学会　学術委員会

本手引きの目的

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群（congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: CNF）の生命予後は、近年大きく改善していますが、症例数から考えると、各施設での経験数は多くないと思われます。そのため、初期管理から腎移植に至るまでの一連の流れを提示し、CNF 児診療の一助として活用していただくことが目的となっています。あくまで CNF 児の管理について取り上げていますが、フィンランド型以外の先天性ネフローゼ症候群児の管理と重複するところもありますので、参考にしていただけるものと考えています。

本手引きの使用対象者は、CNF が小児腎臓疾患の中でも特殊性が高いことを踏まえて、小児腎疾患を専門に診療している医師を想定しています。また、本手引きの主な内容は実臨床に特化したものとなっております。

本手引きの作成手順

CNF は希少疾患であるため、ランダム化比較試験は存在せず、エビデンスレベルが高い論文も少ないのが現状です。手引きの作成に当たっては、総説、ケースシリーズ、症例報告などを網羅的に検索しました。更に、国内における診療状況を鑑み、本邦の実情に併せた管理を取り上げました。

管理の章では、まずステートメントを記載し、その後に解説を加えています。

本手引きの使い方

臨床現場で行われる診断・治療は、いまだ経験的なものが多くエビデンスは十分集積されていません。この手引きは、医療者や患者の意志決定に寄与する判断材料の一つに過ぎませんので、使用者自身が批判的に吟味した上で、患者の現状と医療環境などを考慮し、医療者の経験も踏まえて適用するかどうか決定してください。

適応外薬の使用について

適応外薬を使用する際は、薬剤の特性、副作用を十分理解している必要があります。また、副作用などが生じた場合には、医薬品副作用被害救済制度の補償対象にならない場合があることに留意する必要があります。このことは、保護者や患者にも周知しておく必要があります。

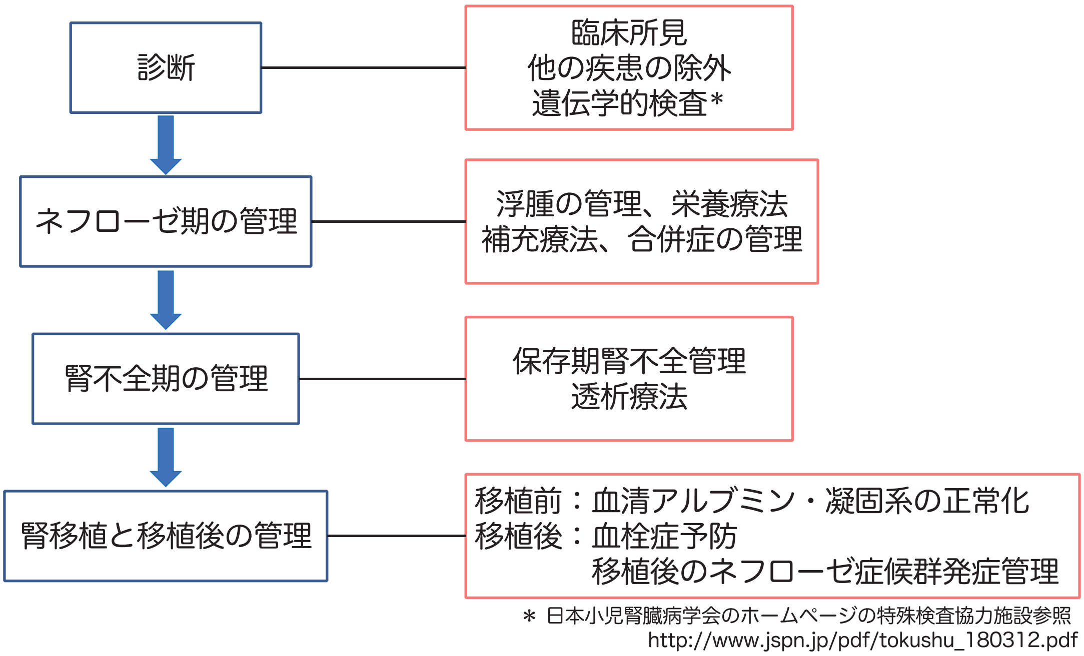


図 1　診断・管理のフローチャート

第1章　疾患概要

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群（congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: CNF）を含む生後1年以内に発症するネフローゼ症候群（生後3か月以内を先天性ネフローゼ症候群 [congenital nephrotic syndrome: CNS]、以後を乳児ネフローゼ症候群と呼ぶ）には様々な原因が知られている（表1参照）[1, 2]。

CNFに関しては、臨床症状と検査所見で暫定的に診断し、可能な範囲で腎組織や遺伝学的情報を加えて総合的に診断する[2]。

以下のような臨床・検査所見が診断のための補助となる。

- 母体の血清・羊水中のαフェトプロテイン濃度の高値[(注)]
- 胎盤重量が出生体重の25 % 以上
- 血清アルブミン濃度1.0 g/dL未満
- 尿蛋白2,000 mg/dL以上（経静脈的なアルブミン製剤の補充により血清アルブミン濃度1.5 g/dL以上に補正した場合）
- 先天性ネフローゼ症候群を呈する他疾患を除外（表1参照）
- 生後6か月まで腎機能正常（血清Cr 0.2-0.3 mg/dL）
- 家族歴あり（近親婚の有無、同胞の情報は有用）
- *NPHS1* 遺伝子の異常
- 腎組織上のNPHS1蛋白の免疫染色異常

（注）フィンランドの報告では、妊娠15-18週の羊水αフェトプロテイン濃度で、健常者の2.5倍以上をcut-off値としてスクリーニングし、CNF児妊娠母体全例で5.0倍以上であったが[3]、遺伝子変異の種類が異なる本邦でのカットオフ値は明らかではない。

表１　先天性・乳児ネフローゼ症候群を呈する主な原因（文献 1、文献 2 より一部改変）

	代表的な原因遺伝子（OMIM）
原発性	
フィンランド型先天性ネフローゼ	*NPHS1*（602716）
腎外症状のないネフローゼ	
びまん性メサンギウム硬化	*WT1*（607102）、*PLCE1*（608414）
巣状分節性糸球体硬化	*NPHS2*（604766）、*PLCE1*
微小変化	
Denys-Drash 症候群	*WT1*
Pierson 症候群	*LAMB2*（150325）
nail-patella 症候群	*LMX1B*（602575）
Herlitz 致死型表皮水泡症	*LAMB3*（150310）
Galloway-Mowat 症候群	*OSGEP*（610107）、*LAGE3*（300060）
コエンザイム Q10 欠損症	*COQ2*（609825）、*COQ6*（614647）
その他	
二次性	
感染症（梅毒　トキソプラズマ　マラリア サイトメガロウイルス　風疹 B 型肝炎　HIV）	
全身性エリテマトーデス	
抗中性エンドペプチダーゼ抗体の 母体からの移行	

先天性・乳児ネフローゼ症候群を呈する主な原因を示す。
本手引きでは、我が国における CNF 診断の概念を整理することを主目的としたため、遺伝子の列記を避けて表記した。

第2章　管理

ステートメント

1. 浮腫の管理

① 生命を脅かす二次的な合併症の原因となる低アルブミン血症や浮腫に対して、経静脈的なアルブミン製剤の補充を行う（補充例は以下の通り）。またアルブミン製剤の投与時には適宜フロセミド 0.5-1.0 mg/kg を経静脈もしくは内服で併用する。

例　アルブミン製剤　1-2 g/kg/2 時間　1日1-3回
　　アルブミン製剤　2-4 g/kg/6-8 時間　1日1回
　　アルブミン製剤　2-4 g/kg/24 時間持続補充

② アンジオテンシン変換酵素阻害薬（カプトプリル 1-5 mg/kg/day［開始量 0.5-1.0 mg/kg/day］）で尿蛋白を減少させることに加え、medical nephrectomy（薬物療法による機能的腎摘）の目的としても使用される。

③ 薬物療法で管理に難渋する場合は腎臓を摘出する。本邦の症例では片腎摘出で浮腫の管理が可能なことが多い。その後、上記②の薬物療法を追加しても管理に難渋する場合は、対側腎を摘出し腹膜透析を導入する。

④ 免疫抑制療法は根拠に乏しく、避けるべきである。

2. 栄養療法

高カロリー（100-130 kcal/kg/day）を目標に栄養管理をする。

3. 補充療法

ビタミンD（アルファカルシドール 0.1-0.3μg/day など）、総合ビタミン製剤、マグネシウム（50 mg/day）、カルシウム（500-1,000 mg/day）、カリウムなどのミネラルを補充する。甲状腺ホルモンは生下時から TSH の値によらず補充を開始（開始量：5μg/kg/day 程度）し、その後は TSH 5μIU/mL 以下を目標に投与する。

4. 合併症の管理

① 血栓症予防のため抗血小板薬（アスピリン 3-5 mg/kg やジピリダモール 5-6 mg/kg）と抗凝固薬（ワルファリンカリウム：目標 INR 2）を投与する。

② 予防的な抗菌薬やガンマグロブリンの投与は推奨しない。敗血症を疑った場合は、早期に血液培養検体を採取し広域抗菌薬を投与するとともに、必要に応じてガンマグロブリンを投与する。

③ ワクチン接種は積極的に行うが、腎移植に備えた抗体獲得のための反復投与は高度な蛋白尿や浮腫が軽減してからが望ましい。

5. 透析療法

CNF の患児は体格の小さい乳幼児期に透析導入になることが多く、血液透析の場合は連日に近い頻度の透析が避けられない。在宅治療を目指すためには、腹膜透析が望ましい。

6. 腎移植

腎移植に見合った体格に至った時点で腎移植を考慮する。高度蛋白尿に伴う低蛋白・低ガンマグロブリン血症状態や過凝固状態から脱した状態で腎移植を行うことが望ましい。低蛋白血症の是正を計画的に行う必要があるため、低アルブミン血症状態のままで献腎移植を選択することは難しい。

解説

CNF は、小児特発性ネフローゼ症候群とは異なり根本的な疾患治癒のための治療法が存在しない疾患である。治療は腎機能を低下させ、腎移植を目指すことである。そのため、その治療は、ネフローゼ期、腎不全期、腎移植後の 3 段階に分けて考える（図 1）。ネフローゼ期では、高度蛋白尿に伴う浮腫ならびに喪失物質の補充が管理の中心となり、感染症や血栓症などの合併症の予防を行いながら、適切な栄養管理を行い、患児の成長発達を促す。腎不全期には多くの患児は腹膜透析（peritoneal dialysis: PD）をうけ、最終的な目標である腎移植が可能となる体格を目指していく[4-7]。本疾患は非常にまれでかつ特殊な管理を要するため、早期に小児の腎不全診療を行える施設との連携をはかるよう検討する。

1. 浮腫の管理

アルブミン製剤の補充と利尿薬

CNF における高度蛋白尿（1,000-10,000 mg/dL）の場合は、生命を脅かす浮腫や栄養失調、感染症、成長障害など二次的な合併症が必発である。これらの管理のためには、経静脈的なアルブミン製剤の補充が必須となる。

高度蛋白尿の場合、アルブミン補充を行っても血清アルブミン値の上昇は一時的であるため、目標の血清アルブミン値は定めない。アルブミン製剤の漫然とした補充は避けるべきであり、その適応は、著明な胸水や腹水、重度の消化器症状、浮腫による重度の活動性低下、感染症合併時、外科的治療施行時などである。

CNF の児に対するアルブミン製剤は、欧米の成書では [8)]、アルブミン 3-4 g/kg/day を 1-3 回に分けて補充し徐々に夜間 1 回の長時間（6-8 時間）に移行する方法が記載されている。夜間の安定したアルブミン補充には末梢挿入型中心静脈カテーテルを含めた中心静脈カテーテル留置が必要となり、その留置の有無や患児の状態に応じて複数の方法が選択肢となり、以下に例を示す。

①	アルブミン製剤	1-2 g/kg/2 時間　1 日 1-3 回
②	アルブミン製剤	2-4 g/kg/6-8 時間　1 日 1 回
③	アルブミン製剤	2-4 g/kg/24 時間持続補充

周術期には③の 24 時間持続補充を考慮する。またアルブミン製剤の補充時には適宜フロセミド 0.5-1.0 mg/kg を経静脈もしくは内服で併用する。

補充のために中心静脈カテーテル留置を行う場合には、内頚静脈を第一選択とする。腎移植のために大腿静脈を温存し、将来の内シャント作製のために鎖骨下静脈への留置も避けることが望ましい。末梢挿入型中心静脈カテーテルも使用されるが、同様に末梢静脈および鎖骨下静脈閉塞に伴う将来的な内シャント作成への影響も考慮する必要がある。

中心静脈カテーテル留置に伴い血栓症（肺塞栓症など）や菌血症を来した報告もあり [9)]、メリット・デメリットのバランスを患児毎に考慮し留置の適応を判断する必要がある。

▌薬物療法

CNFの児において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（Angiotensin-converting-enzyme inhibitor: ACEI）やインドメタシン*で尿蛋白を減少させることができたと報告されている[6, 10-13]。更に、medical nephrectomy（薬物療法による機能的腎摘）の目的としても使用される。近年欧州小児腎臓病学会（European Society for Pediatric Nephrology: ESPN）のCNF例の検討により、ACEI開始前後で有意に血清アルブミン値が上昇しアルブミン製剤の補充量が減少したとの報告がある[14)]。ACEIはレニンアンジオテンシン系を抑制することで輸出細動脈を選択的に拡張し糸球体濾過圧を下げることで尿蛋白を減少させ、ポドサイトの保護作用も有する[15)]。蛋白尿を減らすための第一選択薬としては、論文報告が多い短時間作用型のカプトプリル1-5 mg/kg/dayを使用する。診断がつき、高度蛋白尿が持続することが判明したら開始を検討する。開始時には、血管内脱水の状態にないこと、低血圧がないことを確認し、カプトプリル0.5-1.0 mg/kg/day分3から開始する。腎機能を頻回に確認することが必要である。一方、低血圧によりなかなか極量まで使用できないことが多い。難治例の場合には、インドメタシン*の追加投与が考慮される。Fin-majorやFin-minorなど主に重症型の変異があるCNFの児ではACEIやインドメタシン*には反応が乏しい事が多いが、変異によっては蛋白尿を減少させることが可能である[16, 17)]。

▌腎臓摘出

薬物療法による浮腫および合併症の管理には限界があり、多くの症例で腎臓摘出が必要となる。

片腎摘出により蛋白尿を減らし、アルブミン製剤の補充回数を減らすことが可能である[18, 19)]。本邦ではFin-major、Fin-minor変異例の報告はなく、フィンランドのような重症例が少ないため、片腎摘出で浮腫の管理が可能なことが多い。その実情を反映し、本邦の全国アンケート調査ではCNFの児33例中25例に中央値13か月齢（3-96か月齢）の時期に片腎摘出が行われており、一期的に両腎摘出を行った例はなかった[20)]。なお、片腎摘出後すぐに透析導入になることは比較的少ない。片腎摘出後も浮腫の管理に難渋する場合は、腎摘出前には副作用のため積極的な使用が困難であったACEIやインドメタシン*による薬物療法の追加が有効な場合がある[6)]。それでも管理に難渋する場合は、対側腎を摘出しPDを導入する。

＊インドメタシン：現在内服薬は販売されていない。

ここで移植を想定した自己腎摘出および移植までの経過は、主に①片腎摘出➡対側腎摘出➡ PD ➡腎移植、②片腎摘出➡ PD ➡腎移植（移植時に必要に応じて対側腎摘出）が挙げられる[1]。内科的治療に奏効しない場合は、低年齢でも腎摘出を考慮することになり、欧米では片腎摘出は平均 2.6 か月、両腎摘出及び PD 施行まで平均 36.5 か月、移植まで平均 54 か月との報告がある[6]。本邦の結果では、片腎摘出月齢の中央値 13 か月、PD 開始月齢中央値 21 か月、腎移植月齢中央値 59 か月であった[20]。移植時は静脈（下大静脈もしくは総腸骨静脈）への吻合が容易な右側を移植床にすることが推奨され､移植時に右腎は摘出可能なため、移植に先行する片腎摘出は左側とする事が多いが、症例毎に最良な方法を検討し選択する。以後、PD によって管理を行い、腎移植を行う。本邦において、移植腎は成人から提供されることが多いため、レシピエントの体重が 15 kg以下の場合は、移植床拡大のために移植時に移植床と同側腎臓の摘出が考慮される。

一方、フィンランドで見られる Fin-major や Fin-minor 変異のある高度蛋白尿（10,000 mg/dL 程度）の児では、片腎摘出で劇的に蛋白尿を減少させることは難しいため、このような児に対して従来早い時期（7 kg が目安）から一期的に両腎摘出および PD 導入を行い、その後 10 kg を目安に腎移植を行ってきた[5]。近年 ESPN による CNF 例の検討により、薬物療法を基本とした保存的療法が、早い時期での両腎摘出および PD 導入に取って替わる可能性が示されており[14]、今後更なる検討が必要となる。なお、生後 6 か月未満の両腎摘出では、レニンが不足し、術直後に著明な低血圧を呈することがあるので注意が必要である[21]。

免疫抑制療法

CNF は希少な疾患であり、ステロイドやシクロスポリンなどの免疫抑制薬を使用した大規模な研究はない。CNF も含めた遺伝性のネフローゼ症候群（NS）の報告においても、ステロイドやシクロスポリンによって寛解に至った症例はほとんどない[22-25]。ヨーロッパとトルコの CNS 患者 45 人の報告では、1 人のみがステロイド治療で寛解に至っているが、その遺伝学的背景は不明（フィンランド型かどうかは明らかでない）である[26]。*NPHS1*、*NPHS2*、*WT1*、*PLCE1* の一部の症例では免疫抑制療法で改善を認めたとの報告もあるが、そのメカニズムは不明である[27-30]。ステロイドやシクロスポリンがポドサイトに直接作用し、糸球体上皮細胞の安定化に寄与している可能性がある。しかしながら、CNF を含めた CNS の児は一般的にはポドサイトおよびその関連遺伝子に重篤な変異を有することが多く免疫抑制療法には反応しない。本邦の全国アンケート調査では、

CNF の 29 例中 3 例にステロイドを使用し全例が無効、また、28 例中 3 例に免疫抑制薬を使用し 1 例が部分寛解していたのみであった[20]。以上より免疫抑制療法は根拠に乏しく避けるべきであると考える。

2. 栄養療法

CNF の児は、消化管の浮腫や腹水で食欲が低下し、吸収も不良である。2 歳までの乳幼児期には、栄養状態が精神運動発達を含めた成長を決定する主要因子であるため[31]、必要なエネルギー摂取が経口で不十分な場合は必ず経鼻胃管や胃瘻などを用いた経管栄養を行う。経管栄養が困難な場合は中心静脈栄養を考慮する。フィンランドの栄養管理指針は、高カロリー（100-130 kcal/kg/day）、高蛋白（3-4 g/kg/day）とされている[5, 7, 8]が、これは夜間の中心静脈栄養を併用して達成しうる目標値である。積極的な中心静脈栄養併用を行わないわが国の管理では、成長および発達のために高カロリー（100-130 kcal/kg/day）を達成することを目標とする。母乳や人工乳がまず使用されるがそれらの容量あたりのエネルギーは決して多くないため、エネルギーを稼ぐためにブドウ糖（粉飴 ; 4 kcal/g）や脂肪乳剤（MCT オイル ; 9 kcal/mL）などの併用も有効である。

3. 補充療法

ビタミン D（アルファカルシドール 0.1-0.3 μg/day など）や総合ビタミン製剤、マグネシウム（50 mg/day）、カルシウム（500-1,000 mg/day）、カリウムなどのミネラルの補充も忘れてはならない。なお、投与量はそれぞれの正常値を目安に調整する。

トランスフェリン、トランスコバラミン、エリスロポエチンが尿中に喪失するため貧血になりやすい[32]。貧血に対するエリスロポエチンの投与は、尿中喪失があるため通常の慢性腎臓病患者への投与量よりも大量に必要になることが多い。また、銅やセルロプラスミンの尿中への喪失による好中球減少と貧血も報告されており[33, 34]、その際は評価した上で補充を考慮する必要がある。

一般的に CNF も含めた NS の児では、サイロキシン結合グロブリン（TBG）の漏出により、しばしば血清の甲状腺ホルモンが低値となる[35-37]。また血清甲状腺ホルモン低値を反映して甲状腺刺激ホルモン（TSH）が上昇し、甲状腺ホルモンの補充で TSH が正常化すると報告されている[38]。通常は血清甲状腺ホルモンが低値となる前に TSH が上昇するが、CNF の新生児期では血清甲状腺ホルモン値が低値であっても、TSH が生後 1 か月までは正常であることがあり、TSH

の値によらず生下時から甲状腺ホルモンを補充する[6, 8]。開始時は、レボチロキシンナトリウム水和物として5μg/kg/day程度から開始し、生後1か月以後はTSH 5μIU/mL以下の維持を目標にその投与量を調整する。

大変まれではあるがCNFで副腎不全を呈することがあり、その場合はステロイドの補充が必要となる。副腎不全の機序として、CNFの患者で副腎の石灰化を認めることがあるため、副腎血栓の可能性があると報告されている[39]。

4. 合併症の管理

死因となる血栓症の予防や感染症の対策が必須である。血栓症は永続的な神経合併症の原因にもなる[5, 6]。

プラスミノーゲンやアンチトロンビンⅢ（ATⅢ）の尿中への喪失の代償としてタンパク合成が活性化され、マクログロブリン、フィブリノゲン、トロンボプラスチン、凝固因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ、XⅢが上昇する[40]。そのため血栓症や重篤な凝固合併症がCNFを含めたNSの児で報告されている[41, 42]。本邦の全国アンケート調査では、CNF 32例中5例で血栓症を呈していた[20]。血栓症予防に対して抗血小板薬（アスピリン3-5 mg/kgやジピリダモール5-6 mg/kg）と抗凝固薬（ワルファリンカリウム（PT-INRで2程度が目標、生後3-4週頃から））を投与する。血管内処置を含めた外科的処置の際は抗血小板薬や抗凝固薬を5-7日前から中止し、ATⅢを正常化させるため一時的にATⅢ 50単位/kgを補充する。

ガンマグロブリンや補体B因子とD因子の尿中への喪失により[43]、NSの児は特に肺炎球菌などの莢膜を有する細菌の感染症に罹患しやすい。本邦の全国アンケート調査では、CNF 32例中19例で観察期間中に感染症の既往があった[20]。CNF 21例のネフローゼ期（中央値1.1年）の感染症の種類や頻度を後方視的に分析した報告がある[44]。敗血症が2.5回/年、敗血症疑いが2.5回/年あったが、中心静脈カテーテルの有無は発症率に影響を与えなかった。また、予防的な抗菌薬やガンマグロブリンの投与は発症率を減らさなかった。以上より、予防的な抗菌薬やガンマグロブリンの投与は耐性菌の出現や輸血製剤の投与というデメリットを考慮し、推奨しない。しかし、敗血症を疑った場合は、早期に血液培養検体を採取し広域抗菌薬を投与するとともに、必要に応じてガンマグロブリンを投与する。皮下注用ガンマグロブリン製剤については、他疾患における報告が数件あり[45-47]、今後の症例の蓄積が望まれる。なお、尿中への喪失により、CRP値は低めとなるため注意する。また、腎摘により敗血症の発症率を減らすことが可能である。

また感染症予防の一環として、定期予防接種はすべて行い、任意予防接種やニューモバックス®の接種も積極的に検討する。一方で、低ガンマグロブリン状態でのワクチン接種となるため、移植前には生ワクチンの抗体価の再評価と再接種の検討が必要である。

5. 透析療法

本邦の全国アンケート調査では、CNF 33 例中 26 例に PD が行われており、PD 開始年齢の中央値は 21 か月（4-90 か月）であった[20)]。PD 管理の間に、全身状態の改善、筋肉量の増加、成長のキャッチアップが報告されている[48-50)]。また本邦において、血液透析（hemodialysis: HD）は 33 例中 1 例で行われていた[20)]。CNF は体格の小さい乳幼児期に透析導入になることが多く、HD では連日に近い頻度の透析が必要となってしまう。在宅治療を目指すために、本邦では PD を選択することが多い。

透析用カテーテルを用いて HD を施行する際は、内頚静脈を第一選択とする。腎移植のために大腿静脈を温存し、将来の内シャント作製のために鎖骨下静脈への留置を避けることが望ましい。

CNF の児はしばしば鼠径ヘルニアを合併するため、PD カテーテルを挿入する際には先行的に評価および治療を行うことを検討する。また移植時、移植床は右側になることが多いため PD カテーテルは左側に挿入するのが望ましい。

6. 腎移植

体格の目安として、身長 75-80 cm、体重約 8-10 kg になった時点で腎移植を考慮する[51)]。本邦の全国アンケート調査では、CNF 33 例中 17 例で腎移植が行われており、中央値は 59 か月（34-96 か月）であった[20)]。CNF 児への腎移植では、感染症による死亡と血栓症による移植腎喪失が問題となるため、高度蛋白尿に伴う低蛋白・低ガンマグロブリン血症状態や過凝固状態から脱した状態で腎移植を行うことが望ましい[52, 53)]。本邦における単施設の検討では、血清アルブミン >2.5g/dL となってから移植を行ったことにより、移植後血栓症の発生はなかったと報告されている[54)]。低蛋白血症の是正を計画的に行う必要があるため、低アルブミン血症が残存する状態のまま移植時期が調整できない献腎移植を選択することは難しい。

腎移植後は生ワクチンの接種が困難となるため、移植前には生ワクチン抗体価の再評価ならびに再接種の検討が必要である。本疾患のネフローゼ期には、IgG

が尿中に喪失するため、腎移植に備えた抗体獲得のための反復予防接種は、高度な蛋白尿や浮腫が軽減してからが望ましい。

移植後のネフローゼ発症は、CNF における移植腎廃絶の原因の一つである。Fin-major、Fin-minor の遺伝子変異を有する患児では、ネフローゼ発症のリスクが高く、5 年生着率は 72% であったと報告されている[55)]。ネフローゼを発症した患児に対する治療としては、ステロイド、シクロフォスファミド、リツキシマブ、血漿交換の有用性が報告されている[55-61)]。これら治療報告については主にフィンランドからであり、ネフローゼの発症には抗ネフリン抗体の関与が示されている。一方、本邦の症例における抗ネフリン抗体の関与は不明であるため、リツキシマブ、血漿交換の有用性は今後の検討を要する。

参考文献

1） Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. Pediatric nephrology. 2009;24（11）:2121-8.

2） Lipska-Zietkiewicz BS, Ozaltin F, Holtta T, Bockenhauer D, Berody S, Levtchenko E, Vivarelli M, Webb H, Haffner D, Schaefer F, Boyer O. Genetic aspects of congenital nephrotic syndrome: a consensus statement from the ERKNet-ESPN inherited glomerulopathy working group. Eur J Hum Genet. 2020;28（10）:1368-78.

3） Heinonen S, Ryynanen M, Kirkinen, P, Penttila I, Syrjanen K, Seppala M, Saarikoski S. Prenatal screening for congenital nephrosis in east Finland: results and impact on the birth prevalence of the disease. Prenat Diagn. 1996m;16（3）:207-13.

4） Hamed RM, Shomaf M. Congenital nephrotic syndrome: a clinico-pathologic study of thirty children. Journal of nephrology. 2001;14（2）:104-9.

5） Holmberg C, Antikainen M, Ronnholm K, Ala Houhala M, Jalanko H. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. Pediatric nephrology. 1995;9（1）:87-93.

6） Kovacevic L, Reid CJ, Rigden SP. Management of congenital nephrotic syndrome. Pediatric nephrology. 2003;18（5）:426-30.

7） Savage JM, Jefferson JA, Maxwell AP, Hughes AE, Shanks JH, Gill D. Improved prognosis for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type in Irish families. Arch Dis Child. 1999;80（5）:466-9.

8） Ellis D. Avner WEH, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa, Francesco Emma, Stuart L. Goldstein. Congenital Nephrotic Syndrome. In: Pediatric Nephrology, p753-776, Springer; 2016.

9） Makonkawkeyoon K, Silvilairat S, Chartapisak W. Successful treatment of neonatal pulmonary thrombosis in congenital nephrotic syndrome. Cardiology in the young. 2013;23（2）:271-3.

10） Guez S, Giani M, Melzi ML, Antignac C, Assael BM. Adequate clinical control of congenital nephrotic syndrome by enalapril. Pediatric nephrology. 1998;12（2）:130-2.

11） Heaton PA, Smales O, Wong W. Congenital nephrotic syndrome responsive to captopril and indometacin. Arch Dis Child. 1999;81（2）:174-5.

12） Pomeranz A, Wolach B, Bernheim J, Korzets Z, Bernheim J. Successful treatment of Finnish congenital nephrotic syndrome with captopril and indomethacin. The Journal of pediatrics. 1995;126（1）:140-2.

13） Sreedharan R, Bockenhauer D. Congenital nephrotic syndrome responsive to angiotensin-converting enzyme inhibition. Pediatric nephrology. 2005;20（9）:1340-2.

14） Dufek S, Holtta T, Trautmann A, Ylinen E, Alpay H, Ariceta G, Aufricht C, Bacchetta J, Bakkaloglu SA, Bayazit A, Cicek RY, Dursun I, Duzova A, Ekim M, Iancu D, Jankauskiene A, Klaus G, Paglialonga F, Pasini A, Printza N, Said Conti V, do Sameiro Faria M, Schmitt CP, Stefanidis CJ, Verrina E, Vidal E, Vondrak K, Webb H, Zampetoglou A, Bockenhauer

D, Edefonti A, Shroff R. Management of children with congenital nephrotic syndrome: challenging treatment paradigms. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2019;34(8):1369-77.

15) Copelovitch L, Guttenberg M, Pollak MR, Kaplan BS. Renin-angiotensin axis blockade reduces proteinuria in presymptomatic patients with familial FSGS. Pediatric nephrology. 2007;22 (10):1779-84.

16) Lemley KV. Neonatal nephrotic presentation of a child with heterozygous NPHS1 mutation. Pediatric nephrology. 2006;21 (6):864-6.

17) Patrakka J, Kestila M, Wartiovaara J, Ruotsalainen V, Tissari P, Lenkkeri U, Mannikko M, Visapaa I, Holmberg C, Rapola J, Tryggvason K, Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1) : features resulting from different mutations in Finnish patients. Kidney international. 2000;58 (3):972-80.

18) Coulthard MG. Management of Finnish congenital nephrotic syndrome by unilateral nephrectomy. Pediatric nephrology. 1989;3 (4):451-3.

19) Mattoo TK, al-Sowailem AM, al-Harbi MS, Mahmood MA, Katawee Y, Hassab MH. Nephrotic syndrome in 1st year of life and the role of unilateral nephrectomy. Pediatric nephrology. 1992;6 (1):16-8.

20) Hamasaki Y, Hamada R, Muramatsu M, Matsumoto S, Aya K, Ishikura K, Kaneko T, Iijima K. A cross-sectional nationwide survey of congenital and infantile nephrotic syndrome in Japan. BMC nephrology. 2020;21 (1):363.

21) van Lieburg AF, Monnens LA. Persistent arterial hypotension after bilateral nephrectomy in a 4-month-old infant. Pediatric nephrology. 2001;16 (7):604-5.

22) Buscher AK, Kranz B, Buscher R, Hildebrandt F, Dworniczak B, Pennekamp P, Kuwertz-Broking E, Wingen AM, John U, Kemper M, Monnens L, Hoyer PF, Weber S, Konrad M. Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2010;5 (11):2075-84.

23) Giglio S, Provenzano A, Mazzinghi B, Becherucci F, Giunti L, Sansavini G, Ravaglia F, Roperto RM, Farsetti S, Benetti E, Rotondi M, Murer L, Lazzeri E, Lasagni L, Materassi M, Romagnani P. Heterogeneous genetic alterations in sporadic nephrotic syndrome associate with resistance to immunosuppression. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2015;26 (1):230-6.

24) Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, Zalewski I, Imm A, Ruf EM, Mucha B, Bagga A, Neuhaus T, Fuchshuber A, Bakkaloglu A, Hildebrandt F, Arbeitsgemeinschaft Fur Padiatrische Nephrologie Study G. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2004;15 (3):722-32.

25) Buscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, Baig S, Lange-Sperandio B, Jungraithmayr T, Weber LT, Kemper MJ, Tonshoff B, Hoyer PF, Konrad M, Weber S, German Pediatric Nephrology A. Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2016;11 (2):245-53.

26) Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, Hangan D, Ozaltin F, Zenker M, Hildebrandt F, Arbeitsgemeinschaft fur Paediatrische Nephrologie Study G. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). Pediatrics. 2007;119 (4):e907-19.

27) Gellermann J, Stefanidis CJ, Mitsioni A, Querfeld U. Successful treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with WT1 mutations. Pediatric nephrology. 2010 ;25 (7):1285-9.

28) Heeringa SF, Vlangos CN, Chernin G, Hinkes B, Gbadegesin R, Liu J, Hoskins BE, Ozaltin F, Hildebrandt F, Members of the APNSG. Thirteen novel NPHS1 mutations in a large cohort of children with congenital nephrotic syndrome. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2008;23 (11):3527-33.

29) Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nurnberg G, Garg P, Verma R, Chaib H, Hoskins BE, Ashraf S, Becker C, Hennies HC, Goyal M, Wharram BL, Schachter AD, Mudumana S, Drummond I, Kerjaschki D, Waldherr R, Dietrich A, Ozaltin F, Bakkaloglu A, Cleper R, Basel-Vanagaite L, Pohl M, Griebel M, Tsygin AN, Soylu A, Muller D, Sorli CS, Bunney TD, Katan M, Liu J, Attanasio M, O'Toole J F, Hasselbacher K, Mucha B, Otto EA, Airik R, Kispert A, Kelley GG, Smrcka AV, Gudermann T, Holzman LB, Nurnberg P, Hildebrandt F. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. Nature genetics. 2006;38 (12):1397-405.

30) Malina M, Cinek O, Janda J, Seeman T. Partial remission with cyclosporine A in a patient with nephrotic syndrome due to NPHS2 mutation. Pediatric nephrology. 2009;24 (10):2051-3.

31) Karlberg J. On the construction of the infancy-childhood-puberty growth standard. Acta Paediatr Scand Suppl. 1989;356:26-37.

32) Toubiana J, Schlageter MH, Aoun B, Dunand O, Vitkevic R, Bensman A, Ulinski T. Therapy-resistant anaemia in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type--implication of EPO, transferrin and transcobalamin losses. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2009;24 (4):1338-40.

33) Ulinski T, Aoun B, Toubiana J, Vitkevic R, Bensman A, Donadieu J. Neutropenia in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of urinary ceruloplasmin loss. Blood. 2009;113 (19):4820-1.

34) Niel O, Thouret MC, Berard E. Anemia in congenital nephrotic syndrome: role of urinary copper and ceruloplasmin loss. Blood. 2011;117 (22):6054-5.

35） Chadha V, Alon US. Bilateral nephrectomy reverses hypothyroidism in congenital nephrotic syndrome. Pediatric nephrology. 1999;13（3）:209-11.

36） Dagan A, Cleper R, Krause I, Blumenthal D, Davidovits M. Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2012;27（6）:2171-5.

37） Gavin LA, McMahon FA, Castle JN, Cavalieri RR. Alterations in serum thyroid hormones and thyroxine-binding globulin in patients with nephrosis. J Clin Endocrinol Metab. 1978;46（1）:125-30.

38） McLean RH, Kennedy TL, Rosoulpour M, Ratzan SK, Siegel NJ, Kauschansky A, Genel M. Hypothyroidism in the congenital nephrotic syndrome. The Journal of pediatrics. 1982;101（1）:72-5.

39） Pezzuti IL, Silva IN, Albuquerque CT, Duarte MG, Silva JM. Adrenal insufficiency in association with congenital nephrotic syndrome: a case report. J Pediatr Endocrinol Metab. 2014;27（5-6）:565-7.

40） Panicucci F, Sagripanti A, Vispi M, Pinori E, Lecchini L, Barsotti G, Giovannetti S. Comprehensive study of haemostasis in nephrotic syndrome. Nephron. 1983;33（1）:9-13.

41） Llach F, Papper S, Massry SG. The clinical spectrum of renal vein thrombosis: acute and chronic. The American journal of medicine. 1980;69（6）:819-27.

42） Horsch S, Schaper J, Roll C. Lesions in congenital nephrotic syndrome. The Journal of pediatrics. 2007;151（2）:221.

43） Mathias R, Stecklein H, Guay-Woodford L, Harmon WE, Harris HW, Jr. Gamma globulin deficiency in newborns with congenital nephrotic syndrome. The New England journal of medicine. 1989;320（6）:398-9.

44） Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H. Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. Pediatric nephrology. 1997;11（2）:148-52.

45） 黒川 麻里、前原 健二、西山 慶、竹本 竜一、落合 政行、大賀 正一. 低ガンマグロブリン血症を呈した乳児腹膜透析症例に対する皮下注用ガンマグロブリン製剤の臨床的有用性. 日本小児腎不全学会雑誌. 2018;38:114-7.

46） 富樫 篤生, 要藤 裕孝, 水上 都, 津川 毅, 竹内 孝子, 鎌崎 穂高, 永井 和重, 提 裕幸. 皮下注用免疫グロブリン製剤への変更後に安定した血清IgGトラフ値を維持できている無ガンマグロブリン血症の1例. 臨床小児医学. 2016;64（1-6）:25-8.

47） 足洗 美穂, 金兼 弘和, 今井 耕輔, 木村 菜美子, 陳 菜穂, 岡野 翼, 小野 真太郎, 田中 真理[久保田], 宮本 智史, 小林 千佳, 満生 紀子, 青木 由貴, 田中 絵里子, 高木 正稔, 森尾 友宏. 低または無ガンマグロブリン血症50例に対する皮下注用人免疫グロブリン製剤導入. 日本小児科学会雑誌. 2016;120（12）:1772-81.

48） Holtta T, Happonen JM, Ronnholm K, Fyhrquist F, Holmberg C. Hypertension, cardiac state, and the role of volume overload during peritoneal dialysis. Pediatric nephrology. 2001 ;16（4）:324-31.

49） Holtta T, Ronnholm K, Jalanko H, Holmberg C. Clinical outcome of pediatric patients on peritoneal dialysis under adequacy control. Pediatric nephrology. 2000;14（10-11）:889-97.

50）Laakkonen H, Holtta T, Lonnqvist T, Holmberg C, Ronnholm K. Peritoneal dialysis in children under two years of age. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2008;23（5）:1747-53.

51）Holmberg C, Jalanko H, Koskimies O, Leijala M, Salmela K, Eklund B, Ahonen J. Renal transplantation in small children with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. Transplantation proceedings. 1991;23（1 Pt 2）:1378-9.

52）Kim MS, Stablein D, Harmon WE. Renal transplantation in children with congenital nephrotic syndrome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study（NAPRTCS）. Pediatric transplantation. 1998;2（4）:305-8.

53）Salvatierra O, Jr., Millan M, Concepcion W. Pediatric renal transplantation with considerations for successful outcomes. Seminars in pediatric surgery. 2006;15（3）:208-17.

54）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. Clinical and experimental nephrology. 2018;22（3）:719-26.

55）Patrakka J, Ruotsalainen V, Reponen P, Qvist E, Laine J, Holmberg C, Tryggvason K, Jalanko H. Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of nephrin. Transplantation. 2002;73（3）:394-403.

56）Lane PH, Schnaper HW, Vernier RL, Bunchman TE. Steroid-dependent nephrotic syndrome following renal transplantation for congenital nephrotic syndrome. Pediatric nephrology. 1991;5（3）:300-3.

57）Flynn JT, Schulman SL, deChadarevian JP, Dunn SP, Kaiser BA, Polinsky MS, Baluarte HJ. Treatment of steroid-resistant post-transplant nephrotic syndrome with cyclophosphamide in a child with congenital nephrotic syndrome. Pediatric nephrology. 1992;6（6）:553-5.

58）Laine J, Jalanko H, Holthofer H, Krogerus L, Rapola J, von Willebrand E, Lautenschlager I, Salmela K, Holmberg C. Post-transplantation nephrosis in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. Kidney international. 1993;44（4）:867-74.

59）Kuusniemi AM, Qvist E, Sun Y, Patrakka J, Ronnholm K, Karikoski R, Jalanko H. Plasma exchange and retransplantation in recurrent nephrosis of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type（NPHS1）. Transplantation. 2007;83（10）:1316-23.

60）Chaudhuri A, Kambham N, Sutherland S, Grimm P, Alexander S, Concepcion W, Sarwal M, Wong C. Rituximab treatment for recurrence of nephrotic syndrome in a pediatric patient after renal transplantation for congenital nephrotic syndrome of Finnish type. Pediatric transplantation. 2012;16（5）:E183-7.

61）Holmberg C, Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. Pediatric nephrology. 2014;29（12）:2309-17.

フィンランド型
先天性ネフローゼ症候群
診療の手引き

難治性疾患政策研究事業「小児腎領域の希少・難治性疾患群の
診療・研究体制の発展」（厚生労働科学研究費補助金）作成

令和 4 年 1 月 31 日発行

制作 印刷　株式会社 大西印刷社
〒 146-0094　東京都大田区東矢口 2-6-22
TEL 03-3759-6431（代表）

CQ3’

小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の後療法としてミコフェノール酸モフェチル投与は推奨されるか

ステートメント

小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の後療法として，長期寛解維持のためにミコフェノール酸モフェチルを投与することを提案する．（適応外使用）
推奨グレード 2B (一致率 88%)

治療例

リツキシマブ投与後から，ミコフェノール酸モフェチルを 1,000〜1,200 mg/m^2/日（最大投与量 2 g/日）分 2 で投与する

エビデンスの要約

小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示すものの，既存治療（ステロイド，免疫抑制薬など）では寛解が維持できず頻回再発型あるいはステロイド依存性を呈する難治性のネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の後療法としてミコフェノール酸モフェチルを使用することが長期寛解維持に有効であることが，わが国のランダム化比較試験で示された．リツキシマブ療法とともに十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用する．

解説

前項 CQ3 でも示されているように，小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対して，わが国をはじめとする複数のランダム化比較試験 1),2),3)の結果，リツキシマブの有効性が示されている．一方で，わが国で行われたランダム化比較試験 1)の長期予後調査では，リツキシマブを 1 週間間隔で計 4 回投与した難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者 51 人の観察期間中央値 59 か月の結果として，48 人（94%）が再発し，50% 無再発期間は 261 日であったと報告 4)され，リツキシマブ治療後に長期寛解を維持する治療法の確立が望まれていた．

リツキシマブ治療の後療法としては，2009 年に Kamei らによって行われた小児期発症難

治性ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ単回投与の観察研究（n=12人）5)の結果で，後療法としてミコフェノール酸モフェチルを用いていた3人のうち2人が長期寛解を維持したと報告され、リツキシマブの後療法としてのミコフェノール酸モフェチルの可能性が示唆された．この結果をふまえ，Itoらはリツキシマブの後療法としてミコフェノール酸モフェチルを投与し，リツキシマブの総投与回数の減少と無再発期間の延長を目指したパイロット研究を日本人患者16人を対象として行い、リツキシマブ投与後の平均再発回数（回/年）は，リツキシマブ1回投与+ミコフェノール酸モフェチル1年間併用群9例のほうがリツキシマブ1回投与群7例よりも有意に少ないことを示した（0.4回/年 vs. 2.3回/年，$p<0.005$）6)．重篤な有害事象も認められず，ミコフェノール酸モフェチルはリツキシマブの後療法として有用であると考えられ，わが国で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対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法としてのミコフェノール酸モフェチルの有効性と安全性を評価するため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 試験，UMIN 試験 ID：UMIN000014347，jRCT臨床研究実施計画番号：jRCTs051180081)」7),8)が行われるにいたった．

本臨床試験は，小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者を対象として，寛解維持療法としてリツキシマブを375 mg/m²/回（最大投与量 500 mg/回）を1週間間隔で計4回静注投与した後に，ミコフェノール酸モフェチルもしくはプラセボを1,000～1,200 mg/m²/日（最大投与量 2 g/日）分2を17か月間経口投与し，その有効性と安全性を評価している．主要評価項目の試験治療期間及び追跡期間を通じて（ミコフェノール酸モフェチル投与終了後の経過を含む）の treatment failure*発生までの期間の中央値は，プラセボ群で472.5日，ミコフェノール酸モフェチル群では784.0日と，ミコフェノール酸モフェチル群の方が長かったものの、統計学的な有意差は認められなかった（p =0.0694)。しかし、事後解析ではあるが，試験治療期間中（ミコフェノール酸モフェチルならびにプラセボ内服中)の treatment failure 発生までの期間の中央値は，プラセボ群で493.0日，ミコフェノール酸モフェチル群は未到達であり，ミコフェノール酸モフェチル群のプラセボ群に対するハザード比は0.202 (p=0.0001）と treatment failure 発生を80%抑制した．さらに副次評価項目である試験治療期間中の再発回数は，ミコフェノール酸モフェチル群ではプラセボ群に比して有意に少なく（平均±標準偏差：0.43±0.90 vs. 1.99±2.37 回/人・年，ハザード比：0.257, 95%信頼区間：0.084-0.480），試験治療期間中のステロイド投与量も有意に減少した（平均±標準偏差：4.45 ± 3.52 vs. 10.45 ± 12.49 mg/m²/日, p=0.0004)．また有害事象に関しては，治療を要した感染症がミコフェノール酸モフェチル群に多かった（1.59回 vs 0.82回，平均比：1.94 (95%信頼区間 1.07–3.52)）が，infusion reaction ならびに遅発性好中球数減少の頻度に差はなく，死亡例および問題となる有害事象もなく，安全性は許容範囲であった．以上の結果から，著者らは小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療の後療法としてミコフェノール酸モフェチルの有用性が示されたと結論している．したがって，小児期発症難治性頻回再発

型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の後療法としてミコフェノール酸モフェチル投与を提案するとし，推奨グレード　　とした．

他の免疫抑制薬（シクロフォスファミド，シクロスポリン，タクロリムスなど）では小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群へのリツキシマブ治療の後療法としてのプラセボ対照ランダム化比較試験は行われていない．また，リツキシマブ治療の後療法としてのミコフェノール酸モフェチルと他の免疫抑制薬の優劣を比較した試験は，シクロスポリンとミコフェノール酸モフェチルを比較した少数例の前向き非ランダム化試験 9)があるが，今のところその優劣を論じるだけの根拠に乏しい．

リツキシマブ治療後に長期寛解を維持する他の手段として，リツキシマブの反復投与がある 10)．小児において，リツキシマブを反復投与することによる長期にわたる B 細胞枯渇の安全性は現時点では不明である．

*treatment failure
JSKDC07 試験では，観察期間中に発生した①頻回再発，②ステロイド依存性，③ステロイド抵抗性と定義している．

文献

1) Iijima K et al. ; Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome（RCRNS）Study Group : Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2014 ; 384 : 1273-1281
2) Ravani P, et al. : Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome : a randomized controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 1308-1315.
3) Ravani P, et al. : Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. J Am Soc Nephrol 2015 ; 26 : 2259-2266.
4) Kamei K, et al. : Rituximab for Childhood-Onset Refractory Nephrotic Syndrome（RCRNS）Study Group : Long-term outcome of childhood-onset complicated nephrotic syndrome after a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab. Pediatr Nephrol 2017 ; 32 : 2071-2078.
5) Kamei K, et al. : Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children.　Pediatr Nephrol 2009；24：1321-1328
6) Ito S, et al. : Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome.　Pediatr Nephrol 2011；26：1823-1828

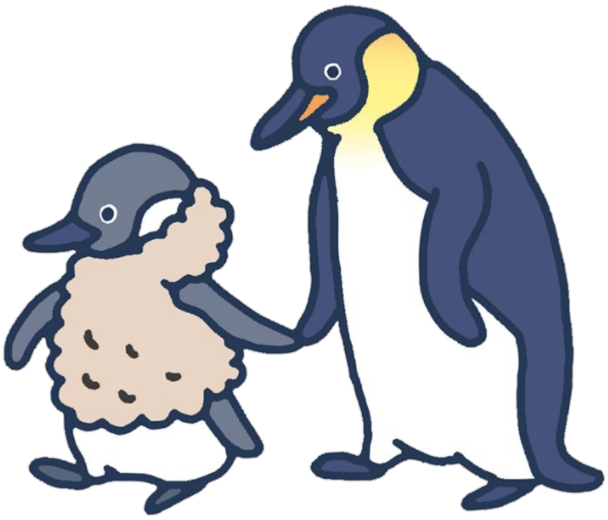
7) Horinouchi T, et al : Study protocol: mycophenolate mofetil as maintenance therapy after rituximab treatment for childhood-onset, complicated, frequently-relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial (JSKDC07). BMC Nephrol 2018；19：302

8) Iijima K, et al. : Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-onset Complicated Frequently-relapsing or Steroid-dependent Nephrotic Syndrome. J Am Soc Nephrol. 2021 Dec 8:ASN.2021050643. doi: 10.1681/ASN.2021050643. Epub ahead of print.

9) Fujinaga S, et al. : Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. Eur J Pediatr 2013 ; 172 : 513-518.

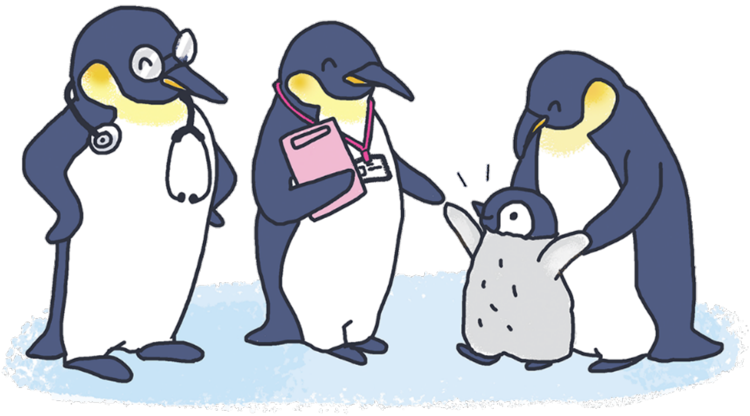
10) Chan E, et al. : Long-term Efficacy and Safety of Repeated Rituximab to Maintain Remission in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome: An International Study. J Am Soc Nephrol. 2022 Mar 30:ASN.2021111472. doi: 10.1681/ASN.2021111472. Epub ahead of print.

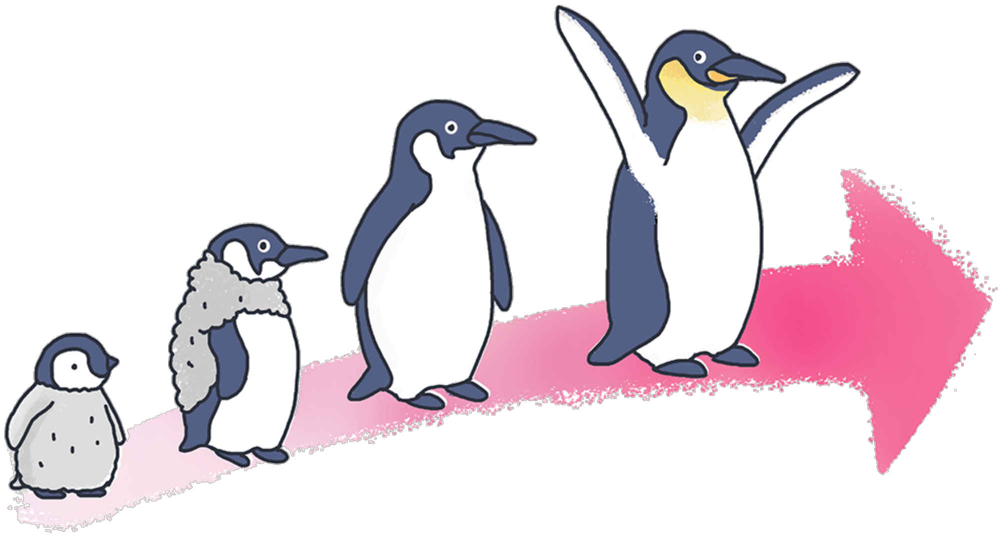
北里大学病院移行支援　キャラクター



移行キャラクター

サポート





成長

「腎臓内科」第14巻第2号（通巻80号）2021年8月28日発行（毎月1回28日発行）　ISSN 2435-1903

小児腎領域の難病の移行期医療体制の整備に関する研究 資料2

NEPHROLOGY
腎臓内科®

Vol.14 No.2　Aug. 2021

（企画／服部元史）

特集　腎疾患の移行期医療

移行期医療とは　東京都立小児総合医療センター・腎臓内科　本田雅敬
慢性腎臓病患者の移行期医療（日本の動向）　東京女子医科大学・腎臓小児科　服部元史
移行期医療の進め方　北里大学・小児科学　昆　伸也，ほか
腎臓内科医からみた移行期医療　京都大学・腎臓内科　三宅崇文，ほか
地域における移行期医療　まつながキッズクリニック　松永　明
移行期医療と妊娠・出産　新潟大学腎研究センター・腎・膠原病内科学　成田一衛
移行期医療と遺伝カウンセリング　兵庫県立こども病院・臨床遺伝科　森貞直哉，ほか
IgA腎症と移行期医療　宮崎大学・血液・血管先端医療学　藤元昭一
微小変化型ネフローゼ症候群と移行期医療　埼玉医科大学・腎臓内科　井上　勉，ほか
先天性腎尿路異常と移行期医療　東京女子医科大学・腎臓小児科　三浦健一郎，ほか
多発性嚢胞腎と移行期医療　琉球大学・育成医学（小児科）　中西浩一
腎移植と移行期医療　日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院・小児腎臓科　後藤芳充

話題

移行期医療の国内実態調査　大阪医科薬科大学・小児科　芦田　明，ほか
思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド　高知大学・小児思春期医学　石原正行，ほか
腎疾患の移行期医療支援ガイド
—IgA腎症・微小変化型ネフローゼ症候群—　福井大学・腎臓病態内科学　岩野正之

解説

移行プログラムとSix Core Elements　国立成育医療研究センター・臨床研究センター　佐古まゆみ
移行チェックリストとTRAQ，TRxANSITION Scale　東京都立小児総合医療センター・腎臓内科　寺野千香子，ほか
CSHCN（children with special health care needs）と
YASHCN（young adults with special health care needs）　埼玉医科大学・小児科　秋岡祐子

連載　腎臓専門医講座

腎臓専門医のための模擬テスト19—解答と解説—　東京大学・腎臓・内分泌内科　松浦　亮
腎臓専門医のための模擬テスト20　大阪大学・腎臓内科学　南　聡

科学評論社

腎臓内科，14(2)：132-137, 2021

特集　腎疾患の移行期医療

移行期医療の進め方*

昆　伸也**
大塚　香***
平田陽一郎**
野々田　豊**
奥田雄介**
竹内康雄****
石倉健司**

Key Words：transition program, self-advocacy, adherence

はじめに

移行期医療の目標は，単なる小児診療科から成人診療科に転科することだけでなく，まず何よりも患者が自立・自律し，患者自身が自分の病気について正しい理解を持って治療に対して自己意思を示すこと(セルフアドボカシー)や，就学や就職など将来の自分をイメージできるようになることである[1]．移行期医療を進めるためには，「移行期プログラム」を作成し，移行期医療の目標に向けて長期的に取り組んでいくことが必要である．

移行期プログラムとは[2)~5)]

1993年に米国思春期学会より発表された声明において，「移行期プログラム」とは慢性疾患を持つ思春期/若年成人の患者が小児科から成人科に移るときに必要な医学的・心理社会的・教育的・職業的必要性について配慮した多面的な行動計画とされる[6]．つまり，従来のような小児診療科から成人診療科への単なるキャリーオーバー(持ち越し)ではなく，患者が子どもから大人になることで生じる心や体の変化(思春期など)，環境の変化(進学/就職/結婚/出産など)に合わせた治療への自主的な取り組みを多職種で支援するシステムである．

移行期プログラム参加者と役割[2)~5)]

移行期プログラムは，医師のみではなく，看護師，薬剤師，心理職，ソーシャルワーカーなどの多職種によるチームでサポートして進めていく(図1)．

主役は患者自身であり，保護者は段階的に疾患へのかかわりを減らして，見守りをするようにしていく．医師は，小児診療科医のみならず成人診療科医の参加も必要である．プログラムの開始は小児診療科医が担当し，まずは患者に対して疾患についての十分な教育や，なぜ移行が必要なのかの説明を行う．その上で，患者が自立した将来像が描けるような管理を心がける．成人診療科医は移行後のドロップアウトを防ぎ，プライマリケア医などと病診連携を取りながら地域でサポートしていく．疾患によっては治療や管理に違いがあるものもあり，小児診療科医，成人診療科医ともに相互理解を深めることも重要である．看護師の役割は移行期プログラムを進める上で大きく，医師，その他の医療職，患者，保護者をつなぐコーディネーターの役割や，患者の尊厳や意思決定を支援する役割を担う．心理職は発達段階における心理的課題(反抗期や対人関係など)の評価を，薬剤師は治療薬の説明や薬剤の自己管理などの服薬指導を，それぞれ必要に応じて介入する．社会制度や就労支援が必要な場合には，ソーシャルワーカーに介入を依頼する．

* How to proceed with transitional care.
** Shinya KON, M.D., Yoichiro HIRATA, M.D., Ph.D., Yutaka NONODA, M.D., Ph.D., Yusuke OKUDA, M.D., Ph.D. & Kenji ISHIKURA, M.D., Ph.D.: 北里大学医学部小児科学〔〒252-0375 神奈川県相模原市南区北里1-15-1〕; Department of Pedaiatrics, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Kanagawa 252-0375, JAPAN
*** Kaori OOTUKA：北里大学病院看護部
**** Yasuo TAKEUCHI, M.D., Ph.D.: 北里大学医学部腎臓内科学

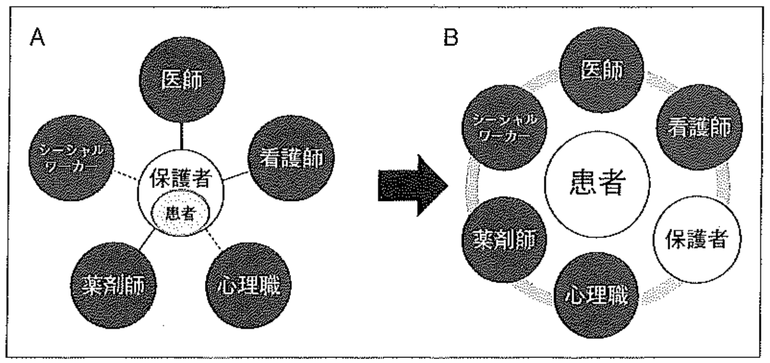


図1　移行期プログラム　チーム関係図
A：一般的な小児医療，B：移行期プログラムが目指すもの

移行期プログラムの作成と進め方[2)~5)]

移行期プログラムは各施設の特性(小児病院，大学病院，総合病院など)を加味した上での作成が望まれる．多職種の連携のみならず，地域の医療機関や小児診療科や成人診療科とのネットワークの構築が望ましい．

年齢に見合った病気の理解とセルフケアができていることが望ましく，小学校高学年ごろから移行期プログラムを開始することが勧められている．しかし，何歳から始めて，何歳になれば移行を終了するという決まりはない．

中学・高校生では，診察の際には毎回ではなくとも保護者と個別に診察室に入るようにし，保護者が同席しても後ろで見守っていただくような機会を設けていく．高校生は，徐々に一人で通院する機会を増やしていくが，未成年者は保護者の保護責任があるため，治療変更がある場合や無断で通院しなかった際には保護者に連絡することを約束しておく．10代になると，これまでできていたセルフケアができなくなる(ノンアドヒアランス)ことをよく見かける．さまざまな要因があるが，主なものとして保護者や医療者へ反抗心や，反抗ではなくとも「自分は大丈夫」といった根拠なき自信であったりすることがあげられる．一方で，心の片隅でその危険性を理解していることも多い．そもそも10代は悩みながら自己のアイデンティティを確立する時期であり，さらに慢性疾患の患者は病気という大きな問題を抱えながら自分の将来像を描いていくこととなる．自立を促すためには患者の意思を尊重することが大切であるが，適切な医療から外れないようにチームでサポートしていく．

転科先や転科時期，移行期プログラムの終了時期は，疾患の状態や社会的環境などを考慮して個別に決めていく．専門学校や大学への進学，あるいは就職などで地元から違う地域へ転居する場合もあり，長期的な展望を踏まえて検討する．

移行期プログラムの実例

北里大学病院の移行期プログラムを一例として紹介する(図2)．

まず主治医が今後成人移行する患者を選定し，患者や家族へ「移行について」「なぜ移行が必要なのか？」を説明する．同時に移行支援看護外来の介入も開始する．移行支援看護外来は主治医の定期受診の際に行い，成人移行についての患者と保護者の思いと意向を確認し，移行チェックリストを用いて患者・保護者と個別に面談を行う．

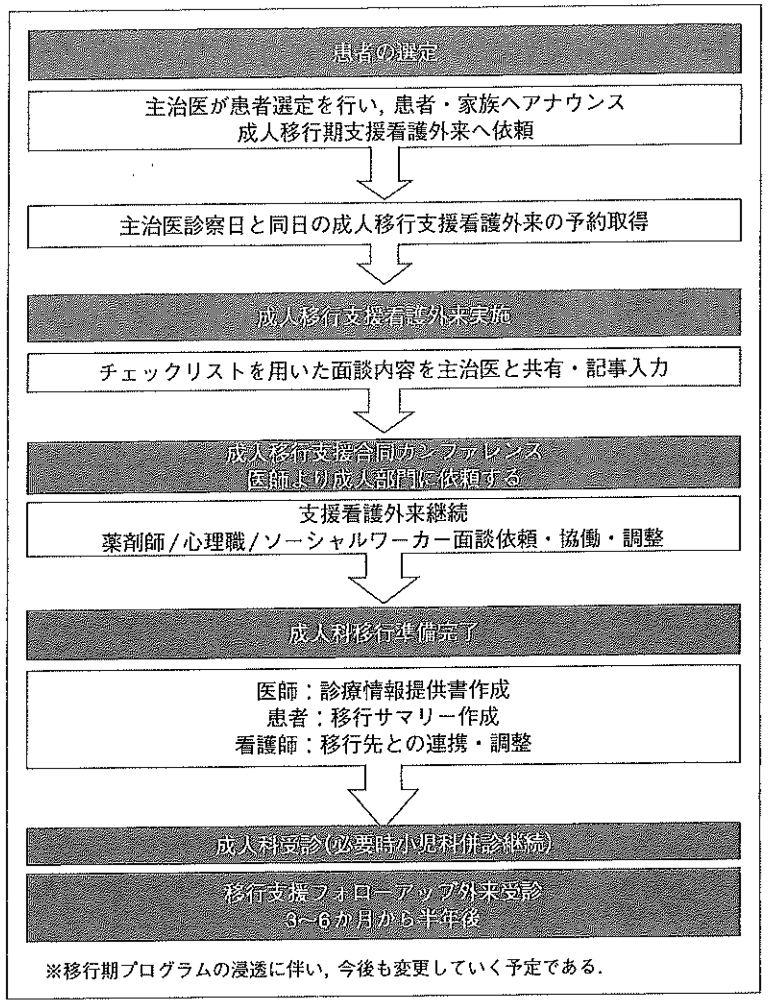
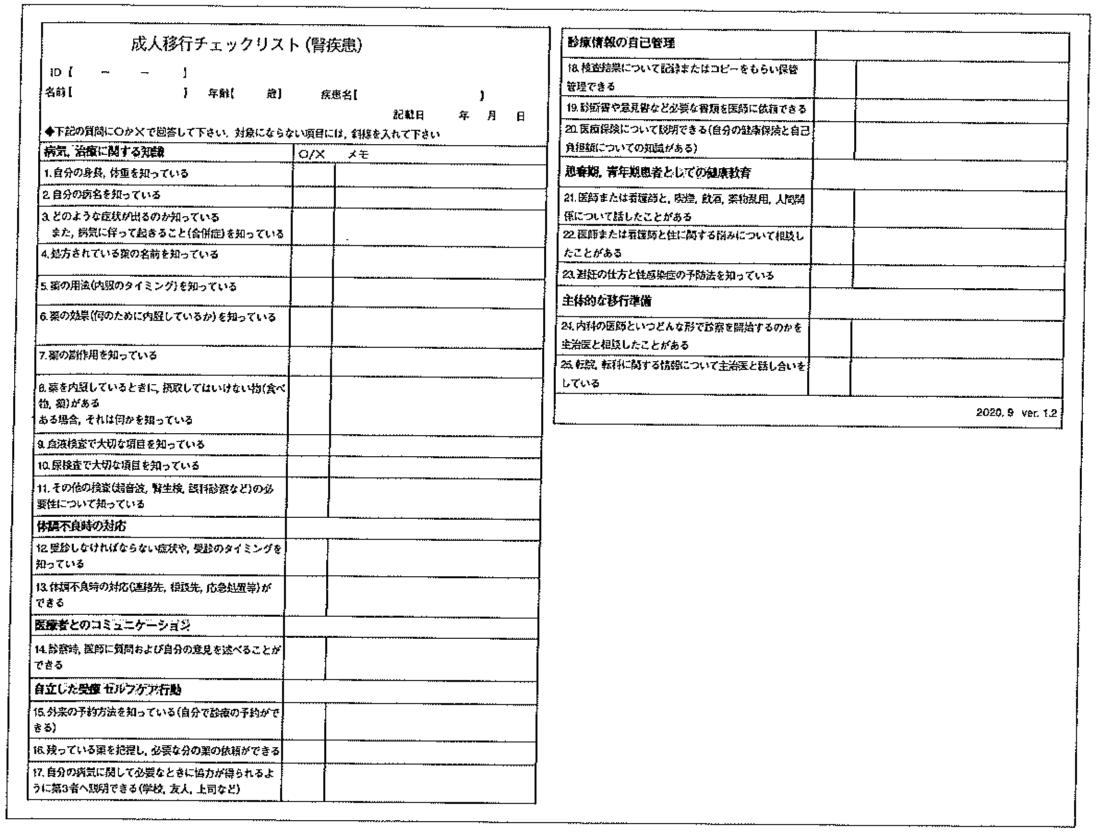


図2　移行期プログラム　フロー

移行チェックリスト(患者用)は，病気について，検査について，現在の内服している薬についてなどの疾患や治療に関する項目や，外来の受診のタイミングや受診行動についてなど自立したセルフケアを確認する項目などから構成される(図3)．幼少期からの経過のため，疾患については保護者が主体になっていることが多く，患者自身の理解が乏しいケースがたびたび見受けられる．移行チェックリストを看護師とともにチェックすることで，どのようなことが理解できているのか，できていないのか，誤った認識をしていないかなどを確認していく．面談を繰り返し行いながら少しずつ進めて行き，この結果をチーム内で共有して，追加の対応をしていく．疾患についての理解が乏しければ医師から，薬剤については薬剤師から追加で説明するように調整する．また，転科先の調整，医療保険などの社会制度の不安や就労支援が必要な場合にはソーシャルワーカーに介入を依頼する．

保護者に対しても保護者用の移行チェックリスト(図4)を記載してもらい，看護師との面談資料として使用する．保護者用の移行チェックリストは，子どもと病気について確認したことがあるか，成人後のことを考えて行動しているか，セルフケアや自立を促すような行動をしているかなどの項目が記載されており，改めて治療の主体が子どもであることの再確認や，子どもの将来についての認識が促されることを期待している．


成人移行チェックリスト(腎疾患)

ID［　－　－　］
名前［　　］　年齢［　歳］　疾患名［　　］
記載日　年　月　日
◆下記の質問に○か×で回答して下さい．対象にならない項目には，斜線を入れて下さい

病気，治療に関する知識	○/×	メモ
1.自分の身長，体重を知っている		
2.自分の病名を知っている		
3.どのような症状が出るのか知っている また，病気に伴って起きること(合併症)を知っている		
4.処方されている薬の名前を知っている		
5.薬の用法(内服のタイミング)を知っている		
6.薬の効果(何のために内服しているか)を知っている		
7.薬の副作用を知っている		
8.薬を内服しているときに，摂取してはいけない物(食べ物，薬)がある ある場合，それは何かを知っている		
9.血液検査で大切な項目を知っている		
10.尿検査で大切な項目を知っている		
11.その他の検査(超音波，腎生検，眼科診察など)の必要性について知っている		
体調不良時の対応		
12.受診しなければならない症状や，受診のタイミングを知っている		
13.体調不良時の対応(連絡先，相談先，応急処置等)ができる		
医療者とのコミュニケーション		
14.診察時，医師に質問および自分の意見を述べることができる		
自立した受療 セルフケア行動		
15.外来の予約方法を知っている(自分で診療の予約ができる)		
16.残っている薬を把握し，必要な分の薬の依頼ができる		
17.自分の病気に関して必要なときに協力が得られるように第3者へ説明できる(学校，友人，上司など)		
診療情報の自己管理		
18.検査結果について記録またはコピーをもらい保管管理できる		
19.診断書や意見書など必要な書類を医師に依頼できる		
20.医療保険について説明できる(自分の健康保険と自己負担額についての知識がある)		
思春期，青年期患者としての健康教育		
21.医師または看護師と，喫煙，飲酒，薬物乱用，人間関係について話したことがある		
22.医師または看護師と性に関する悩みについて相談したことがある		
23.避妊の仕方と性感染症の予防法を知っている		
主体的な移行準備		
24.内科の医師といつどんな形で診察を開始するのかを主治医と相談したことがある		
25.転院，転科に関する情報について主治医と話し合いをしている		

2020.9　ver. 1.2

図3　移行チェックリスト　患者用

転科先や移行期プログラム終了時期については，患者の生活環境(進学や就職など)や疾患の状態に応じて検討する．転科先が院内の成人診療科であれば合同カンファレンスの開催も検討する．転科先がある程度決定したら，主治医が作成する診療情報提供とは別に，患者自身にも移行サマリーを作成してもらう．移行サマリーは，はじめて病院にかかったときから今までの疾患の大まかな経過や，検査の結果，今まで受けた治療，内服している薬剤について，普段の生活で気をつけないといけない点，急に具合が悪くなったときにどうしたらいいのかなどをまとめたものである(図5)．自分の言葉でサマリーを書いてもらい，自分の病気のことや今までの経過などについて，もう一度自分の中で復習して確認してもらう．検査の結果や治療についての理解を深めることができ，自分の言葉で書くことで，成人診療科受診時に，医療者に対して自分の言葉で病気の説明をする際に役立つと考える．

準備が整ったら成人診療科を受診していただき，初回受診後3～6か月ごろに小児診療科フォローアップ外来を受診していただく．今後の疑問点や不安などの追加調整を行って移行期プログラムの終了となるが，必要に応じて成人診療科と併診する期間を設けることも検討する．

移行期プログラムの課題とこれから

前述したが患者自身が自分の病気についての正しい知識を持ち，治療に対しての自己意思を示すことが移行医療において重要である．しかし，疾患によっては遺伝性疾患や将来の妊孕性の問題など患者自身に知らされていない場合がある．こういった場合は，心理的な問題が生じる可能性があり，より慎重に移行期プログラムを進める必要がある．また，知的障害がある患者については社会的自立が困難であることがあり，移行期プログラムの最終目標をどこに設定するのか，小児で行っていたものと同等の医療サービスが成

成人移行チェックリスト 保護者用
I.D［ − − ］ 患児名［ ］

◆下記の質問に○か×で回答して下さい．対象にならない項目には，斜線を入れて下さい

医療，健康情報ニーズの把握と健康教育	O/X	メモ
1．子どもの持っている病気，治療についての認識，知識の確認をしたことがある		
2．子ども本人が病状，治療，健康についての記録（手術，検査等の年月日，主治医，治療，処方）をつけるよう手助けをしている		
3．成人後の医療費の経済支援，公的支援や医療保険について情報収集している		
4．成人後の医療（原病と成人疾患の双方）について，どのような変更が必要となるか情報収集を行っている		
セルフケア能力，自立した受療行動の育成		
5．服薬管理やケアに関して，家族が手助けしないで子どもに行わせている		
6．服薬管理やケアに関して，家族は子どもに任せたきりではなく常に関心を持ち，自己流になったり治療拒否の兆候を早期に把握しようと努めている		
7．子ども本人が次回の受診日時を決定している		
8．子ども1人で診察を受け，またその結果の報告を受けている		
9．薬の受け取りや医療用品の注文を，子ども本人ができるよう手助けしている		
意欲，趣味，能力を高める生活，活動の育成		
10．子どもが興味を持った事について，病気に関連したことをも含め話し合うことができる（アルバイトや趣味）		
11．患者会，家族会などを紹介し，本人の参加希望を確認したことがある		
医療者とのコミュニケーション，意思決定能力の育成		
12．新たな選択が必要となった時に，子どもが十分に考えや気持ちを表現できるよう手助けしている		
13．子どもの選択が親と異なったとしても，互いに話し合うことができる		
14．子どもの選択に対し，メリット，デメリットについて情報収集をし吟味しているか，他の人の意見も聞いているかなどについて助言している		
15．選択や決断について不安，恐怖などを伴う，情緒的に安定しないなどの様子がないかなどの注意し，必要であれば医療者と相談しながら対応している		
16．子どもの将来の生活について，患者本人，家族および医療者と話をしている		
保護者の移行準備		
17．小児科を卒業し，成人科へ移行することを受け止めている		

図4 移行チェックリスト 保護者用

Myヒストリー

氏名　　生年月日
北里大学病院 診療科・主治医　　診察券No
北里大学病院以外の通院先
緊急連絡先①　　②
利用している医療費助成や手帳

【 自分の体のこと 】

病名
今までに受けた治療　（内容）　（結果 など）
現在の治療　（内容）　（結果 など）

食事や運動など健康管理について気になること
進学や就職について気になること
大人のからだへの変化について気になること
交際・結婚・子どもをもつことについて気になること

【 周りの人に気をつけて欲しいこと・手伝って欲しい事 】

記載日　年　月　日　　ver1.2

図5 移行サマリー

人医療でも受けられるかなどの問題もある．さらに，小児慢性疾患では複数の臓器に及ぶ場合がある．小児では1診療科が中心となることが多いが，より細分化されている成人診療科では誰（どの成人診療科）が中心的役割を担うのかなどといったさまざまな問題がある．

さまざまな問題を解決するためには，小児診療側と成人診療側とが相互理解を深めることが大切であり，シームレスな長期サポートが必要である．各施設や地域の特性を生かした移行期プログラムが作成されることが望ましいが，移行期医療についての理解が不十分な医療者もまだ多く，移行期医療の周知啓発が急務である．

文　献

1) 横谷　進，落合亮太，小林信秋，ほか．小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言．日本小児科学会雑誌 2014；118：98.
2) 水口　雅・監，石崎優子・編．小児期発症慢性疾患患者のための移行支援ガイド．東京：じほう；2018.
3) 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」研究班，診療ガイドライン分科会トランジションWG，日本腎臓学会，日本小児腎臓病学会．小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言―思春期・若年成人に適切な医療を提供するために―．日本腎臓学会誌 2015；57：789．および日本小児腎臓病学会誌 2015；28：209.
4) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）難治性腎障害に関する調査研究班・編．腎疾患の移行期医療支援ガイド―IgA腎症・微小変化型ネフローゼ症候群―．日本腎臓学会誌 2021；63：1.
5) 日本腎臓学会，日本小児腎臓病学会・監，厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性腎疾患に関する調査研究班・編．思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド．日本腎臓学会誌 2016；58：1095.
6) Blum RW, Garell D, Hodgman CH, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. J Adolesc Health 1993；14：570.

＊　＊　＊

小児腎臓病セミナー2021 in 高知

腎臓病を持つこどもの未来のために

地域連携，普及・啓発に関する研究
資料１

日時：令和3年5月15日（土）15:30-17:35

開催方法：Microsoft Teams（ミーティング形式）
申し込み：事前の参加登録をお願いします　⇒

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfzc5C8heseYldksZSnL0wia05S9JbZ3ySF-bJsudr8kT4r2Q/viewform

<プログラム>

総合司会　濱崎祐子
東邦大学医学部　腎臓学講座

開会のご挨拶	石原正行　藤枝幹也 高知大学医学部　小児思春期医学講座
研究会のあらまし	石倉健司 北里大学医学部　小児科学
地域における学校検尿、３歳児検尿の実際	
・高知県（高知市）	長尾佳樹 高知大学医学部　小児思春期医学講座
・静岡県（浜松市）	山本雅紀 聖隷浜松病院　小児科
「学校検尿のすべて」「学校検尿マニュアル」改訂について	後藤芳充 名古屋第二赤十字病院　小児腎臓科
～休憩～	
症例呈示：　・Gitelman症候群	石原正行 高知大学医学部　小児思春期医学講座
・Bartter症候群	奥田雄介 北里大学医学部　小児科学
BS/GSのスペクトラム	野津寛大 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科 こども急性疾患学講座
閉会のご挨拶	中西浩一 琉球大学大学院医学研究科　育成医学講座

問い合わせ先：
高知大学医学部小児思春期医学講座 石原正行 (ishihara-masayuki@kochi-u.ac.jp)
〒783-8505　高知県南国市岡豊町小蓮　電話 088-880-2355 FAX 088-880-2356

主催：厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」

小児腎臓病セミナー2021 in 浜松

腎臓病を持つ子どもの未来のために

地域連携，普及・啓発に関する研究　資料2

日時：令和3年12月4日（土）14:00-16:15

開催方法：Zoom（ミーティング形式）

申し込み：~~11月19日~~→**11月30日 (火)** までに参加登録をお願いします⇨ **https://forms.gle/CDcs7fcpKTv18Uqg7**

<プログラム>

総合司会　**濱崎祐子**　東邦大学大学医学部　腎臓学講座

14:00	**開会の辞**	**山本雅紀** 聖隷浜松病院　小児科
14:05	**開催地区ごあいさつ**	**宮入　烈** 浜松医科大学　小児科学講座
14:10	**研究会のあらまし**	**石倉健司** 北里大学医学部　小児科学
14:15	**セッション1『ネフロン癆』**	
	・**総論**	**奥田雄介** 北里大学医学部　小児科学
	・**症例提示**	**渡邉一寿** 聖隷浜松病院　小児科
14:50	**セッション2『各地域の小児腎疾患診療の実際 ～小児泌尿器疾患の外科連携～』**	**山田剛史** 新潟大学医学部　小児科学 **内田博之** 浜松医科大学　小児科学講座
15:20	**ー休憩ー**	
15:30	**セッション3『*WT-1*遺伝子異常症』**	
	・**症例提示**	**三上直朗** 東京都立小児総合医療センター　腎臓内科
	・**総論**	**森貞直哉** 兵庫県立こども病院　臨床遺伝科
16:10	**閉会の辞**	**中西浩一** 琉球大学大学院医学研究科　育成医学講座

問い合わせ先：総合病院 聖隷浜松病院 小児科 山本雅紀 (mayamamoto@sis.seirei.or.jp)

〒430-8558　静岡県浜松市中区住吉2-12-12　電話 053-474-2222（代表）　FAX 053-471-6050

主催：厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業

「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」

写真提供：浜松・浜名湖ツーリズムビューロー

日児腎誌　Vol. 34 No. 2

第56回日本小児腎臓病学会学術集会　優秀演題奨励賞

《English Session 部門》

Clinical characteristics of nephronophthisis in Japanese children: a national survey

[1]Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine
[2]Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine
[3]Department of Pediatrics, Kindai University Faculty of Medicine
[4]Department of Pediatrics, Kashiwa Municipal Hospital
[5]Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center
[6]Department of Clinical Research, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

Yusuke Okuda[1], Yuko Hamasaki[2], Keisuke Sugimoto[3], Mika Okutsu[4]
Riku Hamada[5], Tetsuji Kaneko[6], Kenji Ishikura[1]

[Background] Epidemiological information on clinical characteristics of nephronophthisis in children is scant.
[Methods] We obtained and summarized clinical data for children with nephronophthisis by a national survey of pediatric facilities in Japan which was conducted in 2020.
[Results] The estimated incidence/prevalence rates were 0.32/3.4 per million age-related population. Among 90 patients, median age at the first hospital visit was 8.6 (range: 0–18.3) years. Fifty (56%) were male, 33 (37%) had syndromes associated with nephronophthisis and 61 (68%) had extrarenal complications. The most common extrarenal complication was the neurological complication (N=39) followed by the ocular complication (N=36). The most common contributor to detecting/suspecting nephronophthisis was kidney dysfunction (N=32) followed by urinary abnormalities (N=20), anemia (N=17) and growth failure (N=12). Representative pathological findings among 64 patients who had a kidney biopsy were as follows: 45 had tubular dilatation, 36 had tubular basement membrane abnormalities, and 43 had glomerulosclerosis. Fifty eight patients had a genetic test, of whom 40 had a gene mutation associated with nephronophthisis.
[Conclusions] The incidence of nephronophthisis in Japan might be lower compared with other countries. The proportion of patients who have extrarenal complications was much higher than previously reported. Our results will contribute to improvement in the detection and diagnosis of nephronophthisis.

本記事は，クリエイティブ・コモンズ CC-BY-NC-SA
（表示–非営利–継承）の条件下で利用できる．
© 2021 一般社団法人 日本小児腎臓病学会

北里大学医学部
Kitasato University School of Medicine

Nephronophthisis: case report of an adolescent girl and up-to-date results of a national survey in Japanese children

Yusuke Okuda[1], Yuko Hamasaki[2], Keisuke Sugimoto[3], Mika Okutsu[4], Shinya Kon[1], Riku Hamada[5], Tetsuji Kaneko[6], Kenji Ishikura[1]

[1]Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine; [2]Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine; [3]Department of Pediatrics, Kindai University Faculty of Medicine; [4]Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University; [5]Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center; [6]Department of Clinical Research, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

Apr 25th 2021

Kitasato University Hospital
Pediatrics

THE 18th JAPAN-KOREA-CHINA Pediatric Nephrology Seminar 2021
(FUKUOKA, JAPAN)

小児ネフロン癆における末期腎不全進行へのリスク因子

Kitasato University Hospital Pediatrics

奥田雄介[1], 濱崎祐子[2], 杉本圭相[3], 奥津美夏[4], 濱田陸[5], 金子徹治[6], 石倉健司[1]

北里大学医学部 Kitasato University School of Medicine

[1]北里大学医学部小児科学; [2]東邦大学医学部腎臓学講座; [3]近畿大学医学部小児科; [4]東京医科歯科大学医学部付属病院小児科; [5]東京都立小児総合医療センター腎臓内科; [6]東京都立小児総合医療センター臨床試験科

背景

- ネフロン癆は小児期に発症するが，確立した治療法はなく，基本的に30歳までに全例が末期腎不全に進行する予後不良の疾患である．
- ネフロン癆の末期腎不全進行リスク因子は明らかではない．

方法

- **研究デザイン** – 後方視的コホート研究

対象: 研究対象機関初診から腎代替療法まで1か月以上経過観察を行った，初診時18歳以下のネフロン癆患者のうち，下記検討因子全てに欠測値がない62人．2020年度に行った小児科/小児病院を対象としたネフロン癆全国調査より．対象患者は30施設から．

検討因子: 性別，年齢，腎外合併症，初診時のCKDステージ・高血圧・血中ヘモグロビン値

評価項目: 腎代替療法に至るまでの期間

- **統計解析** – 多変量Cox回帰モデル

上記検討因子を共変数として調整

結果

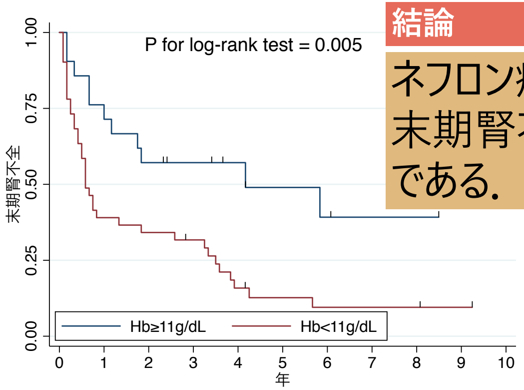
- 患者背景：

男児39人 (63%), 年齢中央値9.0歳 (IQR: 6.1–12.1歳), 腎外合併症有43人 (69%), eGFR23.8 (IQR 15.4-40.7) mL/min/1.73 m², 高血圧有24人 (39%), 平均血中ヘモグロビン値10.5±2.9 g/dL

- 観察期間中央値13か月 (IQR: 4–43か月) の間に，47人 (76%) が腎代替療法を導入されていた．
- 初診時のCKD stage，血中ヘモグロビン低値が末期腎不全進行と関連していた (表)

図：血中ヘモグロビン値カットオフ11 g/dLでの生存曲線

	調整ハザード比 (95%信頼区間)
男児	0.55 (0.27-1.14)
年齢	0.96 (0.87-1.05)
腎外合併症あり	0.81 (0.40-1.65)
CKD stage (vs stage 1 & 2)	
CKD stage 3	1.20 (0.28-5.13)
CKD stage 4	4.38 (1.20-16.0)
CKD stage 5	16.8 (3.50-80.8)
高血圧	0.83 (0.34-2.04)
ヘモグロビン値	0.79 (0.66-0.96)



Number at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hb≥11g/dL	21	16	12	9	7	5	4	3	3	2	2
Hb<11g/dL	41	16	14	12	6	4	3	3	3	2	1

考察

- 初診時に腎不全が進行しているほど，血中ヘモグロビン値が低いほど末期腎不全のリスクが高かった．
- 腎外合併症や高血圧との関連は，本研究では明らかではなかった．
- 初診時のeGFRが23.8 mL/min/1.73m² であり，本邦ネフロン癆小児患者においては，腎不全が比較的進行するまで発見されていない可能性がある．

結論

ネフロン癆においては，貧血が末期腎不全進行のリスク因子である．

日本腎臓学会COI開示

*発表者名：*奥田雄介，濱崎祐子，杉本圭相，奥津美夏，濱田陸，金子徹治，石倉健司（＊代表者）*

研究倫理・医療倫理に関する研修を受講しました

過去3年間において演題発表内容に関連し、発表者らに開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

北里大学医学部
Kitasato University School of Medicine

Kitasato University Hospital Pediatrics

Clinical characteristics of nephronophthisis in Japanese children: a national survey

Yusuke Okuda[1], Yuko Hamasaki[2], Keisuke Sugimoto[3], Mika Okutsu[4], Riku Hamada[5], Tetsuji Kaneko[6], Kenji Ishikura[1]

[1]Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine; [2]Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine; [3]Department of Pediatrics, Kindai University Faculty of Medicine; [4]Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University; [5]Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center; [6]Department of Clinical Research, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

The 56th Annual Meeting of the JSPN
July 9th 2021

ネフロン癆が指定難病に追加指定されるまでの経緯

北里大学医学部小児科学
奥田雄介

2021.10.23　第12回日本小児CKD研究グループ/令和3年度CAKUTグループ会議

北里大学医学部
Kitasato University School of Medicine

12/4/2021 小児腎臓病セミナー2021 in 浜松

ネフロン癆

奥田雄介
北里大学医学部小児科学

Kitasato University Hospital Pediatrics

335 ネフロン癆

○ 概要

1．概要

ネフロン癆は、一次繊毛に存在する蛋白をコードする *NPHP* 遺伝子の異常が主たる原因とされている、常染色体劣性遺伝性疾患である。腎間質障害あるいは腎不全に伴う症状が見られることがあるが、特徴的な症状が認められないことが多い。根本的な治療法はなく、基本的には 30 歳までに末期腎不全に至る。

2．原因

NPHP 遺伝子異常が主たる原因とされている。*NPHP* 遺伝子がコードする一次繊毛に存在するネフロシスチン蛋白などの欠損により、尿細管の拡張又は萎縮を伴う腎間質の広範な線維化をきたす。その結果、腎機能障害が進行し末期腎不全に至る。しかし、臨床的にネフロン癆が疑われる症例において遺伝子変異が同定される頻度はわずか 30%程度であり、いまだに原因が明らかになっていない部分も多い。

3．症状

腎間質障害、又は腎不全に伴う症状として、多飲/多尿、昼間尿失禁/夜尿、成長発達障害、貧血、高血圧が見られることがあるが、他に特徴的な症状は認められないことが多い。一次繊毛は全身に存在するため腎外病変も見られるが、その頻度は 10-20%程度である。代表的なものとして、網膜色素変性症、骨格異常、肝線維症、発達遅滞などがある。

4．治療法

根本的な治療法はない。腎不全進行を抑制するための保存期治療が行われ、貧血や高血圧などの合併症に対して対症療法が行われる。

5．予後

基本的に 30 歳までに全例が末期腎不全に至り、腎代替療法（透析、腎移植）を要する。

○ 要件の判定に必要な事項

1．患者数

130 人～220 人程度

2．発病の機構

不明（*NPHP*遺伝子の関与が示唆されている）

3．効果的な治療方法

未確立（末期腎不全期には腎代替療法）

4．長期の療養

必要（小児期発症で進行性である）

5．診断基準

あり

6．重症度分類

重症度分類には CKD 重症度分類を用い、ヒートマップの赤の部分を対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業

「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」研究班

研究代表者 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司

日本腎臓学会

当該疾病担当者 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 教授 横尾隆

日本小児科学会

当該疾病担当者 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司

日本小児腎臓病学会

当該疾病担当者 北里大学医学部小児科学 診療講師 奥田雄介

東邦大学医学部腎臓学講座 准教授 濱崎祐子

近畿大学医学部小児科学教室 教授 杉本圭相

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1． 多尿

2． 夜尿または昼間尿失禁

3． 低身長（＜-2SD）

4． 高血圧

B. 検査所見

1． 必須所見

腎画像検査で嚢胞性病変

2． 尿検査

早朝尿比重≦1.010

尿中β2 ミクログロブリン／尿クレアチニン≧300 μg/gCr

早朝尿糖陽性

3． 血液検査

血中ヘモグロビン値＜10 g/dL

4． 画像検査

小脳虫部低形成

5． 腎病理所見

腎髄質を中心とする尿細管の嚢胞様拡張

尿細管基底膜の不規則性変化

（比較的高頻度に認められる腎病理の参考所見）

硬化糸球体、尿細管・間質への細胞浸潤、尿細管・間質線維化

C. 腎外合併症

網膜色素変性症

眼球運動失調

発達遅滞

骨格異常

肝線維症

D. 鑑別診断

低形成異形成腎、常染色体優性多発性嚢胞腎、常染色体劣性多発性嚢胞腎、常染色体優性尿細管間質性腎疾患

E. 遺伝学的検査

ネフロン癆に関連する遺伝子の変異（*NPHP1, INVS, NPHP3, NPHP4, IQCB1, CEP290, GLIS2, RPGRIP1L, NEK8, SDCCAG8, TMEM67, TTC21B, WDR19, ZNF423, CEP164, ANKS6, IFT172, CEP83, DCDC2, MAPKBP1, XPNPEP3, SLC41A1, TRAF3IP1, AH11, CC2D2A*）

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aのうち１項目以上を満たし、B-1を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外し、Eを満たすもの。

Probable1：Aのうち１項目以上を満たし、B-1を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外し、B-5のいずれか１項目（参考所見は除く。）を満たすもの。

Probable2：Aのうち１項目以上を満たし、B-1を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外し、B-2、B-3、B-4及びCの中から2項目以上を満たすもの。ただし、B-2は記載の所見3つのうち1つ以上を満たせば１項目と数え、Cはそれぞれを独立した１項目と数える。

Possible：Aのうち１項目以上を満たし、B-1を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの。

＜重症度分類＞

重症度分類には CKD 重症度分類を用い、下記ヒートマップの赤の部分を対象とする。

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 （g/日） 尿蛋白/Cr 比 （g/gCr）		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 （mL/min/ 1.73 m²）	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全	＜15	赤	赤	赤

GFR の推算方法は、以下を使用

19 歳以上： $194 \times \text{s-Cr}^{-1.094} \times$ 年齢$^{-0.287}$（女性の場合は 0.739 を乗じる）

2 歳以上 19 歳未満： 110.2×(ref Cr/s-Cr)+2.93

男児 ref Cr=$-1.259Ht^5+7.815Ht^4-18.57Ht^3+21.39Ht^2-11.71Ht+2.628$

女児 ref Cr=$-4.536Ht^5+27.16Ht^4-63.47Ht^3+72.43Ht^2-40.06Ht+8.778$

2 歳未満：上記で算出した GFR に以下の係数 R を乗じることにより算出

R=0.107×ln（月齢）+0.656

単位については以下の通り

年齢：年

月齢：月

s-Cr（血清クレアチニン値）：mg/dL

Ht（身長）：m

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近６か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

335　ネフロン癆

■　**行政記載欄**

受給者番号	□□□□□□□	判定結果	□ 認定　□ 不認定

■　**基本情報**

姓（かな）		名（かな）	
姓（漢字）		名（漢字）	
郵便番号	□□□ － □□□□		
住所			

生年月日	西暦 □□□□ 年 □□ 月 □□ 日 ＊以降、数字は右詰めで記入			
性別	□ 1. 男　□ 2. 女			
出生市区町村				
出生時氏名（変更のある場合）	姓（かな）		名（かな）	
	姓（漢字）		名（漢字）	
家族歴	□ 1. あり　□ 2. なし　□ 3. 不明			
	発症者続柄			
	□ 1. 父　□ 2. 母　□ 3. 子　□ 4. 同胞（男性） □ 5. 同胞（女性）　□ 6. 祖父（父方）　□ 7. 祖母（父方） □ 8. 祖父（母方）　□ 9. 祖母（母方）　□ 10. いとこ □ 11. その他　＊11 を選択の場合、以下に記入			
	続柄			
発症年月	西暦 □□□□ 年 □□ 月			

社会保障	
介護認定	☐ 1. 要介護　☐ 2. 要支援　☐ 3. なし
要介護度	☐ 1　☐ 2　☐ 3　☐ 4　☐ 5
生活状況	
移動の程度	☐ 1. 歩き回るのに問題はない　☐ 2. いくらか問題がある　☐ 3. 寝たきりである
身の回りの管理	☐ 1. 洗面や着替えに問題はない　☐ 2. いくらか問題がある　☐ 3. 自分でできない
ふだんの活動	☐ 1. 問題はない　☐ 2. いくらか問題がある　☐ 3. 行うことができない
痛み／不快感	☐ 1. ない　☐ 2. 中程度ある　☐ 3. ひどい
不安／ふさぎ込み	☐ 1. 問題はない　☐ 2. 中程度　☐ 3. ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる

＜診断のカテゴリー＞

☐ Definite：Aのうち１項目以上を満たし、B-1 を満たし、Eの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの
☐ Probable 1：Aのうち１項目以上を満たし、B-1 を満たし、Eの鑑別すべき疾患を除外し、B-5 のいずれか１項目（参考所見は除く）を満たすもの ☐ Probable 2：Aのうち１項目以上を満たし、B-1 を満たし、Eの鑑別すべき疾患を除外し、B-2、B-3、B-4 およびC-1～5 の中から２項目以上を満たすもの
☐ Possible：Aのうち１項目以上を満たし、B-1 を満たし、Eの鑑別すべき疾患を除外したもの
☐ いずれにも該当しない

■　診断基準に関する事項：診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても良い

A.　症状

1. 多尿	☐ 1. あり　☐ 2. なし　☐ 3. 不明
2. 夜尿または昼間尿失禁	☐ 1. あり　☐ 2. なし　☐ 3. 不明
3. 低身長（<-2SD）	☐ 1. 該当　☐ 2. 非該当　☐ 3. 不明
4. 高血圧	☐ 1. 該当　☐ 2. 非該当　☐ 3. 不明

B．検査所見　小数点も１文字として記入し、以降の数値ボックスについては全て同様に記載する

1. 必須所見			
腎画像検査で嚢胞性病変	☐ 1. あり	☐ 2. なし	☐ 3. 不明
2. 尿検査			
以下の３所見のうち１つ以上を満たす	☐ 1. 該当	☐ 2. 非該当	☐ 3. 不明
☐ a. 早朝尿比重≦1.010　☐ b. 尿中β2 ミクログロブリン／尿クレアチニン≧300μg/gCr　☐ c. 早朝尿糖陽性			
早朝尿比重	☐☐☐☐☐		
尿中β2 ミクログロブリン／尿クレアチニン	☐☐☐☐☐ μg/gCr		
早朝尿糖	☐ 1.（+）以上　☐ 2.（±）	☐ 3.（−）	☐ 4. 未実施
3. 血液検査			
血中ヘモグロビン値＜10g/dL	☐ 1. 該当	☐ 2. 非該当	☐ 3. 不明
	ヘモグロビン	☐☐☐☐ g/dL	
4. 画像検査			
小脳虫部低形成	☐ 1. あり	☐ 2. なし	☐ 3. 不明
5. 腎病理所見			
腎生検	☐ 1. 実施	☐ 2. 未実施	
腎髄質を中心とする尿細管の嚢胞様拡張	☐ 1. あり	☐ 2. なし	☐ 3. 不明
尿細管基底膜の不規則性変化	☐ 1. あり	☐ 2. なし	☐ 3. 不明
腎病理の参考所見			
硬化糸球体	☐ 1. あり	☐ 2. なし	☐ 3. 不明
尿細管・間質への細胞浸潤	☐ 1. あり	☐ 2. なし	☐ 3. 不明
尿細管・間質線維化	☐ 1. あり	☐ 2. なし	☐ 3. 不明

C．腎外合併症

1. 網膜色素変性症	☐ 1. あり	☐ 2. なし	☐ 3. 不明
2. 眼球運動失調	☐ 1. あり	☐ 2. なし	☐ 3. 不明
3. 発達遅滞	☐ 1. あり	☐ 2. なし	☐ 3. 不明

4.骨格異常	☐ 1.あり ☐ 2.なし ☐ 3.不明
5.肝線維症	☐ 1.あり ☐ 2.なし ☐ 3.不明

D．遺伝学的検査

遺伝子異常の有無 異常があった遺伝子には☑を記入する。	☐ 1.あり ☐ 2.検査範囲内異常なし ☐ 3.検査未実施

☐ 1.NPHP1	☐ 2.INVS	☐ 3.NPHP3	☐ 4.NPHP4	☐ 5.IQCB1
☐ 6.CEP290	☐ 7.GLIS2	☐ 8.RPGRIP1L	☐ 9.NEK8	☐ 10.SDCCAG8
☐ 11.TMEM67	☐ 12.TTC21B	☐ 13.WDR19	☐ 14.ZNF423	☐ 15.CEP164
☐ 16.ANKS6	☐ 17.IFT172	☐ 18.CEP83	☐ 19.DCDC2	☐ 20.MAPKBP1
☐ 21.XPNPEP3	☐ 22.SLC41A1	☐ 23.TRAF3IP1	☐ 24.AH11	☐ 25.CC2D2A

E．鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。 除外できた疾病には☑を記入する。	☐ 1.全て除外可 ☐ 2.除外不可 ☐ 3.不明
☐ 1.低形成異形成腎 ☐ 3.常染色体劣性多発性嚢胞腎	☐ 2.常染色体優性多発性嚢胞腎 ☐ 4.常染色体優性尿細管間質性腎疾患

■　重症度分類に関する事項：直近６か月間で最も悪い状態を記載

CKD 重症度分類ヒートマップ

CKD 重症度分類ヒートマップ	☐ 1.緑 ☐ 2.黄 ☐ 3.オレンジ ☐ 4.赤
①GFR 区分（mL/分/1.73 ㎡）	☐ 1.G1（正常または高値：≧90） ☐ 2.G2（正常または軽度低下：60～89） ☐ 3.G3a（軽度～中等度低下：45～59） ☐ 4.G3b（中等度～高度低下：30～44） ☐ 5.G4（高度低下：15～29） ☐ 6.G5（末期腎不全（ESKD）：＜15）
②蛋白尿区分 尿蛋白定量（g/日）あるいは 尿蛋白/Cr 比（g/gCr）	☐ 1.A1（正常　0.15 未満） ☐ 2.A2（軽度蛋白尿　0.15～0.49） ☐ 3.A3（高度蛋白尿　0.50 以上）

腎機能検査

検査年月日	西暦 □□□□ 年 □□ 月 □□ 日
尿蛋白定量	□□□□□ g/日　尿蛋白/クレアチニン比 □□□□□ g/gCr
血清クレアチニン	□□□□□ mg/dL
eGFR	□□□□□ mL/分/1.73m²

症状の概要、経過、特記すべき事項など　＊500 文字以内かつ 14 行以内

■　**人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）**

使用の有無	□ 1. あり	
開始時期	西暦 □□□□ 年 □□ 月	
離脱の見込み	□ 1. あり　□ 2. なし	
種類	□ 1. 気管切開孔を介した人工呼吸器 □ 2. 鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器	
施行状況	□ 1. 間欠的施行　□ 2. 夜間に継続的に施行 □ 3. 一日中施行　□ 4. 現在は未施行	
生活状況	食事	□ 自立　□ 部分介助　□ 全介助
	車椅子とベッド間の移動	□ 自立　□ 軽度介助 □ 部分介助　□ 全介助
	整容	□ 自立　□ 部分介助/不可能
	トイレ動作	□ 自立　□ 部分介助　□ 全介助
	入浴	□ 自立　□ 部分介助/不可能
	歩行	□ 自立　□ 軽度介助 □ 部分介助　□ 全介助

	階段昇降	□ 自立	□ 部分介助	□ 不能
	着替え	□ 自立	□ 部分介助	□ 全介助
	排便コントロール	□ 自立	□ 部分介助	□ 全介助
	排尿コントロール	□ 自立	□ 部分介助	□ 全介助

医療機関名	
指定医番号	□□□□□□□□□□
医療機関所在地	
電話番号	□□□□□□□□□□□ ＊ハイフンを除き、左詰めで記入
医師の氏名	
記載年月日	西暦 □□□□ 年 □□ 月 □□ 日

・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。）
・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 か月間で最も悪い状態を記載してください。
・診断基準、重症度分類については、
「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」（平成 26 年 11 月 12 日健発 1112 第 1 号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。
・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

別紙　様式１

「病気の解説（一般利用者向け）」の新規掲載

告　示　番　号	―
指 定 難 病 名	ネフロン癆
研 究 代 表 者 名	石倉　健司
研　究　班　名	小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展

① ネフロン癆とはどのような病気ですか
腎臓に囊胞（球状の袋）ができる進行性の腎疾患です。腎臓の尿細管細胞に存在する一次繊毛の構造的、機能的異常が原因とされ、その結果として腎臓の構造や機能障害を引き起こします。
② この病気の患者さんはどのくらいいるのですか
正確な人数は把握でいていませんが、日本に 100-200 人程度いると推測されています。
③ この病気はどのような人に多いのですか
小児期から腎不全の治療を要する人が多いです。基本的には若年成人期までに末期腎不全（透析や腎移植が必要になる状態）に至り、その後は長期的に透析や腎移植後の管理を要します。
④ この病気の原因はわかっているのですか
一次繊毛の構造、機能に関係する遺伝子の異常が原因であることがわかっています。原因遺伝子は 2021 年現在でおよそ 25 個判明しており、*NPHP1* という遺伝子の異常が最も多いことがわかっています。しかし、遺伝子に異常が見つからない患者さんも見られます。
⑤ この病気は遺伝するのですか
主に常染色体劣性遺伝形式をとりますが、孤発（病気が散発的に起こり、家族には遺伝しない）の場合もあります。FAQ も参照ください。
⑥ この病気ではどのような症状がおきますか
塩分、水分の再吸収を行う尿細管に障害があるため、尿量が多くなり、塩分や水分が多く失われます。そのため、多飲、多尿、昼間の尿失禁や夜尿、成長障害（体重増加不良・低身長）などの症状が現れますが、これらが必ずしも見られるわけではなく、あったとしても気づきにくいことが多いです。加えて，特に尿試験紙法では異常が出にくいため必ずしも検診で発見されるわけではなく、診断が遅れることが稀ではありません。

腎機能障害が進行すると、腎不全の症状として高血圧や貧血、心不全がおこります。高血圧は症状に出にくいですが、貧血症状として顔色が悪いことや、心不全症状として息切れ、呼吸困難で発見されることが時にあります。

また、ネフロン癆の患者さんには腎臓以外に病気を伴っている場合があり、その症状から発見される例もあります。頻度としては、神経、目の病気が最も高く、表にそ

の代表的なものを示しています。これらは発見、診断が難しいこの病気において早期発見のきっかけにもなります。

	最も多い	２番目に多い
神経の症状	発達遅滞	小脳虫部低形成（画像上の異常）
目の症状	網膜色素変性症	眼球運動失調
骨格の症状	四肢短縮	胸郭低形成
肝臓の症状	肝線維症	胆道拡張、肝嚢胞
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」研究班全国調査結果に基づく		

⑦ この病気にはどのような治療法がありますか
現時点では、根本的な治療法はありません。末期腎不全に至る時期をいかに遅らせるかに主眼を置いて、対症療法が行われます。その他、高血圧や貧血などの合併症に対しても薬物療法や食事療法が行われます。また、腎不全による低身長では、成長ホルモンによる治療を行うこともあります。

⑧ この病気はどういう経過をたどるのですか
すべての方が若年成人期までに末期腎不全に至ります。末期腎不全に進行した場合は、腎臓の働きを補う腎代替療法を行います。腎代替療法には透析療法（腹膜透析・血液透析）と腎移植（生体腎移植、献腎移植）があります。腎代替療法の適応や選択に関しては、全身の状態、生活環境やライフプランに合わせて、主治医と本人や家族と相談して決めます。

⑨ この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか
腎臓からの塩分、水分の喪失による症状が見られるため、積極的な塩分の摂取が必要になります。ただし、腎不全の進行によって高血圧や尿量の低下が見られる場合には逆に制限が必要になる場合があります。

⑩ 次の病名はこの病気の別名又はこの病気に含まれる、あるいは深く関連する病名です。ただし、これらの病気（病名）であっても医療費助成の対象とならないこともありますので、主治医に相談してください。
ネフロン癆関連繊毛病、ジュベール症候群、バルデ・ビードル症候群、ジューン症候群、メッケル・グルーバー症候群、センセンブレナー症候群、コーチ症候群、シニア・ローケン症候群、コーガン症候群、有馬症候群、口腔顔面指趾症候群

⑪ この病気に関する資料・リンク
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」研究班ウェブサイト
http://pckd.jpn.org/

小児慢性特定疾病情報センター
https://www.shouman.jp/disease/details/02_07_026/

別紙　様式２

「FAQ（よくある質問)」の新規掲載

告　示　番　号	―
指 定 難 病 名	ネフロン癆
研究代表者名	石倉　健司
研　究　班　名	小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展

（新規掲載）

1）この病気はどのように診断しますか？

症状や検査所見からネフロン癆を疑い、遺伝子検査や腎病理組織で診断します。症状については病気の解説を参照ください。最も重要な検査所見は腎嚢胞と腎機能障害です。腎嚢胞は画像検査で、腎機能障害は血液検査で評価します。ただし、腎嚢胞は病初期には見られないことも多く、定期的に観察することが重要です。遺伝子検査は 2021 年現在研究として行われています。検査を行うかどうかは主治医とよくご相談ください。遺伝子検査で異常が見られた場合にはネフロン癆の診断になりますが、異常がない場合でもネフロン癆でないとは言えません。腎病理組織診断のためには腎生検が必要です。腎生検は腎機能や腎嚢胞の程度によっては避けたほうがよい場合があります。遺伝子検査も腎生検もできない場合、あるいは検査をしたとしても特徴的な異常が見られなかった場合には、似た症状を呈する他の疾患を鑑別することによって診断することになります。

2）鑑別が必要な疾患にはどのようなものがありますか？

低形成異形成腎、常染色体優性多発性嚢胞腎、常染色体劣性多発性嚢胞腎、常染色体優性尿細管間質性腎疾患があります。小児期から腎不全になる、一次繊毛の異常で発症する（病気の解説を参照ください）、画像上似たような所見を呈する、などが鑑別を要する理由です。

3）遺伝について詳しく教えてもらえますか？

病気の解説にありますように、主に常染色体劣性遺伝形式をとります。染色体は遺伝子が集まった構造物で、両親から半分ずつ受け継ぎます。その遺伝子の片方だけに異常がある場合は発症しません（保因者）が、両方に異常があると発症します。したがって、保因者同士から産まれる子どもに発症する可能性があり、この場合発症する確率は理論上４人に１人です。なお、保因者は症状を全く認めません。詳しく知りたい場合には、主治医と遺伝カウンセリングについてご相談ください。

4）運動はどのくらいしてもいいですか？

大きく制限が必要になることはほとんどありません。むしろ、近年では適度な運動を行うことが推奨されています。運動の際には脱水にならないように塩分や水分をしっかりととってください。

5）腎移植を受けた後の再発はありますか？

移植された腎臓にネフロン癆が再発することはありません。

Clinical and Experimental Nephrology
https://doi.org/10.1007/s10157-022-02205-0

ORIGINAL ARTICLE

Ultrasonographic reference values and a simple yet practical formula for estimating average kidney length in Japanese children

Naoya Fujita[1] · Osamu Uemura[2] · Ryoko Harada[3] · Chieko Matsumura[4] · Tomoyuki Sakai[5] · Yuko Hamasaki[6] · Koichi Kamei[7] · Kentaro Nishi[7] · Tetsuji Kaneko[8] · Kenji Ishikura[9] · Yoshimitsu Gotoh[10] 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

Received: 2 August 2021 / Accepted: 22 February 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Background The assessment of kidney size is essential for treating kidney disease. However, there are no reliable and sufficiently robust ultrasonographic reference values or prediction formulas for kidney length in Japanese children, based on a sufficient number of participants.

Methods We retrospectively analyzed kidney measurements by ultrasonography in children aged 18 years or younger from eight facilities throughout Japan between January 1991 and September 2018. Detailed reference values were developed by aggregating the left and right kidneys of boys and girls separately. Simple and practical reference values were developed by combining all the data from left and right kidneys and boys and girls. The estimation formulas for the average value and lower limit of the normal range for kidney length were developed based on regression analysis.

Results Based on the aggregated kidney length data of 1984 participants (3968 kidneys), detailed reference values and simple reference values for kidney length were determined. From the regression analysis, the formula for calculating the average kidney length was generated as "kidney length (cm) = body height (m) × 5 + 2", and that for predicting the lower limit of normal kidney length in children under 130 cm was calculated as "lower limit (cm) = 0.85 × [body height (m) × 5 + 2]".

Conclusion Detailed ultrasonographic reference values of kidney length for Japanese children and simple reference values and estimation formulas for daily practice have been established.

Keywords Kidney length · Ultrasonography · Pediatric nephrology · Chronic kidney disease · Reference value · Prediction formula

✉ Naoya Fujita
fujita708@hkg.odn.ne.jp

1 Department of Pediatric Nephrology, Aichi Children's Health and Medical Center, 426 7-chome, Morioka-cho, Obu, Aichi 474-8710, Japan

2 Department of Pediatrics, Ichinomiya Medical Treatment and Habilitation Center, 1679-2 Tomida-nagaresuji, Ichinomiya, Aichi 494-0018, Japan

3 Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, 2-8-29 Musashidai, Fuchu, Tokyo 183-8561, Japan

4 Department of Pediatrics, National Hospital Organization Chibahigashi National Hospital, 673 Nitonacho, Chuo-ku, Chiba, Chiba 260-8712, Japan

5 Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science, Tsukinowa, Seta, Otsu, Shiga 520-2192, Japan

6 Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine, 6-11-1 Omori Nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan

7 Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan

8 Division of Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, 2-8-29 Musashidai, Fuchu, Tokyo 183-8561, Japan

9 Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitazato, Minami-Ku, Sagamihara, Kanagawa 252-0374, Japan

10 Department of Pediatric Nephrology, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daini Hospital, 2-9 Myoken-cho Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8650, Japan

Published online: 16 April 2022

Introduction

Assessing kidney size is essential for treating children with kidney disease. Many kidney diseases are accompanied by changes in the morphology and size of the kidneys, and the relationship between kidney function and size in children has been shown in previous reports [1, 2]. Evaluating kidney size can also provide important insight for the diagnosis and management of chronic kidney disease. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract in children, especially hypoplastic or dysplastic kidneys, can be determined by data like kidney size.

Ultrasonography is the most common diagnostic imaging method used to investigate kidneys and urinary tracts and can provide information on kidney size in children [3]. A reliable ultrasonographic reference value is crucial for assessing kidney size. Although some reports provided reference values for normal kidney measurements in children by ultrasonography [3–6], most of them were not reliable due to relatively small sample sizes. Therefore, it is vital to establish robust reference values for normal kidney size in children based on a large dataset. Additionally, determining a formula that could easily estimate average and lower limits of normal kidney length would be useful in clinical practice.

This study aimed to define detailed ultrasonographic reference values for kidney length in healthy Japanese children. We also tried to establish simple reference values of kidney length for daily practice and a simple yet practical formula that could estimate the normal lower limit of kidney length in children.

Materials and methods

Study design and data collection

In this observational retrospective study, we reviewed the medical records of pediatric participants aged 18 years or younger who underwent ultrasonography at each institution (Table 1) between January 1991 and September 2018. The inclusion criteria were as follows: (1) patients with asymptomatic hematuria, benign familial hematuria, or monosymptomatic nocturnal enuresis based on the main diagnosis at the time of ultrasonography; (2) children who underwent ultrasonography during an infant medical examination and were assumed to have normal kidneys and urinary tracts. We included participants with differences of 1 cm or more in kidney length between the left and right kidneys if there were no obvious abnormalities in morphology, internal structure, or echo intensity. We also included patients with mild hydronephrosis defined as grade 1 by the Society for Fetal Urology classification (SFU) based on the report which showed that the length of kidneys with SFU grade 1 hydronephrosis is almost equal to that of kidneys with SFU grade 0 [7].

The exclusion criteria were as follows: (1) patients with kidney or urological disorders (excluding asymptomatic hematuria, benign familial hematuria, and monosymptomatic nocturnal enuresis); (2) abnormal ultrasonography findings such as hydronephrosis with SFU grade 2 or higher, kidney cysts, horseshoe kidney, double pelvis, single kidney, and abnormal echo intensity; (3) patients with infectious or inflammatory diseases; (4) malformation syndrome including chromosomal abnormalities; (5) patients with a history of malignancy; (6) hypertensive patients requiring treatment; (7) patients with heart/liver/pancreatic disease requiring treatment; (8) women who were pregnant or could become pregnant; (9) participants considered inappropriate by the authors.

We obtained the following data from medical records retrospectively: date of birth, sex, date of ultrasonography examinations, kidney length (maximum longitudinal diameter) of the right and left kidneys measured by ultrasonography, body height, and body weight at the time of ultrasonography (if there was no data available on the day of ultrasonography, measurements within three months before and after the date of ultrasonography were accepted), body position at the time of ultrasonography, gestational age, birth body weight, and the presence or absence of SFU grade 1 hydronephrosis.

In this study, we only used data collected from ultrasonography results prepared by pediatric nephrologists, radiologists, and medical sonographers proficient in pediatric kidney ultrasonography. The type of ultrasound machine system, ultrasonic probe, and acoustic operating frequency were not specified.

Reference values of kidney length for ultrasonography

Reference values of kidney length for ultrasonography for each age and body height were calculated from the collected data. Values by age were summarized as follows: every 3 months for 1 year, every 6 months between 1 and 2 years, and every year between 2 and 18 years old. Values of body height were summarized for each 10 cm body height (50 to 59.9 cm, 60 to 69.9 cm, etc.). Then, we calculated the mean ± 2 standard deviations (SD) for each age and body height group. Detailed reference value tables were created and organized separately by sex, and by right or left kidneys. Simple and practical reference value tables for daily clinical use were developed by combining all the data regardless of sex or kidney position.

Table 1 Clinical characteristics of participants and data-providing facilities

Age (years) ($n=1984$)	8.0(4.3)
Sex	
Male	889 (44.8%)
Female	1095 (55.2%)
Body height (cm) ($n=1771$)	124.9 (27.8)
Body weight (kg) ($n=1783$)	28.1(14.5)
Gestational age (week) ($n=698$)	38.9(1.7)
Birth weight (g) ($n=1115$)	3037.1(432.4)
SFU grade	
Grade 0	1660 (83.7%)
Grade 1	303 (15.2%)
No data	21 (1.1%)
Position ($n=3968$ kidneys)[a]	
Prone	2844 (71.7%)
Supine	1039 (26.2%)
Lateral position	73 (1.8%)
Sitting position	10 (0.3%)
No data	2 (0.05%)
The facility that provided the data for this study[b]	
Aichi Children's Health and Medical Center	
Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daini Hospital	
Kitasato University School of Medicine	
National Center for Child Health and Development	
National Hospital Organization Chibahigashi National Hospital	
Shiga University of Medical Science	
Toho University Faculty of Medicine	
Tokyo Metropolitan Children's Medical Center	

Data are presented as mean (SD) or *n* (%)

SFU Society for fetal urology

[a]The result is shown by the number of kidneys because there are cases in which the left and right kidneys were measured in different positions

[b]Facility names are listed in alphabetical order

Formula for estimating kidney length by ultrasonography

Linear regression analysis was used to create a prediction formula for kidney length based on age or body height.

A simple and practical formula for estimating kidney length by ultrasonography

A simple formula for predicting kidney length for daily clinical use was developed based on the regression formula using the combined data of all participants. To simplify the formula, we rounded off to the first decimal place for each term of the regression formula.

A simple formula for estimating the lower limit of normal kidney length for children by ultrasonography

A formula for estimating the lower limit of normal kidney length was developed using the prediction formula for kidney length. We set the lower limit of kidney length as "mean—2 SD" and converted it to "mean × (1–2 SD/mean)" so that it could be expressed by a single equation using a coefficient and calculated "2 SD/mean" from the collected data of age or body height groups with 100 or more participants. While using this formula for screening, we adopted the rounded down values as the "2 SD/mean" so that participants with borderline values could be detected as requiring

attention. To evaluate the performance of this prediction formula, we examined the rate of participants who were below the lower limit based on the lower limit value calculated from the formula. This evaluation was performed for all participants younger than 10 years of age, which is equivalent to approximately 130 cm or less in height; where kidney size is considered to be a more important indicator of congenital kidney disease than it is in older children.

Difference in measured values at each facility

When comparing values by institution, we considered the issue of legitimacy when using a small amount of data for regression analysis, and therefore only examined institutions that reported more than 100 cases.

Differences in measured values according to sex, kidney position, and body position

To examine the differences in kidney length according to sex, kidney position, and body position during ultrasonography, each regression line corresponding to body height and kidney length was compared to its 95% confidence intervals in all participants.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS® version 26 (IBM, Chicago, USA), to clarify descriptive statistics and linear regression analysis.

Results

Characteristics of the study population (Table 1)

The data of 1997 participants were obtained from eight facilities throughout Japan. Of these, 1984 children; 889 boys and 1095 girls, who fulfilled the eligibility criteria, were included (Fig. 1). However, since height data were missing in 213 cases, 1771 (89.3%) cases were included for regression with height.

Reference values of kidney length by ultrasonography

Tables 2 and 3 show the detailed reference values for kidney length ± 2 SD for each age and body height group. Since there was only one patient (two kidneys) with a body height less than 50 cm, they were excluded from Table 3. Tables 4 and 5 show the simple reference values for kidney length, regardless of sex or kidney position, for each age and body height group.

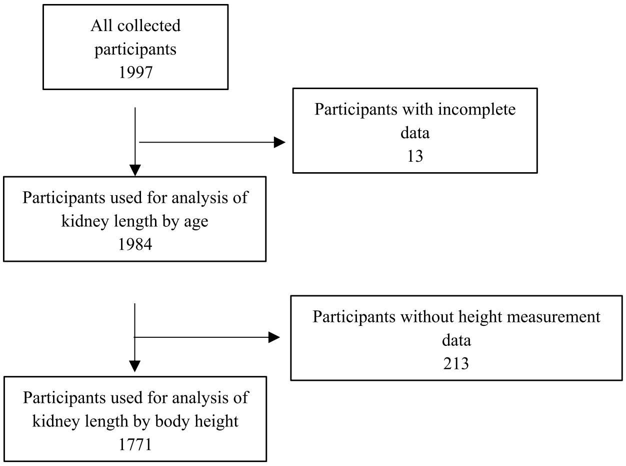


Fig. 1 Participant selection flow chart

Formula for estimating kidney length by ultrasonography

As shown in Supplementary Fig. S1, the reference values of kidney length for each height were almost completely linear when plotted on the height-length graph, while those for each age formed a curve. From this, we decided to use height data for the prediction formula of kidney length.

The kidney lengths measured by ultrasonography by body height for 1771 participants (3542 kidneys) and their regression lines are shown in Fig. 2. The regression formula and coefficient of determination of kidney length (cm) and body height (cm) for all participants combined was $y = 0.496x + 2.0836$ ($R^2 = 0.8234$).

A simple yet practical formula for estimating average kidney length by ultrasonography

Based on the regression equation for all participants mentioned above, each term was rounded off to the first decimal place and as a result, we set a simple and practical formula for estimating the average value of kidney length by body height as "body height (m) × 5 + 2". Supplementary Fig. S2 shows the measured ultrasonographic values of kidney length by body height, their regression line, and a straight line indicating the results of the estimated average values of kidney length calculated by this formula.

A simple formula for estimating the lower limit of normal kidney length for children by ultrasonography

Table 6 shows the results of the "2 SD/mean" reference values for each height group. The calculated average value for "2 SD/mean" values from the data with a sufficient

Table 2 Detailed reference values of kidney length by ultrasonography according to age

Age	(m/y)	Kidney length (cm)												
		Boys							Girls					
		Right kidney				Left kidney			Right kidney				Left kidney		
		n	Mean	Mean +2sd	Mean -2sd	Mean	Mean +2sd	Mean -2sd	*n*	Mean	Mean +2sd	Mean -2sd	Mean	Mean +2sd	Mean -2sd
0–2	(m)	21	5.0	6.2	3.8	5.1	6.0	4.2	7	4.9	6.0	3.7	5.2	6.5	3.9
3–5		25	5.5	6.6	4.4	5.6	6.6	4.6	6	4.9	6.5	3.3	5.3	7.1	3.6
6–8		17	5.4	6.7	4.1	5.8	7.0	4.5	4	5.2	7.4	3.0	5.5	7.0	4.1
9–11		17	5.5	6.7	4.3	5.8	6.6	4.9	9	5.7	6.8	4.6	6.0	7.2	4.7
12–17		23	5.8	6.5	5.2	6.0	7.0	4.9	13	5.7	6.8	4.6	6.1	7.1	5.0
18–23		12	5.9	7.1	4.7	6.4	7.5	5.3	6	6.3	7.3	5.3	6.4	7.8	4.9
2	(y)	20	6.5	7.5	5.5	6.7	7.6	5.8	26	6.4	7.4	5.4	6.6	7.4	5.7
3		108	6.6	7.7	5.6	6.9	8.0	5.8	174	6.7	7.8	5.6	6.9	8.0	5.8
4		44	7.1	8.3	5.9	7.3	8.9	5.7	65	7.0	8.2	5.9	7.2	8.5	6.0
5		46	7.4	8.6	6.3	7.6	8.9	6.4	46	7.5	8.7	6.3	7.5	8.8	6.1
6		78	7.7	9.0	6.4	7.8	9.2	6.4	86	7.8	9.0	6.6	7.9	9.3	6.5
7		65	7.9	9.3	6.6	8.1	9.7	6.5	96	8.0	9.3	6.7	8.1	9.6	6.6
8		59	8.1	9.3	6.9	8.3	9.6	6.9	81	8.3	9.7	7.0	8.5	9.9	7.0
9		43	8.3	9.5	7.0	8.5	9.8	7.3	66	8.2	9.7	6.8	8.5	10.1	6.8
10		45	8.7	10.0	7.4	9.0	10.3	7.7	74	9.0	10.5	7.6	9.2	10.7	7.7
11		46	9.2	10.6	7.8	9.3	10.9	7.7	94	9.4	10.9	8.0	9.5	10.9	8.1
12		72	9.6	11.6	7.7	9.7	11.6	7.8	85	9.7	11.2	8.2	9.9	11.5	8.3
13		55	10.2	11.9	8.5	10.4	11.9	9.0	71	9.9	11.5	8.3	10.0	11.5	8.4
14		55	10.0	11.4	8.6	10.2	11.8	8.6	60	10.0	11.3	8.6	10.2	11.6	8.7
15		30	10.4	12.3	8.5	10.5	12.3	8.6	17	10.0	11.6	8.5	10.2	11.5	8.8
16		4	10.4	12.6	8.3	10.3	12.8	7.8	4	10.2	12.3	8.2	10.5	14.2	6.7
17		2	11.0	11.1	11.0	11.3	11.6	11.0	2	10.1	10.1	10.1	10.6	11.0	10.1
18		2	10.2	10.3	10.0	10.3	10.4	10.3	3	9.8	10.4	9.2	10.2	12.1	8.3

SD standard deviation, *m* months, *y* years

number of participants of 100 or more was 0.156, and the rounded down value of 0.15 was applied to "mean × (1–2 SD / mean)". As a result, the formula for calculating the value of the lower limit of kidney length was set as "mean × 0.85" i.e. "0.85 × [body height (m) × 5 + 2]".

The number and rate of participants whose actual kidney lengths were shorter than the lower limit by this formula is shown in Table 6. When the formula was applied to all cases or cases with a height of 130 cm or less, the rate of cases judged to be below the normal range was approximately 2.1% and 2.3%, respectively. The rate of being below the lower limit of the normal range tended to be small in participants with a body height of 140 cm or more. Figure 3 shows the measured kidney length by height, the estimated normal values of kidney length by height, and the lower limit of the normal range by this formula for children with body height up to 130 cm.

Difference in measured values for each facility

Figure 4 shows the measured values for five facilities, which reported more than 100 cases. As shown in the figure, there were differences in the measured values depending on the facility.

Differences in measured values according to sex, kidney position, and body position

The regression lines, regression formulas, and coefficients of determination for boys and girls, for right and left kidneys, and for each body position are shown in Supplementary Fig. S3 and S4. The regression lines for body height and kidney length in all participants along with their 95% confidence intervals are also shown in Supplementary Fig. S5 and S6. Each regression line was within a narrow range, but some

Table 3 Detailed reference values of kidney length by ultrasonography according to body height

Body height (cm)	Kidney length (cm)													
	Boys							Girls						
	Right kidney				Left kidney			Right kidney				Left kidney		
	n	Mean	Mean +2sd	Mean -2sd	Mean	Mean +2sd	Mean -2sd	*n*	Mean	Mean +2sd	Mean -2sd	Mean	Mean +2sd	Mean -2sd
50–59.9	12	5.0	6.4	3.5	5.0	5.9	4.2	6	4.6	5.4	3.9	4.9	5.3	4.6
60–69.9	20	5.3	6.4	4.3	5.5	6.5	4.5	11	5.3	6.9	3.6	5.4	6.2	4.5
70–79.9	27	5.7	6.9	4.6	5.9	7.0	4.7	18	5.9	6.9	4.9	6.2	7.0	5.4
80–89.9	25	6.3	7.5	5.2	6.6	7.5	5.7	40	6.4	7.5	5.2	6.5	7.3	5.6
90–99.9	90	6.6	7.7	5.5	6.9	7.9	5.8	170	6.7	7.7	5.8	6.9	8.0	5.8
100–109.9	64	7.2	8.2	6.1	7.4	8.7	6.0	80	7.3	8.5	6.1	7.4	8.8	6.1
110–119.9	93	7.7	9.0	6.5	7.8	9.1	6.5	116	7.8	8.9	6.7	7.8	9.2	6.5
120–129.9	85	8.1	9.3	6.9	8.2	9.5	6.9	128	8.2	9.2	7.1	8.3	9.4	7.2
130–139.9	77	8.5	9.7	7.2	8.8	10.1	7.5	98	8.6	10.2	7.1	8.7	10.3	7.1
140–149.9	46	9.2	10.7	7.7	9.3	10.8	7.8	130	9.3	10.4	8.1	9.4	10.9	7.9
150–159.9	71	9.5	11.1	8.0	9.8	11.5	8.1	166	9.9	11.1	8.6	10.0	11.3	8.7
160–169.9	93	10.1	11.4	8.7	10.3	11.7	8.9	58	10.2	11.9	8.6	10.3	12.0	8.6
170–179.9	40	10.6	11.9	9.3	10.6	11.9	9.3							
180–189.9	5	11.4	14.3	8.4	11.4	12.8	10.1							

SD standard deviation

segments of the lines were found to deviate from the 95% confidence intervals.

Discussion

In this study, we developed the ultrasonographic reference values for kidney length in Japanese children based on the data of 1984 participants (3968 kidneys) from eight facilities throughout Japan. Detailed and simple reference value tables by age and by height were prepared; the detailed tables were shown separately by sex, and by right or left position, and the simple tables were shown regardless of sex or position. Additionally, we developed an estimation formula for kidney length by ultrasonography. The regression equation of kidney length (cm) and body height (cm) was "$y = 0.0496x + 2.0836$ ($R^2 = 0.8234$)". Based on these results, we proposed the following simple and practical estimation formulas: "the estimated average kidney length (cm) = body height (m) × 5 + 2" for all children, and "the estimated lower limit of normal kidney length (cm) = 0.85 × [body height (m) × 5 + 2]" for children up to 130 cm tall. These are the first reference values created with a sufficiently large number of participants, and simple reference values and estimating formulas are expected to be widely utilized in daily clinical practice.

Reliable reference values for clinical use should be based on the data of a sufficient number of participants. However, most previous reports on ultrasonographic reference values of kidney length in children were based on the data of approximately 200 to 1000 participants, and the number of participants per age group was small [3, 4, 6]. Our reference values, especially the simple ones, were considered more reliable than previously reported values because they were based on a much larger number of participants for each age and height group.

The clinical reference values should be applicable to a variety of situations at multiple institutions. Most previous reports of kidney size by ultrasonography in children were based on measurements performed by a limited number of examiners on the same ultrasonography device in the same body position and in a single facility [5]. However, it has not been fully verified whether these values can be applied when other examiners use different models at other facilities or with different body positions. The data we used to create reference values in this study were obtained from multiple examiners at eight facilities throughout Japan using different ultrasonography systems. We also did not limit the body position at the time of ultrasonography. Previous reports have shown that kidney length differs depending on the body position during ultrasonography [8]. Although we could not analyze kidney length in the lateral and sitting positions due to the insufficient number of participants, we did find that the difference between the supine and prone positions was small and practically negligible (Supplementary Fig. S4 and S6). Therefore, our results can be considered to be more

Table 4 Simple and practical reference values of kidney length by ultrasonography for practical clinical use by age

Age	(m/y)	*n*	kidney length (cm)		
			mean	mean +2SD	mean -2SD
0–2	(m)	56	5.0	6.1	3.9
3–5		62	5.4	6.7	4.2
6–8		42	5.5	6.9	4.2
9–11		52	5.7	6.8	4.6
12–17		72	5.9	6.9	4.9
18–23		36	6.2	7.4	5.0
2	(y)	92	6.5	7.5	5.6
3		564	6.8	7.9	5.7
4		218	7.2	8.5	5.8
5		184	7.5	8.7	6.3
6		328	7.8	9.1	6.5
7		322	8.0	9.5	6.6
8		280	8.3	9.7	7.0
9		218	8.4	9.8	6.9
10		238	9.0	10.5	7.6
11		280	9.4	10.9	7.9
12		314	9.7	11.5	8.0
13		252	10.1	11.7	8.5
14		230	10.1	11.6	8.6
15		94	10.3	12.0	8.6
16		16	10.4	12.8	7.9
17		8	10.7	11.7	9.8
18		10	10.1	11.1	9.1

SD standard deviation, *m* months, *y* years

Table 5 Simple and practical reference values of kidney length by ultrasonography for practical clinical use by body height

Body height (cm)	*n*	kidney length (cm)		
		Mean	Mean +2SD	Mean -2SD
50–59.9	36	4.9	5.9	3.9
60–69.9	62	5.4	6.5	4.3
70–79.9	90	5.9	7.0	4.8
80–89.9	130	6.4	7.4	5.4
90–99.9	520	6.8	7.8	5.7
100–109.9	288	7.3	8.6	6.1
110–119.9	418	7.8	9.0	6.5
120–129.9	426	8.2	9.4	7.0
130–139.9	350	8.6	10.1	7.2
140–149.9	352	9.3	10.7	7.9
150–159.9	474	9.9	11.3	8.4
160–169.9	302	10.2	11.7	8.7
170–179.9	82	10.6	12.0	9.2
180–189.9	10	11.4	13.6	9.2

SD standard deviation

widely applicable than previously reported findings and may be specifically used for measurements in the prone and supine positions.

There may be differences in kidney length depending on gestational age and birth weight [9]. Given that considerable data on gestational age or birth weight were lacking among the participants included in this study (Table 1), it should be noted that our results include findings of cases wherein where we could not clearly ascertain preterm birth and/or of participants with a low birth weight history. As a reference, data on kidney length in participants with clear data on gestational age and body weight at birth are shown in Supplementary Fig. S7.

Simple reference values can be more useful for daily clinical use than detailed ones. However, the creation of simple reference values by combining the data of both left and right kidneys could be considered controversial, because the length of the left kidney has been reported to be slightly longer than the right kidney in previous studies [6, 10]. In this study, slight but significant differences in length were also observed between the left and right kidney, and between boys and girls (Fig. 2, Supplementary Fig. S1, S3, and S5). However, these differences were considered minor enough to be practically insignificant in daily clinical practice. Therefore, we thought that the simple reference values that we developed by combining all the data can be applied to daily clinical practice regardless of sex and kidney position.

A simple predictive formula that can easily estimate normal kidney length at the bedside would be highly useful in clinical practice. Several formulas for predicting the normal length of kidneys in children based on age and/or body height have been shown in previous reports (Supplementary Table S1) [3–6, 10–13]. However, these formulas were relatively complicated for daily use at the bedside. Therefore, we tried to create a simpler estimation formula. Of the formulas shown in Supplementary Table S1, there were similarities between the formulas of Kim et al. [11] and our own. This could be due to the fact that both sets of formulas were based on data from East Asian children.

Whether age or body height is more appropriate as a parameter for estimating kidney length has not been sufficiently investigated. One previous study reported a simple formula that used age data to predict normal kidney length in children [6]. However, in our data on kidney length, the relationship with body height was almost linear, while the relationship with age was a curve similar to a growth curve. Furthermore, although there was almost no difference in kidney length by body height between boys and girls, kidney length tended to differ by age between boys and girls after puberty (Supplementary Fig. S1). Therefore, we considered body height a more appropriate measure than age to establish a single, simple, and practical predictive formula. For these reasons, based on the regression equation of body height

Fig. 2 Kidney length by ultrasonography of right (light red cross) and left (light orange cross) kidneys of girls and those of right (light blue cross) and left (light green cross) kidneys of boys according to body height. Colored solid lines show each regression line, and the thick black dashed line indicates the regression line for all participants

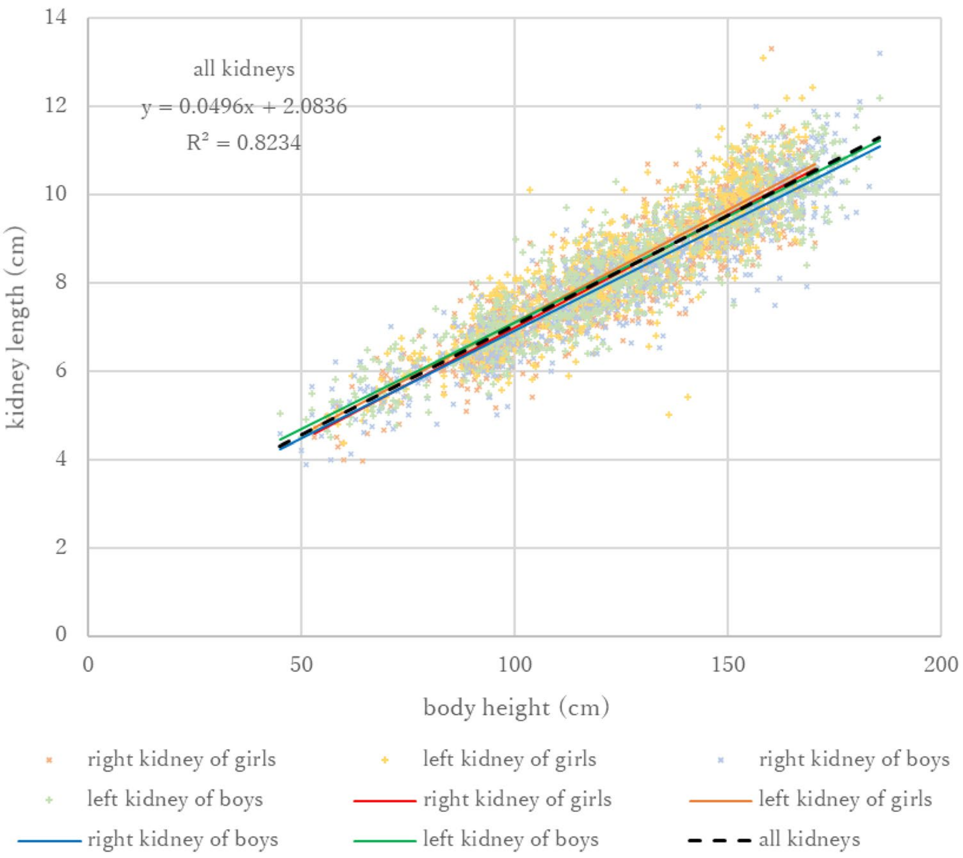


Table 6 The 2 SD and "2 SD/mean" reference values for each height group, and the number and rate of subjects whose actual kidney length were judged shorter than the lower limit by the formula "estimated kidney length by body height × (1–0.15) (cm)"

Body height (cm)	*n*	2SD (cm)	2SD/mean	Number and rate of subjects lower than the value of "estimated kidney length by body height × (1–0.15) (cm)"	
				n (kidney)	Rate (%)
50–59.9	36	1.01	0.20	1	2.8
60–69.9	62	1.12	0.21	3	4.8
70–79.9	90	1.09	0.18	3	3.3
80–89.9	130	1.03	0.16	4	3.1
90–99.9	520	1.05	0.15	9	1.7
100–109.9	288	1.27	0.17	9	3.1
110–119.9	418	1.24	0.16	11	2.6
120–129.9	426	1.16	0.14	6	1.4
130–139.9	350	1.46	0.17	13	3.7
140–149.9	352	1.40	0.15	5	1.4
150–159.9	474	1.43	0.14	6	1.3
160–169.9	302	1.51	0.15	4	1.3
170–179.9	82	1.36	0.13	2	2.4
180–189.9	10	2.16	0.19	0	0.0

SD standard deviation

and kidney length from our results, we propose "estimated average kidney length (cm) = body height (m) × 5 + 2" as a simple prediction formula. Using this formula, the estimated average kidney length can be easily calculated at the bedside regardless of sex and kidney position.

The normal range of kidney length is as important as the average value, and it would be highly useful if the lower limit of normal kidney length can be easily clarified at the bedside. Therefore, we suggest that "0.85 × the estimated average value of kidney length (cm)." could be used as the prediction formula for estimating the lower limit of kidney length.

However, when this formula was applied to participants with a body height of 140 cm or more, the rate of being judged below the lower limit was low (Table 6); hence, it was considered inappropriate to apply this formula to taller participants. In contrast, when this formula was applied to those with a body height of 130 cm or less, which corresponds to under 10 years of age, 2.3% were judged to be below the normal range (Table 6); therefore, it was considered appropriate for this prediction formula to be used for children with a body height of 130 cm or less.

There are some limitations to this study. First, we included patients with asymptomatic hematuria, benign familial hematuria, and monosymptomatic nocturnal

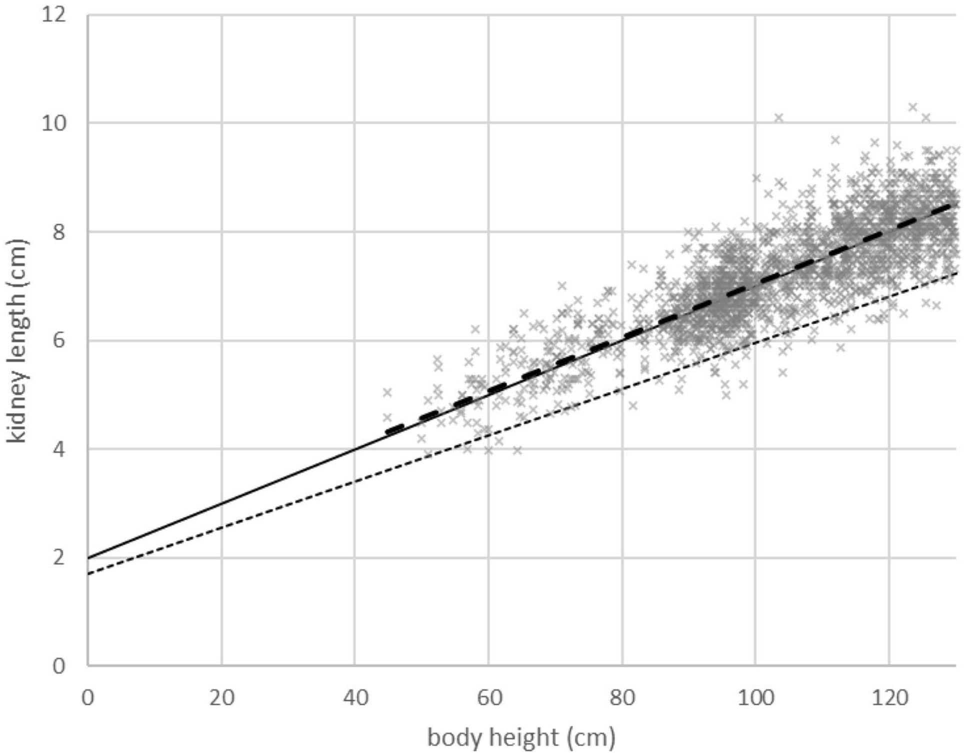


Fig. 3 The measured values of kidney length by height by ultrasonography, their regression line (thick dashed line), and the estimated normal values of kidney length (solid line). The straight dotted line shows the lower limit of the normal range by this calculation formula (dotted line). Body height is shown in meters up to 1.3 m

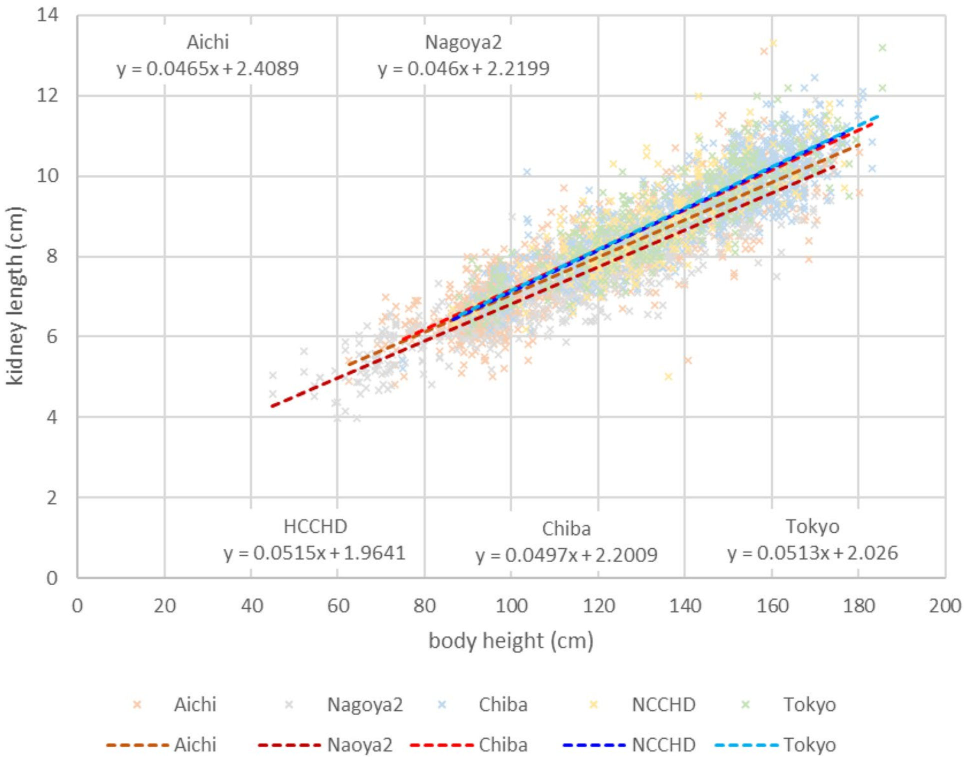


Fig. 4 Kidney length by ultrasonography by body height for five facilities, which reported more than 100 cases. Aichi: Aichi Children's Health and Medical Center, Nagoya2: Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daini Hospital, Chiba: National Hospital Organization Chiba-higashi National Hospital, NCCHD: National Center for Child Health and Development, Tokyo: Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

enuresis, in addition to healthy children who underwent ultrasonography during physical examination. Strictly speaking, these patients may not be considered healthy. However, we only excluded children with diseases that might affect kidney size. Second, some cases reported as SFU grade 1 were not described as bilateral or unilateral; therefore, the

actual number of kidneys with SFU grade 1 was unknown. Third, the number of participants varied depending on the age and body height categories. For example, the number of 3-years-old children included was extremely large compared to other age groups; both younger and older, due to the medical examination required of 3-years-old children in Japan. Since the number of participants under 2 and over 16 years was insufficient, as well as those with body height less than 60 cm or over 180 cm, the reference values for kidney length in these age and body height groups were unreliable. Finally, we conducted research by collecting data measured by multiple examiners using different types of ultrasound machine systems at multiple facilities throughout Japan. The technical quality of each examiner who performed ultrasonography was guaranteed based on the study method that specified the qualification of the examiner. However, the differences in the measurement values due to technical skill variations of each examiner and ultrasound machine system distinctions were not examined.

Conclusions

Ultrasonographic reference values and simple prediction formulas for normal kidney length in healthy Japanese children under 18 years were developed in this study. These reference values and prediction formulas can be applied in any facility regardless of sex, kidney position, presence of SFU grade 1 hydronephrosis, and body position at the time of ultrasonography. We propose "the estimated average kidney length (cm) = body height (m) × 5 + 2" as a simple and practical calculation formula for predicting normal kidney length in children under 18 years. We also propose the formula "the estimated lower limit of normal kidney length (cm) = 0.85 × [body height (m) × 5 + 2]" to estimate the lower limit of normal kidney length for children up to 130 cm tall.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1007/s10157-022-02205-0.

Author contributions NF, OU, and KI contributed to the study's conception and design. Data acquisition was performed by NF, RH, CM, TS, YH, KN, KI, and YG. Data analysis was performed by NF, OU, TK, and YG. All authors read and approved the final manuscript.

Funding This work was funded by childhood-onset, rare and intractable kidney diseases in Japan, research on rare and intractable diseases, Health, Labour and Welfare Sciences Research Grants (20FC1028).

Declarations

Conflict of interest The authors have declared that no conflicts of interest exist.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Institutional Review Board of the first author's facility (approval number 2018097) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent The Institutional Review Board waived the requirement for informed consent due to the retrospective nature of this study.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

References

1. Bakker H, Kooijman MN, van der Heijden AJ, Hofman A, Franco OH, Taal HR, Jaddoe VW. Kidney size and function in a multiethnic population-based cohort of school-age children. Pediatr Nephrol. 2014;29:1589–98.
2. Jovanovic D, Gasic B, Pavlovic S, Naumovic R. Correlation of kidney size with kidney function and anthropometric parameters in healthy subjects and patients with chronic kidney diseases. Ren Fail. 2013;35:896–900.
3. Rosenbaum DM, Korngold E, Teele RL. Sonographic assessment of renal length in normal children. AJR Am J Roentgenol. 1984;142:467–9.
4. Oh MS, Hwang G, Han S, Kang HS, Kim SH, Kim YD, Kang KS, Shin KS, Lee MS, Choi GM, Han KH. Sonographic growth charts for kidney length in normal Korean children: a prospective observational study. J Korean Med Sci. 2016;31:1089–93.
5. Otiv A, Mehta K, Ali U, Nadkarni M. Sonographic measurement of renal size in normal Indian children. Indian Pediatr. 2012;49:533–6.
6. Akhavan A, Brajtbord JS, McLeod DJ, Kabarriti AE, Rosenberg HK, Stock JA. Simple, age-based formula for predicting renal length in children. Urology. 2011;78:405–10.
7. Kelley JC, White JT, Goetz JT, Romero E, Leslie JA, Prieto JC. Sonographic renal parenchymal measurements for the evaluation and management of ureteropelvic junction obstruction in children. Front Pediatr. 2016;4:42.
8. Carrico CW, Zerin JM. Sonographic measurement of renal length in children: does the position of the patient matter? Pediatr Radiol. 1996;26:553–5.
9. Gilarska M, Raaijmakers A, Zhang ZY, Staessen JA, Levtchenko E, Klimek M, Grudzien A, Starzec K, Allegaert K, Kwinta P. Extremely low birth weight predisposes to impaired renal health: a pooled analysis. Kidney Blood Press Res. 2019;44:897–906.
10. Hodson CJ, Drewe JA, Karn MN, King A. Renal size in normal children: a radiographic study during life. Arch Dis Child. 1962;37:616–22.
11. Kim JH, Kim MJ, Lim SH, Kim J, Lee MJ. Length and volume of morphologically normal kidneys in Korean children: ultrasound measurement and estimation using body size. Korean J Radiol. 2013;14:677–82.

12. Haugstvedt S, Lundberg J. Kidney size in normal children measured by sonography. Scand J Urol Nephrol. 1980;14:251–5.
13. Duminda WD, Pathirana KG, Fernando MUJ, Samarasinghe R, Ananda W, Silva KSP. Ultrasonographic length of morphologically normal kidneys in children presented to a premier tertiary healthcare setting of Sri Lanka. BMC Nephrol. 2019;20:183.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Manuscript

Click here to view linked References

Click here to access/download;Manuscript;manuscript.docx

Early predictive factors for progression to kidney failure in patients with severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT): a multicenter retrospective cohort study in Japan

Kentaro Nishi[1], Osamu Uemura[2], Ryoko Harada[3], Masaki Yamamoto[4], Yusuke Okuda[5], Kenichiro Miura[6], Yoshimitsu Gotoh[7], Tomoo Kise[8], Daishi Hirano[9], Yuko Hamasaki[10], Naoya Fujita[11], Toru Uchimura[12], Takeshi Ninchoji[13], Tetsuya Isayama[14], Riku Hamada[3], Koichi Kamei[1], Tetsuji Kaneko[15], Kenji Ishikura[5], 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

Affiliations

[1] Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

[2] Ichinomiya Medical Treatment and Habilitation Center, Aichi, Japan

[3] Department of Nephrology and Rheumatology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

[4] Department of Pediatrics, Seirei Hamamatsu General Hospital, Shizuoka, Japan

[5] Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa, Japan

[6] Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

[7] Department of Pediatric Nephrology, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daini Hospital, Aichi, Japan

[8] Department of Pediatric Nephrology, Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center and Children's Medical Center, Okinawa, Japan

[9] Department of Pediatrics, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

[10] Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan

[11] Department of Nephrology, Aichi Children's Health and Medical Center, Aichi, Japan

[12] Department of Pediatrics, Yokohama City University Medical Center, Kanagawa, Japan

[13] Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Hyogo, Japan

[14] Division of Neonatology, Center of Maternal-Fetal Neonatal and Reproductive Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

[15] Division of Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

Corresponding author/reprint requests:

Kenji Ishikura, MD, PhD, Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitazato, Minami-ku, Sagamihara, Kanagawa 252-0374, Japan.

E-mail: k-ishikura@umin.ac.jp

Tel: +814247788111; Fax: +814247789371

ORCID: 0000-0003-2692-6437

Abstract

Background: Severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) progresses to infantile kidney failure with replacement therapy (KFRT). Although prompt and precise prediction of kidney outcome is important, early predictive factors for its progression remain unknown.

Methods: This retrospective cohort study included patients with CAKUT treated at 12 centers between 2009 and 2020. Patients with a maximum serum creatinine level ≤1.0 mg/dL during the first 3 days, patients who died of respiratory failure during the neonatal period, patients who progressed to KFRT within the first 3 days, and patients lacking sufficient data were excluded.

Results: Of a total of 2187 patients with CAKUT, 92 patients were finally analyzed. Twenty-five patients (27%) progressed to KFRT and 24 (26%) had stage 3−5 chronic kidney disease without replacement therapy during the median observation period of 52.0 (interquartile range, 22.0−87.8) months. Among these, 22 (24%) progressed to infantile KFRT. The kidney survival rate during infantile period was significantly lower in patients with a maximum serum creatinine level during the first 3 days (Cr-day3-max) ≥2.5 mg/dL (21.8%) compared with those with a Cr-day3-max <2.5 mg/dL (95.2%) (log-rank, $P < 0.001$). Multivariate analysis identified Cr-day3-max ($P < 0.001$) and oligohydramnios ($P = 0.025$) as associated with higher risks of infantile KFRT. Eighty-two patients (89%) were alive at last follow-up.

Conclusion: Neonatal kidney function, including Cr-day3-max, was strongly associated with kidney outcome in patients with severe CAKUT. Aggressive therapy for severe CAKUT may have good long-term life outcomes through infantile dialysis and kidney transplantation.

Trial Registration: Not applicable

Key words: chronic kidney disease; dialysis; kidney transplantation; children; congenital anomalies of the kidney and urinary tract

Introduction

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) comprises a broad range of congenital disorders of the kidney and urinary tract, including hypoplastic kidney, dysplastic kidney, kidney agenesis, posterior urethral valves, and congenital obstruction uropathy.[1,2] Although the severity can range from normal kidney function to neonatal or infantile kidney failure with replacement therapy (KFRT), CAKUT in children is the most common cause of both chronic kidney disease (CKD) and KFRT.[3-5]

Patients with CAKUT and complicated kidney dysfunction during the neonatal period may require dialysis and systemic management from an early age.[6,7] Although the management of neonates and infants with kidney failure remains challenging and demanding, even in pediatric nephrology centers, the mortality rate has improved significantly in recent decades in line with advancements in dialysis technology and clinical expertise.[6,8] Accordingly, early prediction of the timing and indications for dialysis initiation in infants with kidney failure is important for making an appropriate decision regarding early patient transfer to a treatment center. However, early predictive factors for the progression of CAKUT to infantile KFRT remain to be clarified in a large study cohort.

We therefore investigated the kidney outcomes and associated risk factors of KFRT during the neonatal or infantile period in patients with severe CAKUT in a multicenter study.

Materials and Methods

Study design, site, and participants

This retrospective cohort study included patients who developed CAKUT with kidney dysfunction at birth between January 1, 2009 and August 31, 2020. Twelve pediatric nephrology centers that deliver infantile dialysis treatment in Japan submitted data to this study, including six university hospitals, three children's hospitals, and three local hospitals. Patients diagnosed with hypoplastic kidney, dysplastic kidney including multicystic dysplastic kidney, kidney agenesis, and urinary tract obstruction were included. Patients with hydronephrosis alone or reflux nephropathy alone were excluded. Patients with a maximum serum creatinine (SCr) level ≤1.0 mg/dL during the first 3 days, patients who died of respiratory failure within the neonatal period, patients who progressed to KFRT within the first 3 days, and patients who lacked sufficient data on SCr levels during the first 3 days were also excluded.

Data collection

Anonymized data were extracted remotely from the 12 centers using the hospitals' patient administration systems. We identified subjects by first querying each hospital's electronic medical record system for the insurance-related disease. Patients who satisfied the inclusion criteria after subsequent medical record review were included in the study. The following data were collected from the medical records to determine the clinical courses of the patients: sex, birth information, oligohydramnios, primary kidney diagnosis and associated diseases including syndrome/genetic diagnosis, lower urinary tract function, extrarenal congenital

complications, other complications, neonatal complications, laboratory data, treatment including kidney replacement therapy, time to KFRT, kidney outcome, death, and follow-up duration. Laboratory data included all SCr levels during the neonatal period.

Outcome

The primary endpoint was infantile KFRT. The secondary endpoint was neonatal KFRT and progression to CKD. Infantile KFRT was defined as progression to KFRT within the first year of life and neonatal KFRT was defined as progression to KFRT within the first 28 days of life. According to the Kidney Disease Improvement Global Outcome guidelines for CKD in 2012, CKD stages 1−5 were classified as a glomerular filtration rate (GFR) of >90, 60−90, 30−59, 15−29, and <15 mL/min/1.73 m^2, respectively.[9]

Definitions

CAKUT was diagnosed using combined data from kidney ultrasonography, kidney scintigraphy, and/or voiding cystourethrography carried out by nephrologists at each institution. Voiding cystourethrography was only performed in a selected subgroup of patients. Syndromic CAKUT was defined as CAKUT with congenital extrarenal complications.

Patients with kidney failure included patients with kidney-associated death without initiation of dialysis. The estimated GFR (eGFR) was calculated using the creatinine-based equation in Japanese children with CKD[10,11] and was then used for staging of CKD. Neonatal acute kidney injury (AKI) was defined as an SCr

>1.5 mg/dL or an increase ≥0.2–0.3 mg/dL per day from a previous lower value and an elevation of SCr unexplained by the natural history of progression to kidney failure on CAKUT.[12]

We defined Cr-day3-max as the maximum SCr level during the first 3 days. SCr was measured by the enzymatic method. Infantile dialysis was necessary for patients with inadequate nutrition, uncontrollable metabolic acidosis and electrolyte abnormalities, and fluid overload.[6] Low eGFR alone was not an indication for dialysis.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as median with interquartile range (IQR) and categorical variables were expressed as number (%). Normally distributed continuous variables were compared using *t*-tests and non-normally distributed variables were compared using Mann-Whitney U tests. Categorical variables were compared by χ^2 tests. Infantile and neonatal kidney survival were analyzed by the Kaplan−Meier method to evaluate time until occurrence of outcome. Differences between groups were compared using the log-rank test. Risk factors for infantile KFRT were determined by multivariate analysis using a Cox proportional hazard regression model. Cr-day3-max, oligohydramnios, gestational age, bilateral kidney lesion, and neonatal AKI were adjusted as risk factors.

A two-sided P value < 0.05 was considered to indicate statistical significance. All statistical analyses were performed using the JMP software package for Macintosh, 14.2 (SAS Institute Japan, Tokyo, Japan).

Ethics

This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and the Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects of the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan. The study protocol was approved by the institutional ethics committee of the National Center for Child Health and Development (approval no. 2020−169). Study approval with agreement for data was shared among each institution's ethics committee. In agreement with the abovementioned guidelines, informed consent was not required for participation in the study.

Results

Patient characteristics

During the study period, 2187 patients with CAKUT treated at 12 centers fulfilled the inclusion criteria. Of these, 2083 patients with a maximum SCr level ≤1.0 mg/dL during the first 3 days, six patients who died of respiratory failure within the neonatal period, two patients who progressed to KFRT within the first 3 days, and four patients who lacked data on SCr levels during the first 3 days were excluded from the study. The final analyses therefore included 92 patients (56 male, 36 female) (Fig. 1).

Table 1 summarizes the clinical characteristics of the study cohort. Briefly, approximately 50% were low birth weight infants, including five and two with very low birth weight and extremely low birth weight, respectively. The most common primary diagnosis of CAKUT was bilateral hypoplastic dysplastic kidney. Bilateral kidney lesions were observed in 61 patients (66%) and unilateral lesions in 31 patients (34%). Twenty-nine patients (32%) had identified syndromes associated with CAKUT. Oligohydramnios was complicated in 29 patients (32%). Lower tract obstruction was treated before the initiation of dialysis in all affected patients.

Bilateral kidney lesions ($P < 0.001$), oligohydramnios ($P < 0.001$), neonatal AKI ($P = 0.042$), neonatal infection ($P = 0.002$), neonatal ventilator use ($P < 0.001$), and neonatal inotrope use ($P = 0.005$) were significantly related to infantile KFRT (Table 1).

Neonatal and infantile KFRT

Of the 92 patients, 22 (24%) progressed to infantile KFRT, including 10 patients (11%) who progressed during the neonatal period. The remaining 70 patients did not progress to KFRT during the infantile period.

Kidney outcome at last follow-up

Of the 70 patients who did not progress to infantile KFRT, 17 (24%) had stage 1 CKD, 26 (37%) had stage 2 CKD, 16 (23%) had stage 3 CKD, six (9%) had stage 4 CKD, two (3%) had stage 5 CKD without replacement therapy, and three (4%) had progressed to KFRT at the last follow-up. Three patients progressed to KFRT for 12, 52, and 67 months, respectively. Consequently, 25 patients (27%) progressed to KFRT and 24 patients (26%) had stage 3−5 CKD without replacement therapy at the last follow-up evaluation (Fig. 2). The observation periods in 12 patients in the non-infantile KFRT group were <1 year. The ratios of KFRT (31%) and stage 3–5 CKD (24%) without replacement therapy were similar in the remaining 80 patients.

Transplantation

During the study period, 11 patients (44%) received kidney transplants at a median age of 54.0 (IQR, 37.0−62.0) months, including two (8%) who received pre-emptive kidney transplantation at 52 and 67 months, respectively.

Death

Ten patients (11%) died during the study period, with a median age of death of 10.0 (IQR, 0.8−44.0) months. The causes of death in the infantile KFRT group were kidney failure without initiation of dialysis in three patients, and sepsis, encapsulating peritoneal sclerosis, and interstitial lung disease in one patient each. The causes of death in the non-infantile KFRT group were sepsis, respiratory failure after Glenn anastomosis, pneumonia, and sudden death in one patient each.

Predictors of infantile and neonatal KFRT

The median Cr-day3-max was significantly higher in the infantile KFRT group (3.23 (IQR, 2.87−3.88) mg/dL) compared with the non-infantile KFRT group (1.30 (IQR, 1.08−1.84) mg/dL) ($P < 0.001$). Multivariable Cox proportional hazard analyses identified higher Cr-day3-max ($P < 0.001$) and oligohydramnios ($P = 0.025$) as factors associated with higher risks of infantile KFRT (Table 2). The Kaplan−Meier curves for times from birth to progression to infantile KFRT and neonatal KFRT according to cut-off values of Cr-day3-max are shown in Figures 3 and 4, respectively. All cut-off values of Cr-day3-max were significant risk factors for neonatal and infantile KFRT.

Discussion

In this multicenter retrospective cohort study, we evaluated the kidney outcomes and associated early predictive factors of infantile KFRT in children with severe CAKUT. Twenty-two of 92 patients (24%) progressed to infantile KFRT. Multivariate analysis identified higher Cr-day3-max and oligohydramnios as significant risk factors for infantile KFRT after adjusting for other risk factors, including gestational age, bilateral kidney lesions, and neonatal AKI. Prompt and precise prediction of the timing and indications for dialysis initiation in infants with severe CAKUT can improve their prognosis.

During the study period, 22 patients (24%) progressed to infantile KFRT, including 10 (11%) who progressed during the neonatal period. CAKUT generally has a longer progression time to KFRT than other causes of kidney failure, with most cases progressing after school age and adolescence in some large cohort studies.[13-16] However, the present study showed that severe CAKUT with complicated kidney dysfunction during the neonatal period progressed rapidly to KFRT. Nevertheless, 82 (89%) patients remained alive in the present study, and 11 patients (44%) who progressed to KFRT had received transplants at the last follow-up. These results suggested that the long-term outcomes could be favorable following appropriate treatment, even in patients with severe CAKUT.

More prompt and precise prediction of the timing and indications for dialysis initiation in infants with severe CAKUT is required. Although progression to KFRT should be predicted as soon as possible, SCr in early neonates may be affected by contamination with maternal SCr. We therefore selected Cr-day3-max as a prognostic indicator of KFRT in the present study. Cox proportional hazard regression analysis accordingly

identified a higher Cr-day3-max and oligohydramnios as factors significantly associated with infantile KFRT risk in the present study. The significance remained for all cut-off values of Cr-day3-max. Considering that a cut-off value associated with a kidney survival rate >95% is useful, we considered that Cr-day3-max cut-off values of 2.5 mg/dL and 3.0 mg/dL were likely to be suitable for assessing the risks of infantile KFRT and neonatal KFRT, respectively. Katsoufis et al. reported that a neonatal cystatin C level ≥3.0 mg/dL and peak SCr (maximum increase in SCr after birth) ≥2.0 mg/dL predicted progression to KFRT up to an average age of 6.1 ± 2.8 years.[7] This was consistent with the current results in that kidney function during the neonatal period reflected future kidney outcome. The cut-off value for SCr in the present study was higher than that in the previous study, which may reflect difference of indication for dialysis.

The univariate analysis identified the ratios of bilateral kidney lesions, oligohydramnios, neonatal ventilator use, neonatal inotrope use, neonatal AKI, and neonatal infection as significantly higher in the infantile KFRT group. However, because these factors were relevant confounding factors with each other, we did not add neonatal ventilator use, neonatal inotrope use, and neonatal infection into the multivariate logistic analysis. Bilateral kidney lesions is known to be a risk factor for kidney failure in patients with CAKUT.[17,18] In particular, Potter sequence which leads to fetal oligohydramnios and fatal respiratory distress due to pulmonary hypoplasia within an hour of birth was the most critically CAKUT.[19,20] We speculated that neonatal ventilator and inotrope use were associated with these fatal states. Kidney outcome is generally good if compensatory hypertrophy of the contralateral kidney is present,[18] and no patients with unilateral kidney lesions progressed to KFRT in the present study. However, predicting compensatory hypertrophy in the neonatal period is not easy.

The present study had several limitations. First, SCr was not measured every day in all patients due to the retrospective study design. However, the timing of SCR measurements was determined by neonatology and pediatric nephrology experts, and SCR was measured in all patients in the infantile KFRT group every day during first 3 days. Second, the diagnosis of AKI based on CAKUT during the neonatal period was very difficult. Moreover, the influence of AKI after the neonatal period was not fully considered in the present study.

In conclusion, patients with CAKUT who had severe kidney dysfunction during the neonatal period had poor kidney outcomes. Additionally, kidney function during the neonatal period was strongly associated with infantile KFRT. Prompt and precise prediction of kidney outcome in infants with severe CAKUT can guide the need for dialysis and management to preserve and promote residual kidney function.

Acknowledgments

The authors would like to thank Dr. Naoya Morisada for conducting the genetic diagnosis, Drs. Hitoshi Yoda, Norio Mizukaki, and Mai Kubota for providing clinical data, and Dr. Shuichi Ito for their overall contributions to the study. The authors also thank the medical editors from the Division of Education for Clinical Research at the National Center for Child Health and Development for editing a draft of this manuscript. We also thank Susan Furness, PhD, from Edanz (https://jp.edanz.com/ac) for editing a draft of this manuscript.

Declarations

Funding: This work was funded by childhood-onset, rare, and intractable kidney diseases in Japan, research on rare and intractable diseases, Health, Labour and Welfare Sciences Research Grants (20FC1028).

Competing Interests: Kenji Ishikura has received research funding from the Asahi Kasei Pharma Corporation, Novartis International AG, Japan Blood Products Organization, Teijin Pharma Limited, JCR Pharmaceuticals Co., Ltd., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Zenyaku Kogyo Co., Ltd., Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., Shionogi Co., Ltd., and The Morinaga Foundation for Health & Nutrition, and lecture fees from Asahi Kasei Pharma Corporation, Novartis International AG, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Zenyaku Kogyo Co., Ltd., Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., Teijin Pharma Limited, Astellas Pharma Inc., Sanofi S.A., Pfizer Inc., AstraZeneca plc, and MIYARISAN Pharmaceutical Co. Yusuke Okuda has received research funding from JSPS KAKENHI. Yuko Hamasaki has received lecture fees from Torii Pharmaceutical Co., Ltd and Pfizer Inc. Koichi Kamei has received research funding from the Terumo Foundation for Life Sciences and Arts, Public Foundation of Vaccination Research Center, and Taiju Life Social Welfare Foundation, and donations from Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Astellas Pharma Inc., Ono Pharmaceutical Co., Teijin Pharma Ltd., Shionogi Co. Ltd., and Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., and lecture fees from Tanabe Mitsubishi Pharma, Baxter Ltd., and Zenyaku Kogyo Co. Ltd. Other authors have no potential conflicts of interests to disclose.

Financial interests: The authors have no relevant financial or no-financial interests to disclose.

Ethics approval: The study protocol was approved by the institutional ethics committee of the National Center for Child Health and Development (approval no. 2020−169). Study approval with agreement for data was shared among each institution's ethics committee.

Informed Consent: Informed consent for participating in this study was not required in accordance with the Declaration of Helsinki and the Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects of the Ministry of Health, Labor, and Welfare. Consent for publication was waived in accordance with the guidelines.

Availability of data and material: Not applicable

Code availability: Not applicable

Authors' Contributions: KN prepared the first draft of the manuscript, oversaw the data collection, and performed the data analysis as the primary investigator. RHar, MY, YO, KM, YG, TKi, DH, YH, NF, TU, TN, TI, and RHam performed the research and edited and reviewed the manuscript. TKa designed the study, analyzed the data, and revised the manuscript for important intellectual content. KK conducted the statistical analysis. OU supervised and designed the study and critically revised the manuscript. KI designed the study,

critically revised the manuscript for important intellectual content, and oversaw the work as the corresponding author. All authors contributed to the study conception and design and approved the final manuscript.

References

1. Ichikawa I, Kuwayama F, Pope JC 4th, Stephens FD, Miyazaki Y (2020) Paradigm shift from classic anatomic theories to contemporary cell biological views of CAKUT. Kidney Int 61:889–898. https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00188.x

2. Murugapoopathy V, Gupta IR (2020) A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). J Urol Clin J Am Soc Nephrol 15:723–731. https://doi.org/10.2215/CJN.12581019

3. Ishikura K, Uemura O, Ito S et al; Pediatric CKD Study Group; Japan Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology (2013) Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. Npehrol Dial Transplant 28:2345–2355. https://doi.org/10.1093/ndt/gfs611

4. Hattori M, Sako M, Kaneko T et al (2015) End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011. Clin Exp Nephrol 19:933–938. https://doi.org/10.1007/s10157-014-1077-8

5. Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K (2021) Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. Pediatr Nephrol [Epub ahead of print]. https://doi.org/10.1007/s00467-021-05145-1

6. Zurowska AM, Fischbach M, Watson AR, Edefonti A, Stefanidis CJ; European Paediatric Dialysis Working Group (2013) Clinical practice recommendations for the care of infants with stage 5 chronic kidney disease (CKD5). Pediatr Nephrol 28:1739–1748. https://doi.org/10.1007/s00467-012-2300-z

7. Katsoufis CP, DeFreitas MJ, Infante JC et al (2019) Risk Assessment of Severe Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT): A Birth Cohort. Front Pediatr 7:182. https://doi.org/10.3389/fped.2019.00182

8. Carey WA, Martz KL, Warady BA (2015) Outcome of Patients Initiating Chronic Peritoneal Dialysis During the First Year of Life. Pediatrics 136:e615–622. https://doi.org/10.1542/peds.2015-0980

9. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members (2013) Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline Ann Intern Med 158:825–830. https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007

10. Uemura O, Nagai T, Ishikura K et al (2014) Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol 18:626–633. https://doi.org/10.1007/s10157-013-0856-y

11. Uemura O, Ishikura K, Gotoh Y, Honda M (2018) Creatinine-based estimated glomerular filtration rate for children younger than 2 years. Clin Exp Nephrol 22:483–484. https://doi.org/10.1007/s10157-017-1460-3

12. Askenazi D, Abitbol C, Boohaker L et al (2019) Optimizing the AKI definition during first postnatal week using Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates (AWAKEN) cohort. Pediatr Res 85:329–338. https://doi.org/10.1038/s41390-018-0249-8

13. González Celedón C, Bitsori M, Tullus K (2007) Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. Pediatr Nephrol 22:1014–1020. https://doi.org/10.1007/s00467-007-0459-5

14. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V et al (2009) Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Kidney Int 76:528–533. https://doi.org/10.1038/ki.2009.220

15. Quirino IG, Diniz JS, Bouzada MC at al (2012) Clinical Course of 822 Children with Prenatally Detected Nephrouropathies. Clin J Am Soc Nephrol 7:444–451. https://doi.org/10.2215/CJN.03400411

16. Tsai TC, Chen YC, Lo CW et al (2014) Incidence and Renal Survival of ESRD in the Young Taiwanese Population. Clin J Am Soc Nephrol 9:302–309. https://doi.org/10.2215/CJN.12761212

17. Nef S, Neuhaus TJ, Spartà G et al (2016) Outcome after prenatal diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Eur J Pediatr 175:667–676. https://doi.org/10.1007/s00431-015-2687-1

18. Mansoor O, Chandar J, Rodriguez MM et al (2011) Long-term risk of chronic kidney disease in unilateral multicystic dysplastic kidney. Pediatr Nephrol 26:597–603. https://doi.org/10.1007/s00467-010-1746-0

19. Potter EL (1946) Facial characteristics of infants with bilateral renal agenesis. Am J Obstet Gynecol 51:885–888. https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)39968-9

20. Sarkar S, DasGupta S, Barua M et al (2015) Potter's sequence: A story of the rare, rarer and the rarest. Indian J. Pathol. Microbiol 58:102–104. https://doi.org/10.4103/0377-4929.151202

Table 1. Clinical characteristics of 92 patients with CAKUT and comparison between patients with and without infantile KFRT

	All subjects (n=92)	Infantile KFRT (n=22)	Non-infantile KFRT (n=70)	*P* value
Male	56 (61%)	14 (64%)	42 (60%)	0.760
Gestational age (weeks)	37(35–39)	37 (35−38)	37 (36−39)	0.233
<37	32 (35%)	9 (41%)	23 (33%)	
37–42	59 (64%)	13 (59%)	46 (66%)	
42<	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Birth weight (g)	2509 (2119–2982)	2389 (2154−2723)	2523 (2060−3046)	0.552
<1000	2 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	
1000–1499	5 (6%)	1 (5%)	4 (6%)	
1500-2499	38 (41%)	12 (55%)	26 (37%)	
2500-3999	47 (51%)	9 (41%)	38 (54%)	
4000<	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Maternal SCr value	0.51 (0.43-0.57)	0.48 (0.40-0.52)	0.53 (0.45-0.59)	0.015
Primary kidney diagnosis				
Bilateral hypo/dys	36 (39%)	9 (41%)	27 (39%)	
Unilateral hypo/dys	10 (11%)	0 (0%)	10 (14%)	
Bilateral kidney agenesis	1 (1%)	1 (5%)	0 (0%)	
Unilateral kidney agenesis	6 (7%)	0 (0%)	6 (9%)	
Kidney agenesis and opposite hypo/dys	1 (1%)	1 (5%)	0 (0%)	
Bilateral MCDK	2 (2%)	2 (9%)	0 (0%)	
MCDK and opposite kidney agenesis	1 (1%)	1 (5%)	0 (0%)	
MCDK and opposite hypo/dys	9 (10%)	3 (14%)	6 (9%)	
Unilateral MCDK	15 (16%)	0 (0%)	15 (21%)	
PUV	9 (10%)	4 (18%)	5 (7%)	
Urinary tract obstruction	2 (2%)	1 (5%)	1 (1%)	
Kidney lesion				
Bilateral	61 (66%)	22 (100%)	39 (56%)	< 0.001
Unilateral	31 (34%)	0 (0%)	31 (44%)	< 0.001
Syndromic CAKUT	29 (32%)	4 (18%)	25 (36%)	0.123
VACTERL association	6 (7%)	1 (5%)	5 (7%)	
4p deletion	4 (4%)	0 (0%)	4 (6%)	
*HNF1*β mutation	4 (4%)	0 (0%)	4 (6%)	
BOR syndrome	2 (2%)	1 (5%)	1 (1%)	
Trisomy 21 (Down syndrome)	2 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	
Kabuki syndrome	2 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	
PAX2 mutation	1 (1%)	1 (5%)	0 (0%)	
17q12 deletion	1 (1%)	1 (5%)	0 (0%)	
Trisomy 18	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Noonan syndrome	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Monosomy 9p	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
6q25.2 deletion	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
1q duplication	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
2p deletion	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
14 Robertsonian translocation	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Oligohydramnios	29 (32%)	18 (82%)	11 (16%)	< 0.001
Neonatal complications				
AKI	13 (14%)	6 (27%)	7 (10%)	0.042
Infections	17 (18%)	9 (41%)	8 (11%)	0.002
Neonatal treatments				
Ventilator	44 (49%)	21 (95%)	23 (33%)	< 0.001
Inotrope	28 (30%)	12 (55%)	16 (59%)	0.005
Observation period (months)	52.0 (22.0−87.8)	53.5 (19.0−85.8)	48.0 (20.5−89)	0.752

Values are expressed as number (%) and median (interquartile range).

AKI, acute kidney injury; BOR, branchio-oto-renal; CAKUT, congenital anomalies of kidney and urinary tract; Hypo/dys, hypoplastic kidney/dysplastic kidney; KFRT, kidney failure with replacement therapy; MCDK, multicystic dysplastic kidney; PUV, posterior urethral valves; SCr, serum creatinine; VACTERL, vertebral, ano-rectal, cardiac, tracheo-esophageal, renal, and limb

Table 2. Multivariable Cox proportional hazard analyses for infantile KFRT

	Multivariate analysis		
Factors	HR	95% CI	*P* value
Gestational age	0.85	0.62–1.17	0.304
Oligohydramnios	4.51	1.2–16.92	0.025
Cr-day3-max	6.46	3.22–14.1	< 0.001
Bilateral kidney lesion	1.52	0.19–12.32	0.697
Neonatal AKI	1.12	0.35–3.63	0.846

AKI, acute kidney injury; Cr-day3-max, maximum SCr level during the first three days; KFRT, kidney failure with replacement therapy

Figure legends

Figure 1. Flow diagram of patient selection.

CAKUT, congenital anomalies of kidney and urinary tract; SCr, serum creatinine

Figure 2. Kidney outcome at last follow-up.

CKD, chronic kidney disease; Cr-day3-max, maximum serum creatinine level during the first 3 days

Figure 3. Kaplan−Meier curves for time to progression from birth to infantile KFRT according to (A) Cr-day2.0-max, (B) Cr-day2.5-max, (C) Cr-day3.0-max, (D) and Cr-day3.5-max.

Cr-day3-max, maximum serum creatinine level during the first 3 days; KFRT, kidney failure with replacement therapy

Figure 4. Kaplan−Meier curves for time to progression to neonatal KFRT from birth according to (A) Cr-day2.0-max, (B) Cr-day2.5-max, (C) Cr-day3.0-max, (D) and Cr-day3.5-max.

Cr-day3-max**,** maximum serum creatinine level during the first 3 days; KFRT, kidney failure with replacement therapy

 Click here to access/download;Cover letter;Cover letter.docx

Joseph Flynn, MD, MS, Editors-in-Chief
Lesley Rees, MD, MRCP, FRCP, FRCPCH, Editor-in-Chief, *Pediatric Nephrology*

6 March 2022

Dear Drs. Flynn and Rees:

On behalf of all the authors, I would like to ask you to consider our manuscript titled "Early predictive factors for progression to kidney failure in patients with severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT): a multicenter retrospective cohort study in Japan" for publication as an Original Article in *Pediatric Nephrology*.

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) is the most common cause of both chronic kidney disease and kidney failure in children. Notably, although severe CAKUT progresses to kidney failure during the neonatal or infantile periods, early predictive factors for its progression remain unknown. We therefore evaluated the kidney outcomes and associated early predictive factors of infantile kidney failure with replacement therapy (KFRT) in a multicenter retrospective cohort study of children with severe CAKUT. Of 2187 patients with CAKUT, 92 patients with severe CAKUT were analyzed, of whom 22 (24%) progressed to KFRT. Multivariate analysis identified a high maximum serum creatinine level during the first 3 days and oligohydramnios as factors associated with an increased risk of infantile KFRT. In addition, the long-term outcomes of patients with severe CAKUT treated in tertiary pediatric nephrology centers were favorable if respiratory failure was resolved in the neonatal period. We believe that these results will facilitate the early prediction of infantile kidney failure in patients with severe CAKUT, and thus improve their long-term prognosis.

The results presented in this paper have not been published previously. This manuscript is being submitted only to *Pediatric Nephrology*, and will not be submitted elsewhere while under consideration or if selected for publication. As this study is a multi-center study, we have 18 authors in 15 institutes. All authors have approved the manuscript and agree with its submission to *Pediatric Nephrology*.

All authors contributed to the following:

1. Conception or design, or analysis and interpretation of data, or both
2. Drafting the article or revising it
3. Providing intellectual content of critical importance to the work described
4. Final approval of the version to be published

In particular, KN prepared the first draft of the manuscript, oversaw the data collection, and performed the data analysis as the primary investigator. RHar, MY, YO, KM, YG, TKi, DH, YH, NF, TU, TN, TI, and RHam performed the research and edited and reviewed the manuscript. TKa designed the study, analyzed the data, and revised the manuscript for important intellectual content. KK conducted the statistical analysis. OU supervised and designed the study and critically revised the manuscript. KI designed the study, critically revised the manuscript for important intellectual content, and oversaw the work as the corresponding author. All authors contributed to the study conception and design and approved the final manuscript.

We hope that you will find our manuscript suitable for publication in *Pediatric Nephrology* and look forward to hearing from you at your earliest convenience.

Yours sincerely,

Kenji Ishikura, MD, PhD
Department of Pediatrics,
Kitasato University School of Medicine,
1-15-1 Kitazato, Minami-ku, Sagamihara, Kanagawa 252-0374, Japan
E-mail: kenzo@ii.e-mansion.com; k-ishikura@umin.ac.jp
Tel: +814247788111; Fax: +814247789371

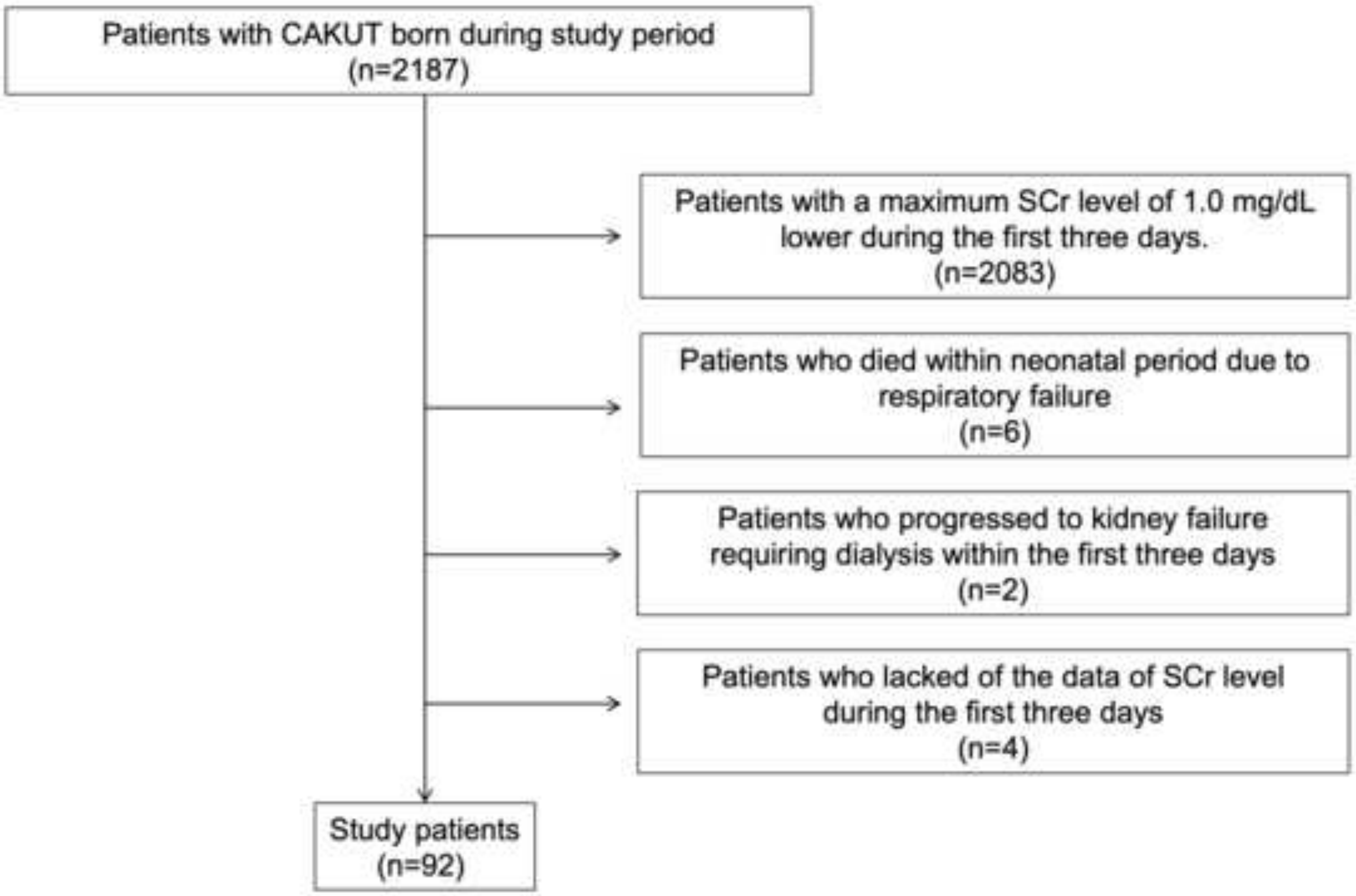

Patients with CAKUT born during study period
(n=2187)
Patients with a maximum SCr level of 1.0 mg/dL lower during the first three days.
(n=2083)
Patients who died within neonatal period due to respiratory failure
(n=6)
Patients who progressed to kidney failure requiring dialysis within the first three days
(n=2)
Patients who lacked of the data of SCr level during the first three days
(n=4)
Study patients
(n=92)

Fig. 1

Click here to access/download;Figure;CAKUT Fig 2.tiff

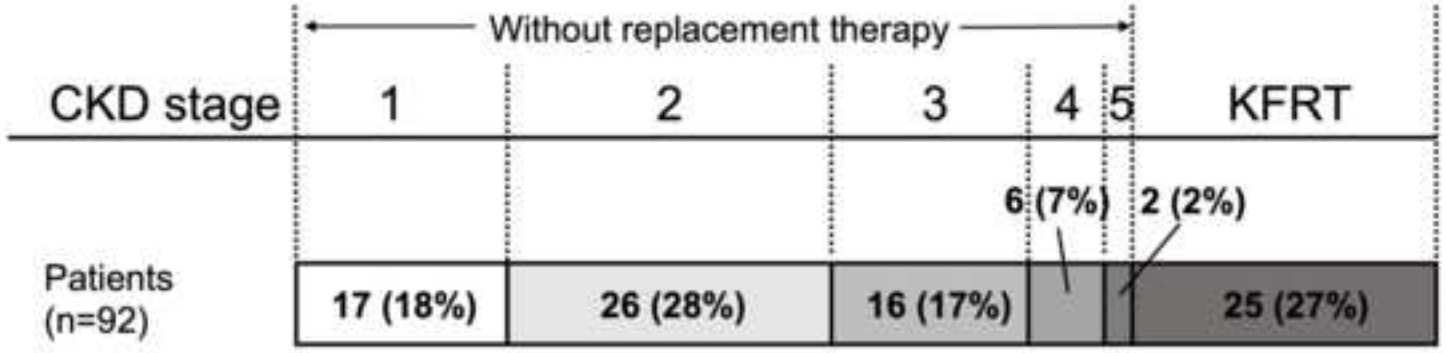


Fig 2.

Figure 3

Click here to access/download;Figure;CAKUT Fig 3.tiff

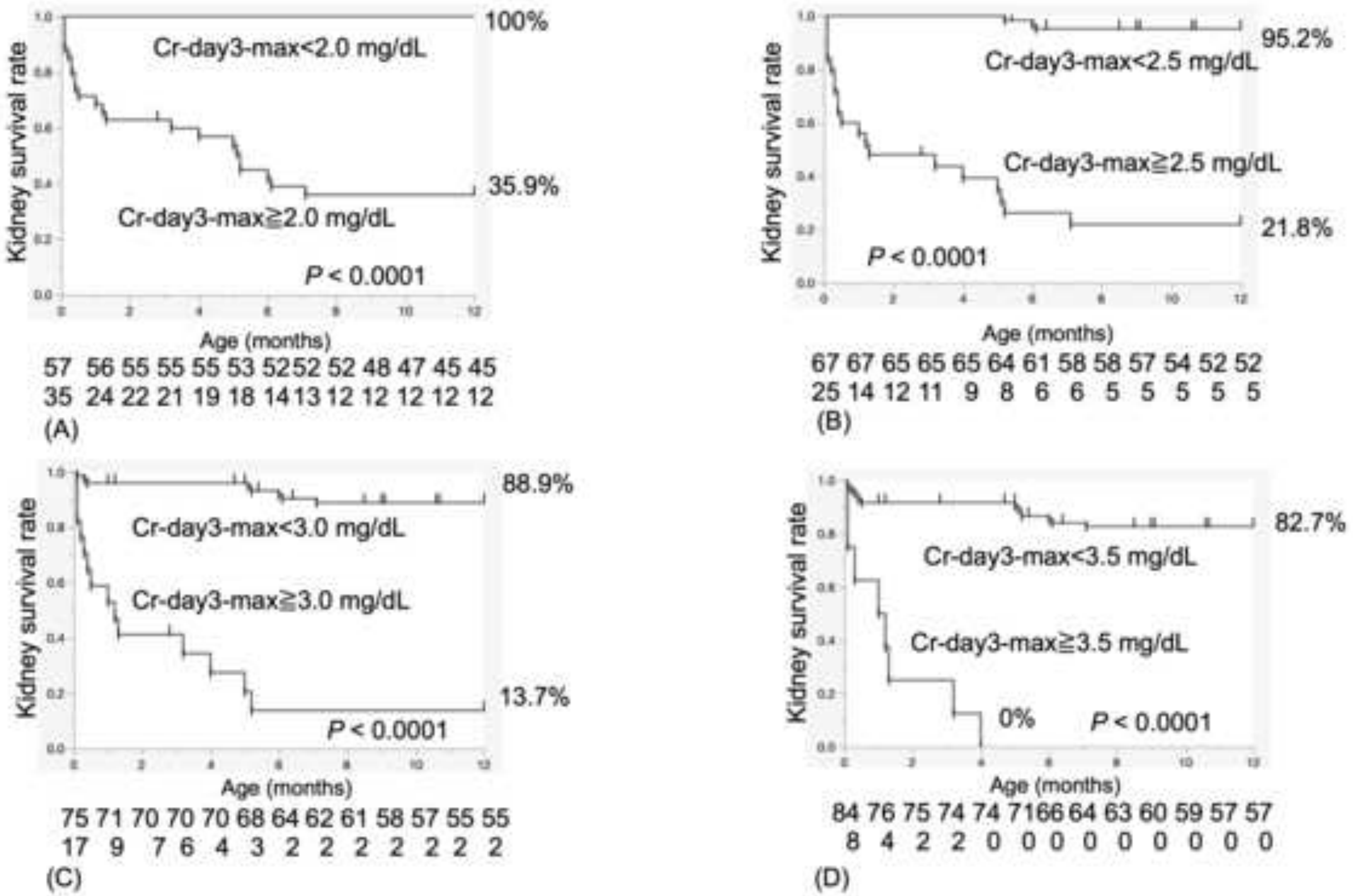


Fig. 3

Click here to access/download;Figure;CAKUT Fig 4.tiff

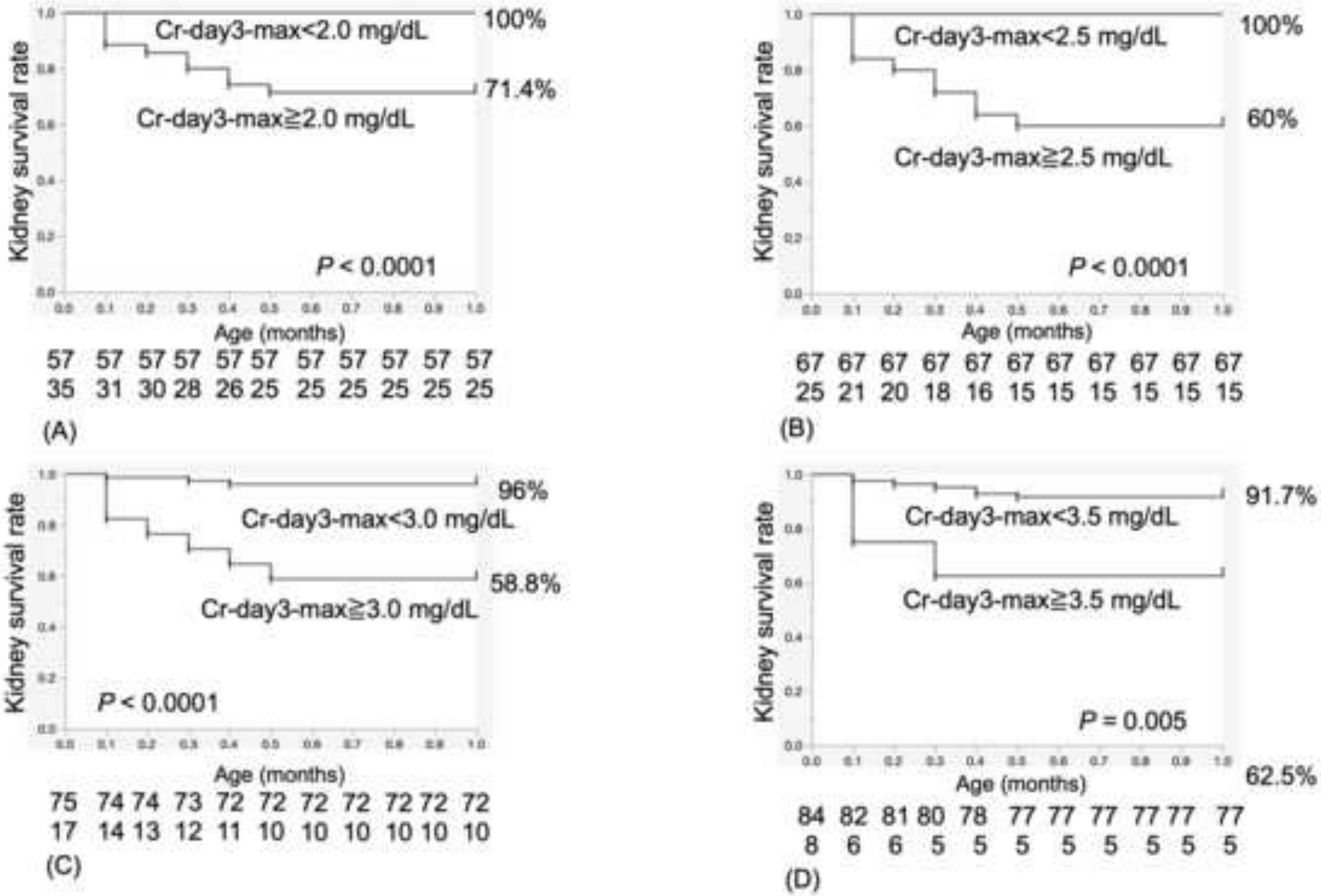


Fig. 4

Visual Abstract

Click here to access/download;Visual Abstract;GraphicalAbstract.pptx

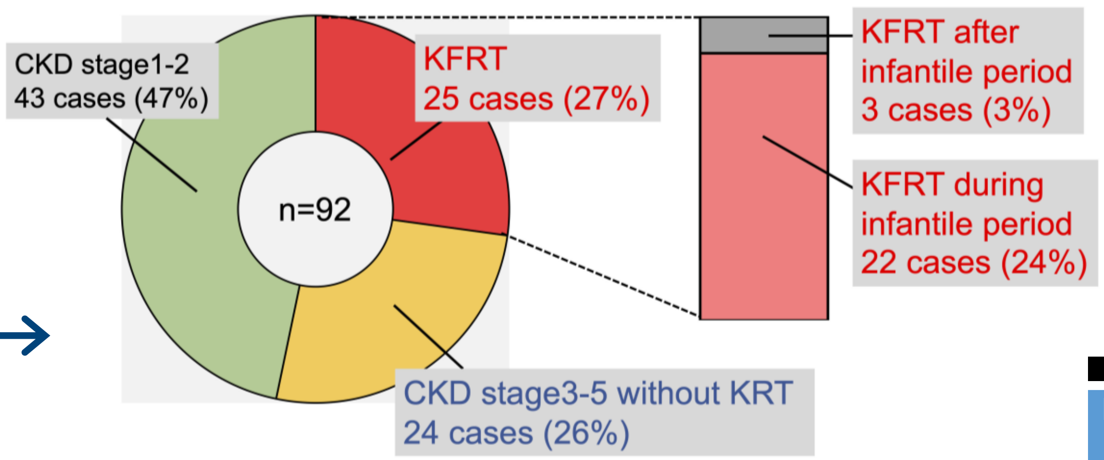
Early predictive factors for progression to kidney failure in patients with severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT): a multicenter retrospective cohort study in Japan

Graphical Abstract

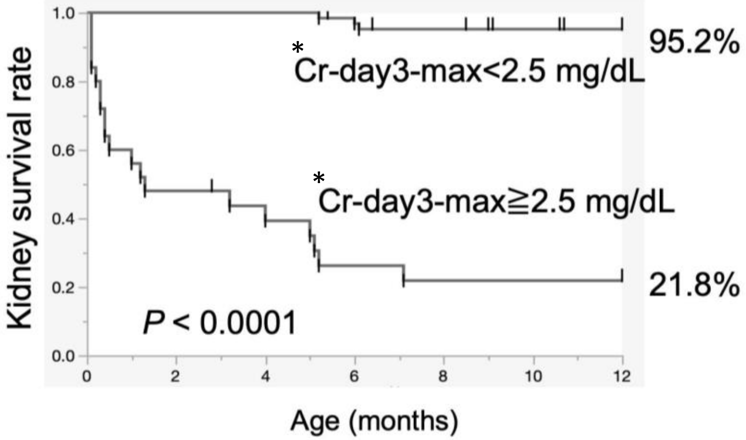
HYPOTHESIS: What is early predictive factors for the progression of CAKUT to infantile kidney failure with replacement therapy (KFRT)?

DESIGN & OUTCOMES:

92 patients with severe CAKUT



Observation period: median 52 months (range, 1-139 months)



Exclusion criteria:

- Patients with a maximum creatinine ≤1.0 mg/dL during the first 3 days
- Patients who died of respiratory failure during the neonatal period
- Patients who progressed to KFRT within the first 3 days
- Patients lacking sufficient data

■Multivariable Cox proportional hazard analyses

Factors	Multivariate analysis		
	HR	95% CI	P value
Gestational age	0.85	0.62–1.17	0.304
Oligohydramnios	4.51	1.2–16.92	0.025
Cr-day3-max*	6.46	3.22–14.1	< 0.001
Bilateral kidney lesion	1.52	0.19–12.32	0.697
Neonatal AKI**	1.12	0.35–3.63	0.846

* Cr-day3-max, maximum creatinine level during the first 3 days**AKI, acute kidney injury

CONCLUSION: Patients with CAKUT who had severe kidney dysfunction during the neonatal period had poor kidney outcomes. Kidney function during the neonatal period was strongly associated with infantile KFRT.

Nishi et al. 2022

Pediatric Nephrology
Journal of the
IPNA International Pediatric Nephrology Association

研究実施計画書

研究課題名：
「JP-SHINE study：小児特発性ネフローゼ症候群レジストリ」
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展（20FC1028）

作成日：2022 年 4 月 5 日　計画書案　第 0.94 版作成

目　次

1. 背景および意義 3
2. 目的 3
3. 研究方法 3
   3.1. 研究デザイン 3
   3.2. 研究対象者 3
   3.2.1. 選択基準 3
   3.2.2. 除外基準 4
   3.3. 研究手順および調査項目 4
   3.4. 評価項目 7
   3.4.1 主要評価項目 7
   3.4.2 副次評価項目 7
4. 統計的事項 7
   4.1. 予定する研究対象者数 7
   4.2. 統計解析の方法 7
5. 研究対象者に生じる負担、予測される危険性および利益 7
   5.1. 研究対象者に生じる負担や苦痛（経済的負担、身体的負担、精神的負担） 7
   5.2. 研究対象者に起こり得る危険・有害事象の可能性 7
   5.3. 健康被害が生じた場合の補償 7
   5.4. 予測される利益 7
6. 研究期間および実施場所 7
7. 倫理的事項 8
   7.1. 遵守すべき諸規定 8
   7.2. 倫理委員会での承認と研究実施の許可 8
   7.3. インフォームド・コンセント 8
   7.4. 個人情報の保護および個人情報の管理・保管について 8
   7.4.1 匿名化に関する事項 8
   7.4.2 その他の個人情報に関する事項 9
   7.5. 取り扱う情報、生物試料の保管および研究終了後の取り扱い、二次利用の可能性 9
8. 研究対象者への謝礼 9
9. 研究の資金源および利益相反 9
10. 知的財産権 9
11. 研究結果の公表 10
12. 試料・情報の授受記録の媒体について 10
   12.1 試料・情報の授受記録 10
   12.2 作成時期 10
   12.3 保存方法・保存期間 10
13. 研究機関の長への報告 10
14. 研究実施体制 10
15. その他 10
16. 引用文献 10

1. 背景および意義

ネフローゼ症候群は、糸球体毛細血管障害により、高度タンパク尿と低アルブミン血症、全身性浮腫をきたす病態の総称であるが、小児におけるネフローゼ症候群の約 90%を原因が不明な小児特発性ネフローゼ症候群が占めている。小児特発性ネフローゼ症候群は、小児腎臓病領域において非常に重要な疾患であり、小児慢性特定疾病かつ指定難病疾患として厚労省難治性疾患政策研究事業の対象となっている。小児特発性ネフローゼ症候群の約 40%は頻回再発型ネフローゼ症候群(Frequent relapsing nephrotic syndrome 以下 FRNS)やステロイド依存性ネフローゼ症候群(Steroid dependent nephrotic syndrome 以下 SDNS)に至るとされているが、研究によって定義や観察期間が異なるため、真の頻度は不明である。また、罹病期間が長く、20~50%と高率に疾患活動性を保ったまま成人に移行することも報告されているが、移行期を超えた長期にわたる疾患の経過については明らかになっていない。

特発性ネフローゼ症候群の約 80%が微小変化型であり、微小変化型の 90%以上はステロイド（プレドニゾロン）に反応するステロイド感受性ネフローゼ症候群であるため、プレドニゾロンを開始することが一般的である。診療ガイドラインでは、FRNS や SDNS となった場合にはステロイド長期反復使用による副作用軽減のため、免疫抑制剤の併用の検討を推奨している。さらに 2014 年からは、既存の免疫抑制薬使用では管理困難な小児期発症難治性の FRNS、SDNS に対して生物学的製剤である抗 CD20 抗体製剤（リツキシマブ）が保険適用になっている。実臨床における治療実態およびその効果がどうなっているかを把握することは重要な課題である。

小児難治性腎疾患治療研究会は、2012 年より全国コホート研究 JP-SHINE Study (Japanese Pediatric Survey Holding Information of Nephrotic syndrome)を行っている。その結果、欧米では小児特発性ネフローゼ症候群が 1 年間に小児 10 万人に 2 人が発症すると報告されているのに対し、日本では 1 年間に小児 10 万人に 6.5 人が発症しており、欧米の約 3 倍の発症率であることが明らかとなった。これは、アジアの他国からの報告と同等であり、アジア人がその他の人種に比べ、高頻度で発症することを裏づけた。また、同研究で 999 症例を 4.1 年経過観察した結果、3 年間で 44.2%に FRNS もしくは SDNS への進行を確認しており、それらの長期予後・成人期予後を確認することは重要である。

上記のような状況であり小児特発性ネフローゼ症候群の現在の治療実態、治療変遷も踏まえた長期的な予後、さらには日常生活への影響を把握するためには、継続した調査研究が必要とされている。

2. 目的

難病である小児特発性ネフローゼ症候群の患者を対象にレジストリを構築し長期観察することで、治療実態、長期的な予後を明らかにする。難治性ネフローゼ症候群*1 をプライマリーエンドポイントとする。

3. 研究方法

3.1. 研究デザイン

患者登録レジストリ研究

3.2. 研究対象者

参加施設で初発の小児特発性ネフローゼ症候群と診断された患者全例および既存の研究(JP-SHINE Study)で登録された 999 例

3.2.1. 選択基準

① 倫理委員会承認後、小児特発性ネフローゼ症候群と新たに診断され、各参加施設でステロイド治療を開始した患者（初発治療中に転院してきた患者も含む）
② 既存の研究(JP-SHINE Study)で登録された 999 例
③ 診断時の年齢が 6 か月以上 15 歳以下の患者

（小児特発性ネフローゼ症候群診断基準）

国際小児腎臓病研究班(ISKDC)の定義を用いる。下記1, 2を同時に満たし，明らかな原因疾患がないものを小児特発性ネフローゼ症候群と定義する。

1. 持続する高度蛋白尿（夜間蓄尿で40 mg/時/m^2　以上または早朝尿で尿蛋白クレアチニン比2.0g/gCr 以上）

2. 低アルブミン血症（血清アルブミン2.5 g/dL 以下）

3.2.2. 除外基準

以下の患者を除外する。

① 担当医師が本研究に不適切と判断した患者

3.3. 研究手順および調査項目

参加施設において、初発の小児特発性ネフローゼ症候群と診断された患者全例について、①～⑤の情報を収集する。

既存の研究(JP-SHINE Study)で登録された 999 例については、本研究の倫理委員会承認後、①～⑤のうち欠測項目について情報を収集する。

① 登録時

1. 医療機関名
2. 研究対象者番号、性別、生年月
3. 特発性ネフローゼ症候群診断日（医療機関での診断日）
4. 紹介元

② 初発治療開始 8 週間後

(ア) 患者背景

- a 人種（ハーフを含む東洋系か否か）
- b 出生歴（在胎週数、体重）
- c 腎疾患の既往歴（その詳細）
- d ネフローゼ症候群の家族歴（2 親等以内、家族歴がある場合はその詳細）

(イ) 初発時の所見

- a 身長、体重、血圧
- b 血液学的検査値（ヘモグロビン g/dL、血清クレアチニン(Cr) mg/dL、シスタチン C mg/L、血清尿素窒素(BUN) mg/dL、血清アルブミン g/dL、血清ナトリウム mEq/L、血清コレステロール mg/dL、血清尿酸 mg/dL、C3 mg/dL、IgG mg/dL、PT 時間 秒、APTT 秒、FDP μg/mL、D ダイマー μg/mL）
- c 尿所見(早朝尿または随時尿：尿蛋白定量 mg/dL、尿 Cr mg/dL、血尿(5 個/HPF 以上)の有無、肉眼的血尿の有無)
- d 合併症の有無（急性腎傷害*2 (最高の Cr)、高血圧*3、血栓症*4 (部位)、重症細菌感染症*5 (部位、起炎菌)）
- e 寛解までの最低血清アルブミン値 g/dL、寛解までの最高血清 Cr 値 mg/dL、血尿有の場合の最高値/HPF

(ウ) 初発時の治療

- a ステロイド感受性（ステロイド感受性またはステロイド抵抗性ネフローゼ症候群*6）
  ステロイド抵抗性の場合、治療開始後 4 週間（±1 週間）、8 週間（±1 週間）時の血清 Cr mg/dL、血清アルブミン g/dL、早朝尿または随時尿：尿蛋白定量 mg/dL、尿 Cr mg/dL
- b プレドニゾロン(PSL)初期治療量
- c PSL 漸減方法（国際法*7、長期漸減法*8、その他）
- d ステロイド治療開始後完全寛解日*9 までの日数（ステロイド感受性の場合）
- e 併用薬（降圧薬のみ）
- f 免疫抑制薬使用の有無
- g ステロイド副作用（眼圧上昇に治療を要したもの、白内障、骨粗鬆症*10、脊椎圧迫骨折、骨壊死、糖尿病*11、精神症状*12、皮膚線条）
- h 免疫抑制薬副作用（シクロスポリン：腎機能障害、高血圧、膵炎、多毛、歯肉腫脹、可逆性後白質脳症症候群、~~タクロリムス：腎機能障害、高血圧、可逆性後白質脳症症候群、糖尿病、膵炎、消化器症状、シクロホスファミド：白血球減少、出血性膀胱炎、嘔気、脱毛、発がん、性腺障害、ミゾリビン：高尿酸血症、ミコフェノール酸モフェチル：白血球減少、~~

~~下痢、嘔気、~~リツキシマブ：進行性多巣性白質脳症、劇症肝炎、白血球減少、間質性肺炎、低ガンマグロブリン血症、インフュージョンリアクション（有の場合症状、治療の有無））

i　ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の場合、腎生検の有無、有の場合は腎生検施行日、組織所見（微小変化群、巣状分節性糸球体硬化、びまん性メサンギウム増殖、その他　膜性腎症の場合はそこで登録を中止する？）

③ 経過観察（毎年8月に収集）

(ア) 再発*[13]の有無
(イ) 再発に関する情報（再発日、PSL 減量中または PSL 中止後 14 日以内の再発であるか、ステロイド抵抗性であるか、治療法（国際法、長期漸減法、その他））
(ウ) 前回調査以後、データ取得時（8月）までに使用した免疫抑制薬（シクロスポリン、タクロリムス、シクロホスファミド、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル、ステロイドパルス、リツキシマブ、その他）
(エ) （ウ）で使用の理由（頻回再発*[14]のため、ステロイド依存性*[15]のため、ステロイド抵抗性のため、難治性のため、その他）
(オ) 再発時の合併症（急性腎傷害、高血圧、血栓症、重症細菌感染症）
(カ) （オ）について考えられる理由（ネフローゼ症候群による合併症、ステロイド・免疫抑制薬による副作用、どちらともいえない）
(キ) 前回調査以後、データ取得時（8月）までに観察されたステロイド副作用（眼圧上昇に治療を要したもの、白内障、骨粗鬆症、脊椎圧迫骨折、骨壊死、糖尿病、精神症状、皮膚線条）
(ク) （ウ）で有の場合、免疫抑制薬副作用（シクロスポリン：腎機能障害、高血圧、膵炎、多毛、歯肉腫脹、可逆性後白質脳症症候群、タクロリムス：腎機能障害、高血圧、可逆性後白質脳症症候群、糖尿病、膵炎、消化器症状、シクロホスファミド：白血球減少、出血性膀胱炎、嘔気、脱毛、発がん、性腺障害、ミゾリビン：高尿酸血症、ミコフェノール酸モフェチル：白血球減少、下痢、嘔気、リツキシマブ：進行性多巣性白質脳症、劇症肝炎、白血球減少、間質性肺炎、低ガンマグロブリン血症、インフュージョンリアクション（有の場合症状、治療の有無））
(ケ) 前回調査以後、データ取得時（8月）までに行った腎生検の有無
(コ) （ケ）で有の場合、腎生検施行日、組織所見（微小変化群、巣状分節性糸球体硬化、びまん性メサンギウム増殖、その他（カルシニューリン腎傷害））
(サ) 遺伝子検査、ありの場合病的異常の有無
(シ) 就学・就労、支援状況
(ス) 身長、体重、血圧
(セ) 併用薬（降圧薬のみ）
(ソ) 血液学的検査値（データ取得時（8月）に最も近い、非再発時の検査所見：血清 Cr mg/dL、血清 BUN mg/dL、血清アルブミン g/dL、血清コレステロール mg/dL）

④ 18歳到達後最初の定期調査時

(ア) QOL（EQ-5D*[16]日本語版による QOL 調査を行う）

⑤ 最終観察時の状態

(ア) 最終観察日
(イ) その理由（経過観察終了、転院、脱落、その他）
(イ) 転院した場合、その理由、転院先（小児科、内科、その他）、研究継続可否
(ウ) 最終観察時の治療内容（PSL、ステロイドパルス、シクロスポリン、タクロリムス、シクロホスファミド、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル、6か月以内のリツキシマブ、その他）
(エ) （ウ）で使用の理由（頻回再発のため、ステロイド依存性のため、ステロイド抵抗性のため）
(オ) 最終観察時の測定日と所見
　a　身長、体重、血圧
　b　血液学的検査値（血清クレアチニン mg/dL、血清アルブミン g/dL）
　c　尿所見（尿蛋白定量 mg/dL、尿 Cr mg/dL）

（カ）転帰（腎機能正常、CKD ステージ、末期腎不全、腎代替療法、死亡）、死亡時の詳細

定義
*1 難治性ネフローゼ症候群：
以下の①～⑥のいずれかを満たす患者
① 頻回再発又はステロイド依存性の定義を満たし、免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビン等）治療終了後再び、頻回再発又はステロイド依存性の定義を満たした。
② 頻回再発又はステロイド依存性の定義を満たし、免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビン等）治療を開始されたが、治療中に再び、頻回再発又はステロイド依存性の定義を満たした。
③ ステロイド抵抗性の定義を満たし、免疫抑制薬（シクロスポリン単独又はシクロスポリンとメチルプレドニゾロン併用等）治療終了後に頻回再発又はステロイド依存性の定義を満たした。
④ ステロイド抵抗性の定義を満たし、免疫抑制薬（シクロスポリン単独又はシクロスポリンとメチルプレドニゾロン併用等）治療中に頻回再発又はステロイド依存性の定義を満たした。
⑤ ステロイド抵抗性のうち、標準的な免疫抑制薬治療では完全寛解しないもの（PSL 開始後 6 か月以内）
⑥ 上記の定義を満たしていなくてもリツキシマブを使用している場合。
*2 急性腎傷害　ベースの血清 Cr から 2 倍以上に上昇したもの。ベースの血清クレアチニンが不明であれば寛解時を基準とする。
*3 高血圧　降圧薬による治療を要したもの。
*4 血栓症　画像（方法は問わない）で証明されたもの。
*5 重症細菌感染症：経静脈的抗菌薬治療を行ったもの。
*6 ステロイド抵抗性：ステロイドを 4 週間以上連続して投与しても、完全寛解しないもの。
*7 PSL 漸減国際法：PSL 8 週間投与
　①60mg/m^2/日または 2.0mg/kg/日連日投与 4 週間（最大 60mg/日）
　②40mg/m^2/日または 1.3mg/kg/日朝 1 回隔日投与 4 週間（最大 40mg/日）
*8 PSL 長期漸減法：PSL3-7 か月投与
　①60mg/m^2/日または 2.0mg/kg/日連日投与 4 週間（最大 60mg/日）
　②40mg/m^2/日または 1.3mg/kg/日朝 1 回隔日投与（最大 40mg/日）から漸減し 2-6 か月間
*9 完全寛解日：試験紙法で早朝尿蛋白陰性、または早朝尿で尿蛋白 Cr 比が 0.2g/gCr 未満が 3 日連続したその初日。定義を満たしていなくても PSL を減量した場合、減量開始日。
*10 骨粗鬆症：BMD<-2.0SD、測定方法は問わない
*11 糖尿病 (1) 空腹時血糖値≧126mg/dL、(2) 75gOGTT2 時間値≧200mg/dL、(3) 随時血糖値≧200mg/dL、(4) HbA1c≧6.5%のうちいずれかを認めたもの
*12 精神症状　薬剤による治療を要したもの。
*13 再発：試験紙法で早朝尿蛋白 3+以上（尿蛋白クレアチニン比 2.0g/gCr 以上）を 3 日連続で示すもの。また、上記の定義を満たしていなくても PSL を使用している場合（理由を以下から選択/複数選択可）
1　「尿蛋白 3+以上を 3 日」を満たさない不完全なチェック（具体的に）
2　血清アルブミン低下（数字）
3　臨床症状 (浮腫、腹痛、その他)
4　急速な進行を懸念
5　その他
*14 頻回再発：初回寛解後 6 か月以内に 2 回以上再発、または任意の 12 か月以内に 4 回以上再発したもの。また上記の定義を満たしていなくても、免疫抑制薬を使用しているもの。
*15 ステロイド依存性：PSL 減量中または PSL 中止後 14 日以内に 2 回連続して再発したもの。また上記の定義を満たしていなくても、免疫抑制薬を使用しているもの。
*16 健康関連 QOL を測定するために開発された包括的な評価尺度。以下の 5 項目（移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）に関して 5 水準で評価され、世界各国で使用されている。介入研究として別途調査を行うことを検討する。

3.4.　評価項目
3.4.1 主要評価項目
難治性ネフローゼ症候群へ進行した症例数の全体登録者数に対する割合
難治化までの期間

3.4.2 副次評価項目
再発の頻度
初回再発の時期
再発例、頻回再発例の患者背景、治療内容、治療反応性
ステロイド抵抗性や末期腎不全への進行
合併症
ステロイドと免疫抑制薬の副作用
主要検査値の継時推移
小児成人期移行実態
就学・就労状況、支援状況
QOL

4.　統計的事項
4.1.　予定する研究対象者数
研究分担施設 12 施設及び協力候補施設を合わせた最大 296 施設からの継続的な登録・追跡体制の構築を目標としている。先行研究から全国で約 1000 症例の新規発症が見込まれる。主要 12 施設の過去の診療状況から年間 80 例を見込んでいる。296 施設に拡大された場合、年間 600 例の登録が期待される。

4.2.　統計解析の方法
累積生存率曲線、生存期間中央値、時点生存率の作成と算出、性別、発症時年齢、治療反応性など予後因子を用いたグループ別評価、グループ間のハザード比の算出
主要検査値の継時推移の記述、要約統計量、推移図と要約統計量の作成と算出、上記同様のグループ間比較
小児成人期移行実態の記述、要約統計量算出、頻度集計、グループ別の記述
就学・就労状況、支援状況、要約統計量算出、頻度集計、グループ別の記述

5.　研究対象者に生じる負担、予測される危険性および利益
5.1.　研究対象者に生じる負担や苦痛（経済的負担、身体的負担、精神的負担）
本研究は日常診療で収集される診療情報を対象とする研究であるため、研究対象者には経済的負担を含めた本研究参加による負担は発生しない。

5.2.　研究対象者に起こり得る危険・有害事象の可能性
本研究は日常診療で収集される診療情報のみを対象とするため、本研究により研究対象者に健康被害が生じることはない。

5.3.　健康被害が生じた場合の補償
本研究は日常診療で収集される診療情報のみを対象とするため、本研究により研究対象者に健康被害が生じることはなく、従って補償もない。

5.4.　予測される利益
本研究による研究対象者個人への直接的な利益はない。

6.　研究期間および実施場所
研究期間：研究機関の長の承認日～2026 年 3 月 31 日

・本研究は5年以上継続するため、上記期間内に延長を申請する予定である。
・研究期間内に、厚労省への難病班としての報告およびデータ公表（学会。論文）のタイミングでデータの抽出と固定化を行う。

実施場所：
北里大学病院小児科外来・病棟
東京都立小児総合医療センター腎臓・リウマチ膠原病科外来・病棟
福岡市立こども病院腎疾患科外来・病棟
公立福生病院小児科外来・病棟
東邦大学医学部小児科外来・病棟

7. 倫理的事項

7.1. 遵守すべき諸規定
本研究は世界医師会「ヘルシンキ宣言」および厚生労働省・文部科学省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して行う。

7.2. 倫理委員会での承認と研究実施の許可
本研究は研究倫理委員会で承認を受け、研究機関の長の承認を得た後に開始する。

7.3. インフォームド・コンセント
本研究では、侵襲や介入がなく、日常診療における診療情報のみを収集する観察研究であるため、研究対象者から文書または口頭による同意取得は行わない。ただし、研究対象者および代諾者に、研究参加を拒否できる機会を保障し、オプトアウトにより情報を提供する。オプトアウトについての資料を各参加施設の担当科外来診察室又は倫理委員会ホームページに掲示する。研究の対象者となることへの拒否の申し出があった場合は、該当する研究対象者の診療情報は削除、破棄し、解析には用いない。
研究参加患者が転院し、転院後の情報を取得する場合は、改めて研究対象者に研究内容を記載した説明書を用いて研究責任者あるいは研究分担者が説明を行い、文書によって同意を得る。説明の際は、参加を拒否できることを説明し、拒否した場合においても対象者に不利益が生じないこと、また同意した後でも同意を撤回できることを保障する。転院時、研究対象者が未成年である場合は、代諾者のインフォームド・コンセントを得る。代諾者は、研究者の父母またはその他の親権者から選定する。研究対象者本人に対しても、理解力に応じて可能な範囲で説明を行う。研究責任者または研究分担者は、倫理審査委員会で承認された同意説明文書を使用して、代諾者が理解しやすい言葉で研究内容について説明する。代諾者の質問に回答し、研究参加について検討する時間を十分に与える。また、同意は代諾者の自由意思によるものであり、同意しない場合でも不利な扱いを受けることはないこと、同意後も意思が変わった場合はいつでも同意撤回でき、その場合でも不利な扱いを受けることはないことを強調する。
研究参加の同意を得る場合、説明を行った研究者及び代諾者の署名、研究対象者氏名、説明日、同意日を同意書に記載する。説明文書と同意書の写しを交付し、同意書の原本は実施機関で保管する。研究に関連する手順は、いかなる手順であっても代諾者の同意取得後に実施する。

7.4. 個人情報の保護および個人情報の管理・保管について
7.4.1 匿名化に関する事項
本研究では個人情報の保護のために匿名化を行う。匿名化対応表管理者は以下の者とする。
所属：
職名：
氏名：

① 個人情報の保護のため、匿名化対応表管理者は診療情報から個人を識別できる情報（氏名、住所、生年月日、電話番号など）を削除し、独自の記号を付すとともに対応表を作成する。
② 匿名化対応表管理者は研究対象者を同定後、すみやかに当該研究対象者に匿名化番号を付与し、研究者に提示する。
③ 研究者は匿名化番号を用いて、EDC (Electronic Data Capture)に診療情報を入力する。

④ 研究者が行うデータ解析は全て匿名化番号を用いて行い、個人情報の漏洩がおこらないよう十分に配慮する。
⑤ 匿名化対応表は、パスワード処理を行った上で、北里大学病院診療端末 PC 内に電子化して保存する。

7.4.2 その他の個人情報に関する事項

匿名化対応表以外の同意書など個人情報を含む資料は、各施設の個人情報管理の指針に則り適切に管理する。

7.5. 取り扱う情報、生物試料の保管および研究終了後の取り扱い、二次利用の可能性

【資料の保管場所】

①個人情報を含む情報

上記 7.4 に記載の通り。

②個人情報を含まない情報（解析データなど）

各研究参加機関より収集するデータは、研究者によりアカウント管理 EDC システム（Viedoc4, PCG 社製）に入力される。入力されたデータは、インターネット上で TLS（PCI-DSS 準拠）を使用し暗号化された上で送信され、システム内に取り込まれる。 EDC へのアクセスは個人に付与されたアカウント毎に制限されている。

Viedoc の個人情報漏えいに関するシステム構造は、下記の要件を満たしており、日本の臨床治験においても用いられている。

プライバシー：GDPR, HIPAA,APPI および GB/T35273-2017 の法律に準拠している。登録はすべてオプトイン（許諾をもって登録）され、個人データとプロジェクトデータを自分で削除するための機能がある。

規制：Good Clinical Practice (GCP)に加え、FDA21CFR が規定する電子署名、監査証跡、電子記録の情報セキュリティを対応可能とするための業界規制（CSSUCI、FDAeSource ガイダンス、EMA　eSource リフレクションペーパー、GMP Annex 11、日本の ERES ガイドラインおよび EDC ガイドライン等）に準拠している。

基準：Viedoc は、業界標準の CDISC、特にその ODM および SDM 標準に準拠している。

【研究終了後の資料の取り扱い】

本研究で収集し使用した情報や資料（個人情報データも含む）は、将来新たな研究において二次利用を行う可能性があるため、二次利用の承諾を得られたものについては研究終了後も保管を継続する。承諾を得られなかった資料については、研究終了後 5 年間あるいは研究結果の最終公表から 3 年間のいずれか遅い日時まで保管した後、廃棄する。また、保管を継続する資料についても、二次利用の可能性がなくなったと判断された場合には、その時点で廃棄を行う。廃棄の際は、紙媒体のものはシュレッダー処理し、電子媒体は専用のソフトウェアを用いて完全に削除する。血清検体は医療廃棄物として廃棄する。データの二次利用を行う場合は、新たな研究計画について倫理委員会の承認を得る。

8. 研究対象者への謝礼

研究対象者への謝礼はない

9. 研究の資金源および利益相反

本研究の遂行のための費用は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）を使用する。研究に関する利益相反は、北里大学利益相反審査委員会で審査を受け適切に管理される。

10. 知的財産権

本研究で得られた知的財産権は研究者に所属する。

11.　研究結果の公表

研究成果は小児慢性特定疾病対策における研究として厚生労働省に報告し、関連する学会、雑誌で発表する。発表の際は研究対象者の個人情報の保護に十分注意する。

12.　情報の授受記録の媒体について

12.1　情報の授受記録

研究計画書別紙、「５．①資料／情報の授受に関する記録［記録の保存]」に則り、参加施設から診療情報の提供を受けて実施する。

12.2　作成時期

研究計画書を作成する際に「５．①資料／情報の授受に関する記録［記録の保存]」を別紙として作成する。

12.3　保存方法・保存期間

提供を行う場合；試料等を提供してから３年、提供を受ける場合；研究終了から５年とする。

13.　研究機関の長への報告

研究継続中は研究の進捗等の報告を研究の許可日から１年毎に研究機関の長へ文書で行う。また、研究が終了した場合には速やかに終了の報告を研究機関の長へ行う。

14.　研究実施体制

別紙参照

15.　その他

16.　引用文献