

ネフロン癆の医療水準の向上，診断基準，診療ガイドの整備と普及に関する研究 資料 1

症例提示と日本人小児の疫学的特性、診断基準 (ネフロン癆)

奥田雄介
北里大学医学部小児科学



Kitasato University Hospital
Pediatrics



北里大学医学部
Kitasato University School of Medicine

第52回日本腎臓学会東部学術大会 東京 Oct 23rd 2022

Anemia and progression to end-stage kidney disease among children with nephronophthisis



Yusuke Okuda¹, Yuko Hamasaki², Mika Okutsu³, Riku Hamada⁴, Tetsuji Kaneko⁵, Kenji Ishikura¹

¹Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine

²Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine

³Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University

⁴Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

⁵Department of Clinical Research, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

Height trajectory during the pretransplant period in children with nephronophthisis



北里大学医学部
Kitasato University School of Medicine

Yusuke Okuda¹, Yuko Hamasaki², Mika Okutsu³, Riku Hamada⁴, Tetsuji Kaneko⁵, Kenji Ishikura¹

¹Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine

²Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine

³Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University

⁴Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

⁵Department of Clinical Research, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

Anemia and progression to end-stage kidney disease among children with nephronophthisis

Yusuke Okuda¹, Yuko Hamasaki², Keisuke Sugimoto³, Mika Okutsu⁴, Riku Hamada⁵, Tetsuji Kaneko⁶, Kenji Ishikura¹



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



北里大学医学部
Kitasato University School of Medicine

INTRODUCTION

- Anemia is one of the common complications of CKD, in particular of nephronophthisis.
- Anemia is associated with various adverse consequences.
- However, the association of anemia with progression to CKD in children with nephronophthisis is unknown.

RESULTS

- Mean baseline hemoglobin level was 10.7 g/dL.
- There was a trend toward lower eGFR with lower hemoglobin levels. Older patients tended to have anemia (Table).
- A linear association was observed between hemoglobin level and time to progression to end-stage kidney disease. There was a trend toward higher risk for end-stage kidney disease across lower hemoglobin level (Figure).

Discussion

- The mechanisms for higher risk of end-stage kidney disease in anemia are not fully understood.
- Kidney ischemia owing to anemia may contribute to CKD progression.
- It is also important that chronic inflammation, of which anemia is one of the surrogate markers, may contribute to a rapid decline in GFR.

METHODS

- **Study design** - retrospective cohort study using the national database for nephronophthisis in Japan.

Participants: 59 predialysis patients ≤18 years of age who were observed at least 1 month before kidney replacement therapy (KRT) initiation between 1997 and 2018

Exposure: baseline hemoglobin level

Outcome: time to KRT

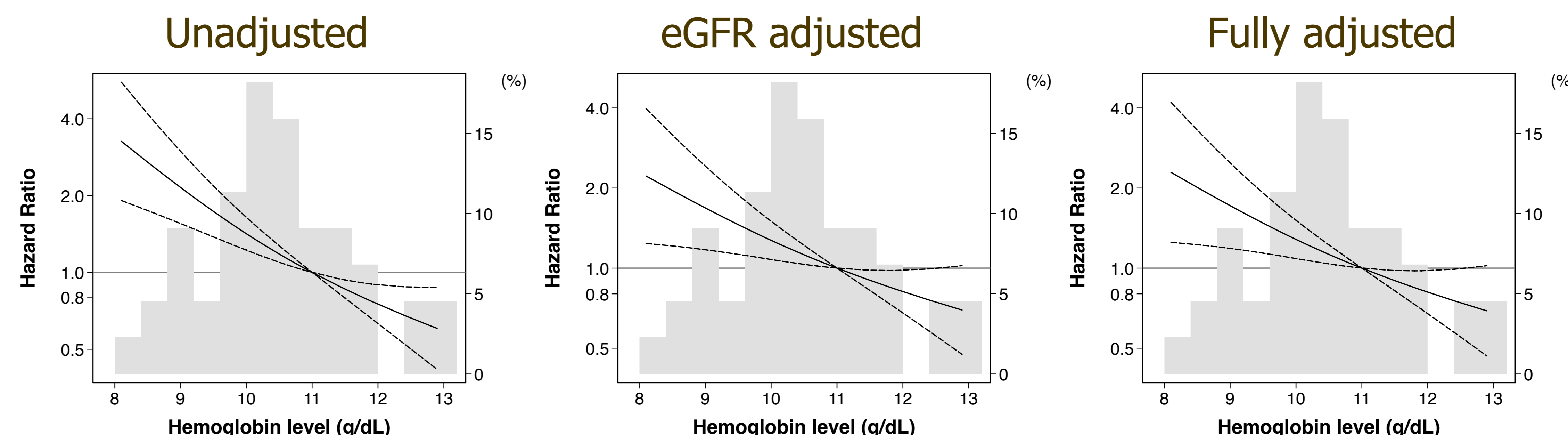
- **Statistical analysis** –Cox regression with stepwise adjustment.

- 1) Unadjusted: baseline hemoglobin level
- 2) eGFR adjusted: 1) + eGFR
- 3) Fully adjusted: 2) + age, sex, serum albumin level

	Total	Baseline hemoglobin level (g/dL)			P value
		<9	9-<11	≥11	
N	59	13 (22)	27 (46)	19 (32)	
Age (years)	9 (6-12)	9 (9-10)	12 (8-13)	7 (2-9)	0.048
Male (%)	37 (63)	9 (69)	17 (63)	11 (58)	0.54
Extrarenal manifestations (%)	40 (68)	9 (69)	17 (63)	14 (74)	0.97
Hypertension (%)					
stage 1	15 (25)	6 (46)	5 (19)	4 (21)	0.06
stage 2	8 (14)	3 (23)	2 (7)	3 (16)	0.35
eGFR (mL/min/1.73m ²)	24.8 (15.4-37.9)	14.0 (10.7-16.2)	28.0 (16.3-34.1)	34.1 (22.1-62.2)	<0.001
Serum albumin level (g/dL)	4.4 (4.0-4.6)	4.4 (4.3-4.5)	4.5 (4.1-4.6)	4.2 (3.7-4.5)	0.28

Conclusion

- ✓ Anemia is associated with high risk for progression to end-stage kidney disease among children with nephronophthisis.



COI disclosure:
No conflict of interest to disclose

Height trajectory during the pretransplant period in children with nephronophthisis

Yusuke Okuda¹, Yuko Hamasaki², Keisuke Sugimoto³, Mika Okutsu⁴, Riku Hamada⁵, Tetsuji Kaneko⁶, Kenji Ishikura¹



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



北里大学医学部
Kitasato University School of Medicine

INTRODUCTION

- Growth retardation is one of the common symptoms of nephronophthisis in children.
 - Height gains and growth hormone (GH) use may be associated with increases in physical and social functioning in children with CKD.
- The aims of this study are to examine
1. height trajectory during the pretransplant period
 2. the association of GH use with height gain among children with nephronophthisis

METHODS

Study design - retrospective cohort study using the national database for nephronophthisis in Japan.

Participants: Children who aged ≤18 years between 1997 and 2018

Height trajectory for...

Overall cohort (N=73)

Short stature cohort (N=45)

- Stratified by
- Baseline height
 - Age
 - eGFR

GH-treated* group vs untreated group

*GH therapy is usually applied to children with short stature (height <-2SD).

observed until kidney transplant.

Statistical analysis –Linear mixed effects models

RESULTS

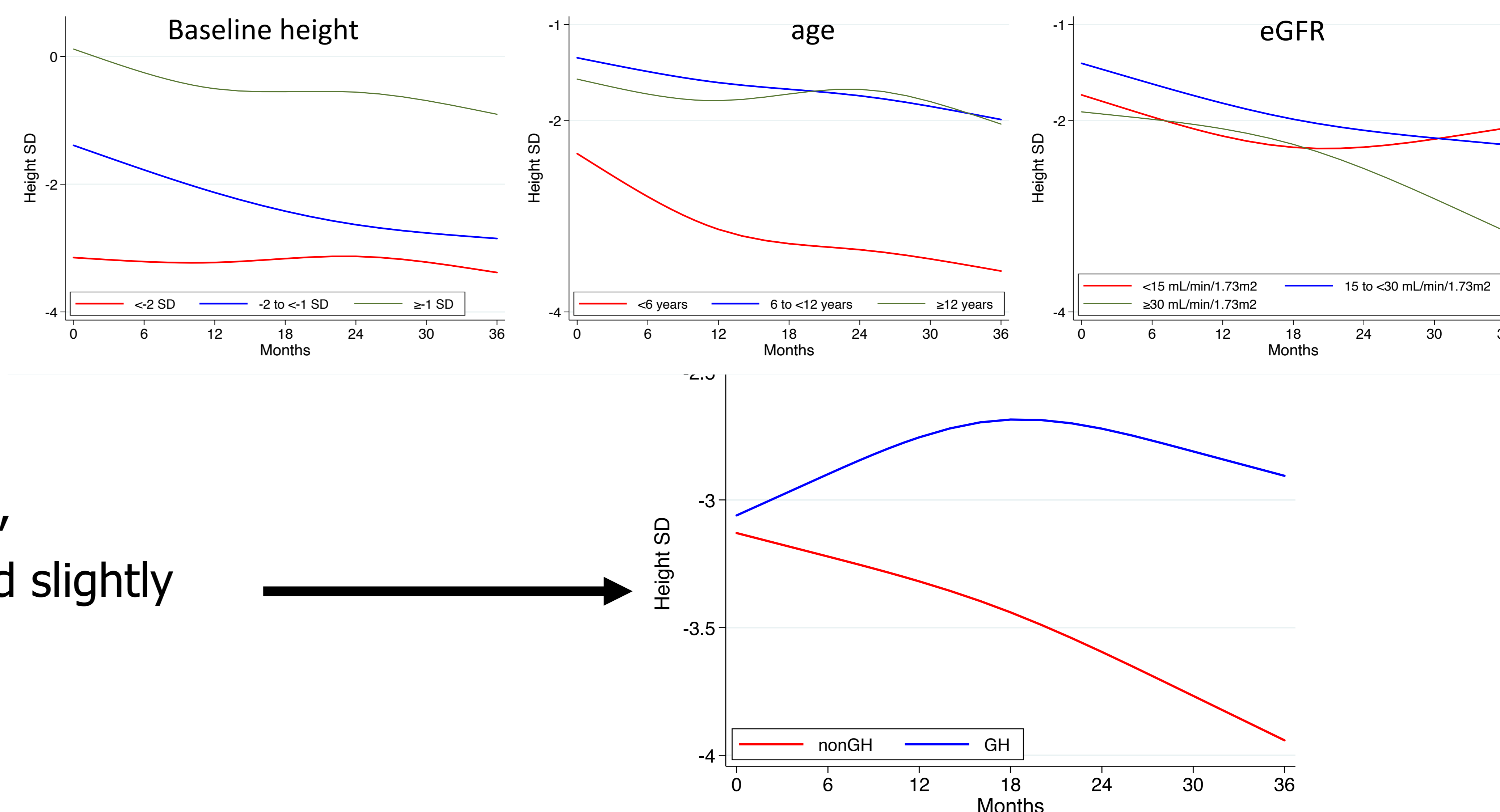
In overall cohort,

- Median age at the first hospital visit was 9.0 (IQR: 5.7–12.1) years.
- Mean baseline height SD score was -1.7 ± 1.7 .

Among patients with short stature, 20 (44%) received GH therapy (Table ->).

	Total	GH therapy		P value
		Received	not received	
N	45	20 (44)	25 (56)	
Age (years)	7 (3-10)	9 (3-10)	7 (3-11)	0.98
Male (%)	27 (60)	13 (65)	14 (56)	0.54
Syndrome (%)	21 (47)	5 (25)	16 (64)	0.009
Serum albumin (g/dL)	4.1 ± 0.5	4.0 ± 0.5	4.3 ± 0.5	0.06
Hemoglobin (g/dL)	11.3 ± 2.6	10.1 ± 1.3	12.2 ± 3.0	0.008
eGFR (mL/min/1.73m ²)	18.0 (10.8-32.7)	14.7 (10.6-30.3)	28.0 (10.8-42.8)	0.25
Height SD score	-2.6 ± 1.4	-2.4 ± 1.0	-2.8 ± 1.6	0.30

	Steep decline	Moderate decline
Height (SD score)	≥-2	<-2
Age (years)	<6	≥6
eGFR (mL/min/1.73m ²)	≥15	<15



Among patients with short stature,
GH treated group: stable or gained slightly
Untreated group: steep decline

Conclusion

- ✓ Height gain is poor during the pretransplant period in nephronophthisis.
- ✓ Baseline height ≥-2 SD, younger age <6 years old, eGFR ≥15 mL/min/1.73m² have steeper declines in height SD score.
- ✓ GH therapy may contribute to height gain.

COI disclosure:
No conflict of interest to disclose

指定難病最前線

Volume 131

ネフロン癆

北里大学医学部 小児科学

奥田 雄介
石倉 健司

ネフロン癆とは

ネフロン癆は小児期発症の希少疾患で、進行性の腎機能障害を伴う常染色体潜性遺伝性疾患である。その発症機序として一次繊毛の異常が関与していることが知られている。一次繊毛は全身のほとんどの組織に分布する非運動性の感覚細胞小器官で、各細胞から1本突出するように存在している。細胞外の様々なシグナルを感知、伝達して発生段階での多様な制御に関与し、さらにその後も組織のホメオスタシス維持に働く¹⁾。腎においては尿細管上皮細胞の増殖と細胞分裂の方向を制御するため、一次繊毛の異常は尿細管の嚢胞性変化をきたす²⁾。一次繊毛の異常に由来する疾患のため、繊毛病と呼ばれる。

一次繊毛の異常によりネフロン癆が発症することは遺伝子学的研究の進歩によって明らかとなってきた³⁾。すなわち、ネフロン癆は一次繊毛に関係する遺伝子の変異で発症し、現在までおよそ25の責任遺伝子が同定されている⁴⁾。しかし、実際に遺伝子変異が検出される症例は60%程度しかなく、未知の遺伝子変異が存在すると考えられている⁵⁾⁶⁾。病理学的には慢性尿細管間質性腎炎を呈し、一般的に腎髄質に嚢胞を形成する。したがって、嚢胞性腎疾患に位置付けられるが、画像上は必ずしも嚢胞が認められるわけではない⁷⁾。尿細管

障害を反映して多飲多尿、夜尿が症状としてみられることがあるが、本疾患に特異的な症状には乏しい。一次繊毛はほぼ全身の細胞に存在するため、様々な腎外症状を伴う⁸⁾。腎機能障害の進行は比較的速やかで、基本的には30歳までに末期腎不全に至る。現時点で確立された治療法はなく、腎予後は不良である。

小児慢性腎臓病 (CKD) 患者に占める割合についての情報は限られており、特にネフロン癆単独ではほとんどない。多くは多発性嚢胞腎を含む嚢胞性腎疾患として、あるいはネフロン癆/髄質嚢胞性腎疾患 (MCKD) として算出されており、末期腎不全患者中のおよその割合は米国からの報告では1~3% (ネフロン癆/MCKDとして)⁹⁾¹⁰⁾、欧州では10% (嚢胞性腎疾患として)¹¹⁾¹²⁾とばらつきがある。本邦の小児では保存期CKD患者中約5%¹³⁾、末期腎不全患者中約10% (嚢胞性腎疾患として)¹⁴⁾を占める。発症率は国によってばらつきがあり、フィンランドでは6万人に1人¹⁵⁾、米国は100万人に1人、カナダでは5万人に1人と報告¹⁶⁾されている。本邦における明確なデータはないが、全患者数は130~220人と推測されている。主に末期腎不全に至る時期から乳児ネフロン癆、若年性ネフロン癆、思春期ネフロン癆に分類され、若年性ネフロン癆が最も多い。

表1 ネフロン癆の診断基準

<p>A. 症状</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 多尿 2. 夜尿または昼間尿失禁 3. 低身長 (< -2S.D.) 4. 高血圧 <p>B. 検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 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\leq1.010, 尿中β2ミクログロブリン/尿クレアチニン\geq300μg/gCr, 早朝尿糖陽性 3. 血液検査：血中ヘモグロビン値$<$10g/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 <p>C. 腎外合併症</p> <p>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</p> <p>D. 鑑別診断</p> <p>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</p> <p>E. 遺伝学的検査</p> <p>ネフロン癆に関連する遺伝子の変異 (<i>NPHP1, INVS, NPHP3, NPHP4, IQCB1, CEP290, GLIS2, RPGRIPL1, NEK8, SDCAG8, TMEM67, TTC21B, WDR19, ZNF423, CEP164, ANKS6, IFT172, CEP83, DCDC2, MAPKBPI, XPNPEP3, SLC41A1, TRAF3IP1, AH11, CC2D2A</i>)</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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 および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。</p> <p>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。</p>
---	---

診断

本邦ではネフロン癆が2021年に指定難病に新規追加されており, その診断基準が存在する (表1)。Definite, Probable, Possibleの診断基準が設定されており, 指定難病の助成基準はDefiniteもしくはProbableで, 基本的に (推定) 糸球体濾過量60mL/min/1.73m²未満の患者が対象となっている。これに準拠した診断フローの1例を図に示す。

Definite, Probable, Possibleで共通して必要な項目, すなわちネフロン癆診断の上で基本となる項目は, 症状, 腎嚢胞, 鑑別診断 (表1のA, B-1, D) である。症状は多尿, 夜

尿または昼間尿失禁, 低身長, 高血圧のうち少なくとも1つである。いずれも非特異的であるが詳細な問診や身体/血圧測定によりその症状を逃さないようにすることが重要である。腎嚢胞は画像検査, 一般的には超音波検査で検出される。ただし前述のように必ずしも嚢胞が認められるわけではなく, 診断必須項目として必ずしも感度がよいとは言えない。しかし, 病期が進行するに伴って嚢胞性変化は顕著となってくるため, ネフロン癆を疑う症例には繰り返し超音波検査を行うことが肝要である。

鑑別診断には低形成異形成腎, 常染色体顕性 (優性) 多発性嚢胞腎 (ADPKD), 常染

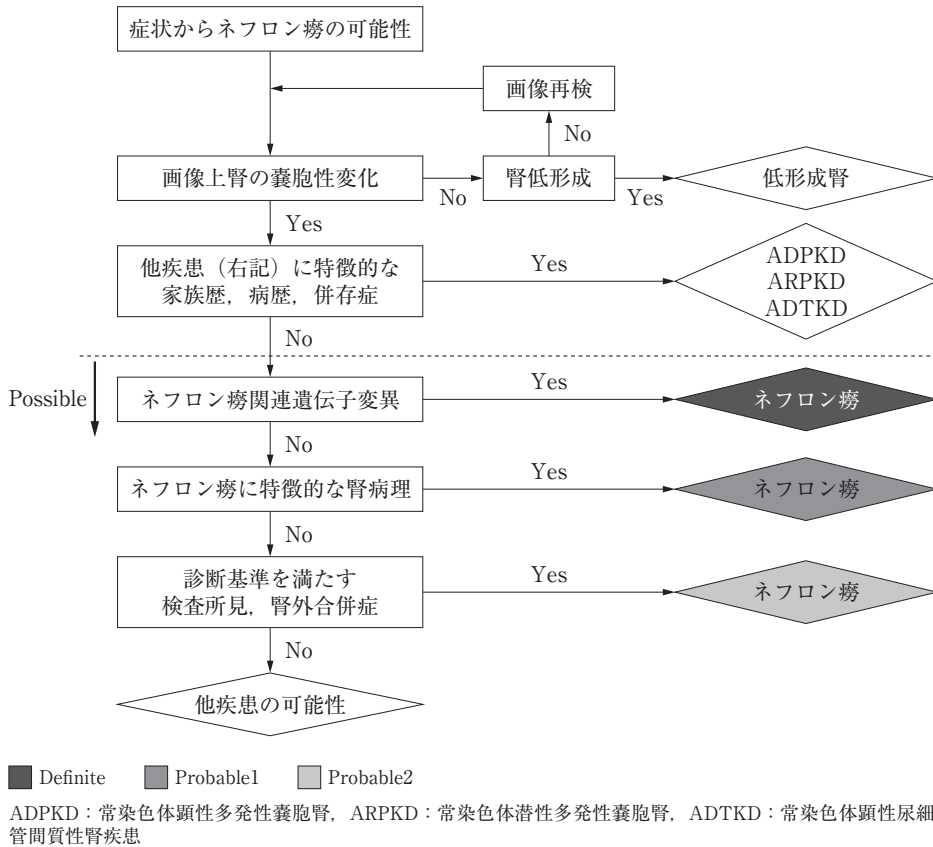


図 診断フローの1例

染色体潜性（劣性）多発性嚢胞腎（ARPKD）、常染色体顕性（優性）尿細管間質性腎疾患（ADTKD）が挙げられている。ネフロン癆は基本的に小児期に腎機能が低下してから発見されることが多い。したがって、腎不全性疾患との鑑別が特に重要となるが、小児CKDの原因として最多を占める低形成異形成腎の除外が必要となる。また、低形成異形成腎は時に嚢胞性変化も伴うため、その点でも鑑別が必要である。通常画像検査、一般的に超音波検査で鑑別を行う。低形成異形成腎は腎サイズが明らかに小さい一方、ネフロン癆は正常あるいはわずかに小さい程度のため、この点で鑑別が可能である。しかし末期腎不全に近い状態で診断を要する場合にはすでに萎縮している可能性もあり鑑別が困難な場合もある。

ADPKD、ARPKDはネフロン癆と同じく一次繊毛の異常により発症する繊毛病であるため、鑑別は極めて重要である。実際、両者とも嚢胞性病変を伴い、腎機能障害を呈する。ADPKDは常染色体顕性遺伝性疾患であるため、基本的には家族歴から鑑別可能である。ARPKDはネフロン癆と同じ常染色体潜性遺伝性疾患であるが、肝胆道系合併症を伴うことが特徴である。また、一般に新生児期から重症な経過を呈する。ADTKDは以前MCKDあるいは家族性若年性高尿酸血症性腎症と呼ばれていた疾患が統合された診断名である。尿細管間質障害を呈する腎不全性疾患であるため鑑別が必要であるが、やはり常染色体顕性遺伝性疾患であるため基本的には家族歴から鑑別が可能である。しかしながら、家族歴が明らかで

ない場合、孤発例など遺伝形式では判断できない例も存在し、またネフロン癆では肝合併症や新生児期から重症な症状を呈する例もあり、鑑別が容易でない例も少なからず存在する。

以上の過程を経てネフロン癆が疑われる場合、すなわち診断基準のPossibleに該当する場合には、遺伝子検査を考慮する。この段階で遺伝子検査を考慮する理由として、低侵襲で確定診断に至る利点が挙げられる。一方で倫理的側面には十分に配慮する必要がある。また、前述のとおり臨床的にネフロン癆が疑われる症例において、全例で遺伝子変異が同定されるわけではないため、その点は留意が必要である。すなわち、遺伝子変異が同定されなくてもネフロン癆を否定することはできない。遺伝子変異が同定されなかった場合、あるいは遺伝子検査を行わなかった場合には腎生検を考慮する。

腎病理は以前からネフロン癆の診断に用いられている。その所見は尿細管間質の変化を主体とし、とりわけ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が特徴である。とはいえ、“嚢胞様”と形容されるまでの拡張は認められないことしばしばである。臨床的にネフロン癆が疑われ、腎病理で特徴的な所見が認められれば診断には十分である。しかし、生検の侵襲性は十分に考慮してその適応を判断されるべきである。ネフロン癆患者においては腎不全の進行、腎嚢胞、発達障害など様々な要因により生検を回避する方が望ましい状況も生じうる。

腎病理による診断が困難な場合には、その他の検査を含む臨床的情報から診断する。尿検査では蛋白尿、血尿などのスクリーニング検査で検出されるような異常は現れにくい。しかし、尿細管障害を反映して希釈尿、尿中β2ミクログロブリンの上昇、尿糖がみられることがある。ネフロン癆を疑う症例には尿比重や尿糖の推移に注意を払うとともに、尿中β2ミクログロブリンも積極的に測定すべき

表2 主な腎外合併症

眼	網膜色素変性症 眼球運動失調 弱視
神経	発達遅滞 小脳虫部低形成 てんかん 脳瘤
骨格	四肢短縮 胸郭低形成 短指症 多指症 円錐骨端
肝	肝線維症 胆道拡張 肝嚢胞

である。また、貧血も診断の一助になる。腎外合併症の存在は極めて重要である。一次繊毛はほぼ全身の細胞に存在するため、様々な腎外症状を伴う。主に眼、神経、骨格、肝に合併症がみられ、その詳細を表2に示す。腎外症状を伴う頻度は、以前は10%ほどとされていたが¹⁶⁾、近年では50%に認められたとの研究結果⁵⁾もある。したがって、ネフロン癆が疑われる症例には詳細な身体診察、他科との連携や、頭部、腹部画像検査も積極的に行うべきである。また、逆に表2に示すような症状を呈している患者を診た場合には腎の評価も行うべきである。腎外合併症はそれ自体が生命やQOLに関わる重要なものが多いため、遺伝子検査や病理診断で診断がすでに確定している患者に対しても評価されるべきである。

治療

ネフロン癆に対する根本的治療はない。末期腎不全への進行を抑制する明確なエビデンスをもつ治療法も存在しない。対症療法として合併症の管理が行われる。合併症はネフロン癆特有というよりも腎不全の合併症管理が主体となる。すなわち、高血圧、貧血、骨ミ

ネラル代謝異常，電解質管理などで，小児期にはこれに加えて低身長も重要な合併症となる。身長獲得に対しては成長ホルモン療法が重要な治療選択肢となるが，その前提として十分な栄養管理がなされるべきである。栄養管理にはエネルギー，蛋白質はもちろんのこと，塩分摂取も含まれる。尿細管障害のため通常塩類喪失状態にあり，結果として多尿，脱水に陥りやすい。これは成長にも影響を及ぼしうするため，積極的な塩分摂取が必要となる場合がある（過剰な塩分摂取という意味ではなく，塩分摂取を制限しないと解釈されたい）。一方，腎不全が進行すると高血圧が顕在化してくる。この場合，塩分制限が必要になることがあるため，病期に応じた適切な塩分管理が求められる。なお，小児期には腎不全の程度にかかわらず成長の観点から一般的に蛋白制限は行わない。

今後の展望

遺伝子学的研究の進歩はネフロン癆の病因，病態を明らかにしたが，今後の治療開発にも貢献する可能性がある。一次繊毛が細胞外の情報を感知して伝達することは前述のとおりであるが，具体的にはヘッジホッグ，Wnt，mTORなどのシグナル伝達経路の関与が知られている¹⁷⁾。これら一次繊毛が関与するシグナル伝達経路を標的とする治療開発が試みられているが，臨床試験の段階には至っていない²⁾。また，遺伝子治療の可能性も示唆されているが，同じく臨床応用にはまだ時間がかかりそうである¹⁸⁾。

ネフロン癆に関する知見は，遺伝子学的研究の発展とともに劇的に広がっているが依然未知の領域も多く，何より若年から腎代替療法を要する腎予後不良の疾患であることには変わりはない。これには治療法が未確立であることはもちろんのこと，非特異的な症状，診断基準が確立していなかったことによる疾患

認知の低さ，診断の遅れも関与している可能性がある。今後は，広く疾患と診断基準が認知され，表現型-遺伝子型に関する情報の蓄積に基づいた遺伝子学的研究のさらなる進歩，そして治療法の開発が望まれる。

文献

- 1) Anvarian Z, Mykytyn K, Mukhopadhyay S, et al. Cellular signalling by primary cilia in development, organ function and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019 ; **15**(4) : 199-219.
- 2) Stokman MF, Saunier S, Benmerah A. Renal Ciliopathies : Sorting Out Therapeutic Approaches for Nephronophthisis. *Front Cell Dev Biol.* 2021 ; **9** : 653138.
- 3) Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis : disease mechanisms of a ciliopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009 ; **20**(1) : 23-35.
- 4) Müller RU, Benzing T. Cystic Kidney Diseases From the Adult Nephrologist's Point of View. *Front Pediatr.* 2018 ; **6** : 65.
- 5) König J, Kranz B, König S, et al. Phenotypic Spectrum of Children with Nephronophthisis and Related Ciliopathies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 ; **12**(12) : 1974-83.
- 6) Luo F, Tao YH. Nephronophthisis : A review of genotype-phenotype correlation. *Nephrology (Carlton).* 2018 ; **23**(10) : 904-11.
- 7) Blowey DL, Querfeld U, Geary D, et al. Ultrasound findings in juvenile nephronophthisis. *Pediatr Nephrol.* 1996 ; **10**(1) : 22-4.
- 8) Waters AM, Beales PL. Ciliopathies : an expanding disease spectrum. *Pediatr Nephrol.* 2011 ; **26**(7) : 1039-56.
- 9) Warady BA, Hébert D, Sullivan EK, et al. Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the

- North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol.* 1997 ; **11**(1) : 49-64.
- 10) Okuda Y, Soohoo M, Ishikura K, et al. Primary causes of kidney disease and mortality in dialysis-dependent children. *Pediatr Nephrol.* 2020 ; **35**(5) : 851-60.
- 11) Kolvek G, Reijneveld SA, Podracka L, et al. End-stage renal disease in Slovak children : epidemiology from a European perspective. *Eur J Pediatr.* 2011 ; **170**(11) : 1445-51.
- 12) ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry annual report 2019. 2021.
- 13) 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) : 2345-55.
- 14) Hattori M, Sako M, Kaneko T, et al. End-stage renal disease in Japanese children : a nationwide survey during 2006-2011. *Clin Exp Nephrol.* 2015 ; **19**(5) : 933-8.
- 15) Ala-Mello S, Koskimies O, Rapola J, Kääriäinen H. Nephronophthisis in Finland : epidemiology and comparison of genetically classified subgroups. *Eur J Hum Genet.* 1999 ; **7**(2) : 205-11.
- 16) Hildebrandt F, Zhou W. Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J Am Soc Nephrol.* 2007 ; **18**(6) : 1855-71.
- 17) Kim YJ, Kim J. Therapeutic perspectives for structural and functional abnormalities of cilia. *Cell Mol Life Sci.* 2019 ; **76**(19) : 3695-709.
- 18) Ramsbottom SA, Molinari E, Srivastava S, et al. Targeted exon skipping of a *CEP290* mutation rescues Joubert syndrome phenotypes in vitro and in a murine model. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018 ; **115**(49) : 12489-94.