

ISBN978-4-7878-2397-7
C3047 ¥3200E



定価(本体 3,200 円+税)



小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020

監修



日本小児腎臓病学会



小児特発性 ネフローゼ症候群 診療ガイドライン 2020

監修



日本小児腎臓病学会
The Japanese Society for Pediatric Nephrology

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・研究体制の確立」
(厚生労働科学研究費補助金)



診断と治療社

刊行にあたって

本ガイドラインは、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・研究体制の確立」(厚生労働科学研究費補助金)(研究代表者：石倉健司先生)の事業として、日本小児腎臓病学会の監修により作成されました。

本ガイドラインは、2013年に日本小児腎臓病学会の事業として公表・出版された「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013」の改訂版となりますが、改訂に際しては、いくつかの改良点や特徴があります。

まず、本ガイドラインは、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に可能な限り準拠して作成されました。本ガイドラインで取り上げられたクリニカルクエスション(CQ)はいずれも厳選されたものであり、システマティックレビューでエビデンスが評価され、推奨グレード(推奨の強さとエビデンス総体の強さ)が示されています。

次に、本ガイドラインでは、作成初期の段階から、成人診療科(腎臓内科)の丸山彰一先生にご参画いただきました。近年の報告により、小児期発症ネフローゼ症候群患者の約 20～50% は小児期に治癒せず成人期に達することが明らかにされています。そのため、本ガイドラインでは、小児期発症ネフローゼ症候群患者の移行医療に十分に配慮しているのが特徴の一つです。

本ガイドラインは、2013年のガイドラインで記載された薬物療法や一般療法の改訂に加えて、総論として、疾患概念・病因、定義、腎生検の適応、疫学、予後、そして遺伝学的検査の意義と適応が、さらに付記として、柑橘類摂取がカルシニューリン阻害薬血中濃度に与える影響、コエンザイム Q10 欠乏症に対する治療、ネフローゼ症候群の合併症(脂質異常症、血栓症、高血圧)、医療助成制度がまとめられています。いずれの事項も最新の知見が、簡潔・明瞭に記述されており、小児の腎臓専門医のみならず成人の腎臓専門医、さらに一般小児科や成人診療科の先生方の日常診療に大いに役立ち、さまざまな場面で活用されるものと確信しております。

最後に、本ガイドラインの作成にご尽力いただいた作成委員のメンバーや関係者の皆様に心より敬意を表し、また深く感謝申し上げます。

2020 年 3 月

一般社団法人 日本小児腎臓病学会 理事長
服部元史

序文

このたび、「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020」の刊行にあたり一言ご挨拶申し上げます。小児特発性ネフローゼ症候群に対する日本小児腎臓病学会の最初のガイドラインは、2005年に作成された「小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版」です。その8年後、「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013」として改訂を行い、書籍刊行をいたしました。今回さらに最新知見とトピックを加え、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・研究体制の確立」(厚生労働科学研究費補助金)と日本小児腎臓病学会が協力のうえ、「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020」として刊行いたします。

小児特発性ネフローゼ症候群は、小児腎臓病領域で最も重要な疾患の一つです。本疾患は、わが国を含むアジアで頻度が高いことが近年の疫学研究で明らかになってきました。免疫抑制療法の発達によりかなり寛解率や再発のコントロールが改善してきましたが、いまだに難治例が存在します。そして患者の方々は、高度な浮腫や急性腎障害、高血圧、血栓症、感染症など様々な病態のため、その生活は大きく脅かされます。また寛解状態や再発抑制の多くは薬剤依存性であり、非常に長期間の療養を要します。

本ガイドラインは臨床医に対し、上に述べた小児特発性ネフローゼ症候群の診療上の問題点に関して最新のエビデンスとそれに基づく推奨を示すことを目的に作成されました。そしてそれぞれの内容に応じて、クリニカルクエスチョン(CQ)形式と記述形式にて記載しました。薬物療法に関しては様々なエビデンスもあり、CQ形式で問題点に対してダイレクトに答えるようにしています。一方必ずしもCQ形式になじまないような疫学的な事項や、あるいはまだエビデンスが乏しい一般療法に関しては記述的に説明する形式をとりました。

さらに今回は、遺伝学的検査、移行医療などを積極的に取り上げました。これは単に小児特発性ネフローゼ症候群の診療にとどまらず、近年の小児医療の進歩、変化を反映したものです。予防接種に関する記述も、前回のガイドラインよりさらに詳細な記載としました。また付記でも様々なトピックを取り上げ、免疫抑制療法にとどまらない小児特発性ネフローゼ症候群診療の様々な側面をカバーし、複雑な診療を支援することを心がけました。

最後になりますが、本ガイドラインには多くのわが国発のエビデンスが取り上げられています。これはひとえに、長年、日本小児腎臓病学会が取り組んできたものの輝かしい成果だといえます。このように本学会のこれまでの努力が大きく反映された本ガイドラインが、少しでも小児特発性ネフローゼ症候群診療に貢献できることを祈念しています。

2020 年 3 月

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・研究体制の確立」
(厚生労働科学研究費補助金)

研究代表者
石倉健司

目次

刊行にあたって	ii
序文	iii
小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 委員一覧	vi
本ガイドライン 2020 の作成について	ix
CQ・推奨一覧	xiv

第Ⅰ章 総 論

1 疾患概念・病因	2
2 定 義	5
3 腎生検	7
4 疫 学	12
5 予 後	15
6 遺伝学的検査	17

第Ⅱ章 治 療

●小児特発性ネフローゼ症候群の病型と治療の概略図	26
1 治療総論	27
2 各 論	
A. ステロイド感受性ネフローゼ症候群の治療	35
CQ1 小児特発性ネフローゼ症候群の初発時治療において、プレドニゾロンは8週間治療(ISKDC法)と12週間以上治療(長期漸減法)のどちらが推奨されるか	
B. 頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療	39
CQ2 小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬は推奨されるか	
C. 難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療	49
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しリツキシマブ治療は推奨されるか	
D. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療	53
CQ4 小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬は推奨されるか	
E. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の追加治療	61
F. 小児特発性ネフローゼ症候群の長期薬物治療	65

3 一般療法

A. 浮腫の管理	70
B. 食事療法	78
C. ステロイド副作用：骨粗鬆症	81
D. ステロイド副作用：成長障害	84
E. ステロイド副作用：眼科合併症	85
F. 予防接種と感染予防	91
G. 移行医療	95
 CQ・文献検索式	 101
索引	108

付記 1 柑橘類摂取がカルシニューリン阻害薬血中濃度に与える影響	47
付記 2 コエンザイム Q10	64
付記 3 脂質異常症	87
付記 4 血栓症	89
付記 5 高血圧	90
付記 6 医療助成制度	98

本書では以下のように表記した.

- ・ 副腎皮質ステロイド薬 … ステロイド
- ・ Kidney Disease : Improving Global Outcomes … KDIGO
- ・ International Study of Kidney Disease in Children … ISKDC

■ 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 委員一覧 ■

■ 監修

一般社団法人 日本小児腎臓病学会

■ 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・研究体制の確立」

(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 丸山彰一 名古屋大学医学部腎臓内科

濱田 陸 東京都立小児総合医療センター腎臓内科

【ガイドライン統括委員会(50 音順)】

郭 義胤 福岡市立こども病院腎疾患科

濱田 陸 東京都立小児総合医療センター腎臓内科

丸山彰一 名古屋大学医学部腎臓内科

【ガイドライン作成チーム(50 音順)】

稲葉 彩 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科

貝藤裕史 兵庫県立こども病院腎臓内科

木全貴久 関西医科大学小児科学講座

近藤秀治 徳島大学病院地域小児科診療部

佐古まゆみ 国立成育医療研究センター臨床研究センター開発推進部臨床試験推進室

佐藤 舞 国立成育医療研究センター器官病態系内科部腎臓・リウマチ・膠原病科

杉本圭相 近畿大学医学部小児科学教室

田中征治 久留米大学医学部小児科

長岡由修 札幌医科大学医学部小児科学講座

野津寛大 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野

橋本淳也 東邦大学医学部腎臓学講座

三浦健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科

山本雅紀 聖隷浜松病院小児科

河合富士美 聖路加国際大学学術情報センター

患者会(東京「腎炎・ネフローゼ児」を守る会)

【システマティックレビューチーム(50 音順)】

稲葉 彩	横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科
貝藤裕史	兵庫県立こども病院腎臓内科
木全貴久	関西医科大学小児科学講座
近藤秀治	徳島大学病院地域小児科診療部
杉本圭相	近畿大学医学部小児科学教室
長岡由修	札幌医科大学医学部小児科学講座
橋本淳也	東邦大学医学部腎臓学講座
山本雅紀	聖隷浜松病院小児科
河合富士美	聖路加国際大学学術情報センター

■ 査読委員

【日本小児腎臓病学会学術委員】(50 音順)

神田祥一郎	東京大学医学部小児科
清水正樹	金沢大学小児科

■ 外部評価

【日本腎臓学会】

謝辞

第 I 章 総論「6 遺伝学的検査」の執筆に関して、森貞直哉先生(兵庫県立こども病院臨床遺伝科)に貴重なご助言を賜りましたことに、謹んで感謝申し上げます。

CQ・推奨一覧

CQ1 小児特発性ネフローゼ症候群の初発時治療において、プレドニゾロンは8週間治療(ISKDC法)と12週間以上治療(長期漸減法)のどちらが推奨されるか	推奨 グレード	一致率
小児特発性ネフローゼ症候群の初発時治療は、8週間治療(ISKDC法)を選択することを推奨する	1B	100%

CQ2 小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬は推奨されるか	推奨 グレード	一致率
小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群では、種々のステロイドの副作用が出現するため、免疫抑制薬の導入を推奨する	1B	94%
1. シクロスポリンを投与することを推奨する	1B	100%
2. シクロホスファミドを投与することを推奨する	1B	94%
3. ミゾリビンを投与することを提案する(適応外使用)	2C	100%
4. 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)	2C	100%
5. タクロリムスを投与することを提案する(適応外使用)	2C	88%

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しリツキシマブ治療は推奨されるか	推奨 グレード	一致率
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，リツキシマブを寛解維持のために投与することを提案する	2B	82%

CQ4 小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬は推奨されるか	推奨 グレード	一致率
1. 小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対しては，ステロイドにシクロスポリンを併用することを推奨する	1B	100%
2. ステロイドパルス療法とシクロスポリンの併用は寛解導入に有効な可能性があり，使用することを提案する	2C	94%
3. タクロリムスは美容的な副作用などによりシクロスポリンを使用できないステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する寛解導入の選択肢として提案する(適応外使用)	2B	88%
4. ミコフェノール酸モフェチルは副作用などによりカルシニューリン阻害薬など他の免疫抑制薬を使用できないステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する寛解導入の選択肢として提案する(適応外使用)	2C	94%
5. シクロホスファミドの経口投与は小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の寛解導入療法として使用しないことを推奨する	1B	100%

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。

推奨グレード 2B (一致率〇%)

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/m²/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後に、ネフローゼ症候群の長期寛解維持を目的にミコフェノール酸モフェチルを投与する。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行う。

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・ステロイド抵抗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多施設共同前向

き臨床試験 (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、わが国で小児を対象と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 7),8) が行われるにいたった。

このわが国で行われた「小児難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ治療併用下でのミコフェノール酸モフェチルの多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験 (JSKDC07 試験, UMIN 試験 ID: UMIN000014347, jRCT 臨床研究実施計画番号: jRCTs051180081)」の結果、世界で初めて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有効性が示された。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 $375 \text{ mg/m}^2/\text{回}$ (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 $1,000\sim 1,200 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ (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。観察期間中 (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 (95%信頼区間 360.0 日～未到達)、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 (95%信頼区間 0.081～0.503) であった ($p=0.0001$)。また、観察期間中の末梢血中 B 細胞枯渇期間の中央値は、プラセボ群で 165.0 日 (95%信頼区間 112.0 日～217.0 日)、ミコフェノール酸モフェチルでは 162.0 日 (95%信頼区間 53.0 日～195.0 日) で、2 群間に統計学的有意差は見られなかった (ハザード比 1.114、95%信頼区間 0.709～1.752)。一方で、主要評価項目の観察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 (95%信頼区間 360.0 日～793.0 日)、ミコフェノール酸モフェチル群では 784.0 日 (95%信頼区間 593.0 日～997.0 日) と、統計学的な有意差が消失したものの、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 0.593 (treatment failure リスクを 4 割減少) と低い状態を維持した。これらより、ミコフェノール酸モフェチル投与中の再発抑制効果ならびに投与終了によるその効果消失が示され、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効性が示された。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（39 例中 25 例、64.1% vs 39 例中 17 例、43.6%）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。

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）では同様の臨床試験は行われていない。また、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。

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

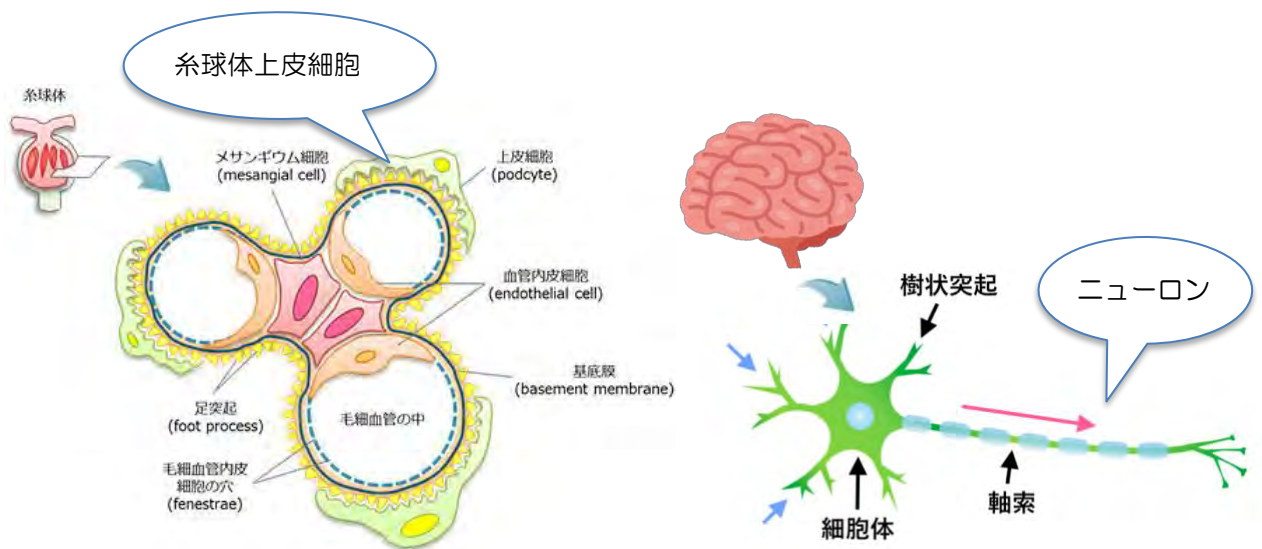
8) Iijima K, et al. : 07 試験の本論文

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.

はじめに

ギャロウェイ・モワト（Galloway-Mowat）症候群とは、頭部（脳神経）と腎臓の2つの臓器がうまく形成できず、小頭症、高度蛋白尿、耳介などの顔貌の形態異常の3症状を認める症候群です。疾患名は1968年に最初に症例を報告した、英国小児科医2名の名前（GallowayとMowat）に由来しています。

原因としては、腎臓のろ過装置である「糸球体」を構成する「糸球体上皮細胞（ポドサイト）」と脳を構成する神経細胞である「ニューロン」とに共通する細胞の機能障害があり、腎臓と脳の形成過程に異常を来すと推測されていますが、いまだ原因となる確定的な染色体異常や遺伝子変異は見つかっていません。



診断

必須症状（3項目）

1) 小頭症

頭囲が年齢や性別を合わせた標準値の3%より小さい。

2) ステロイドによる治療が効かないもしくは効かないと予測される高度蛋白尿（尿蛋白/クレアチニン比 $\geq 1.0\text{g/gCr}$ 、または一日尿蛋白量 $\geq 1\text{g}$ ）

3) 耳介など顔貌の形態異常

大きくて柔らかい耳、後方に回転している耳、耳介の位置が低いなどの耳の異常、その他顔面の形成異常（額が狭い、顎が小さい、口蓋が高い、目と目の間が離れている）など。

○頭囲の測定方法

頭囲は眉間（鼻根部より上部で前頭骨上）から後頭部の後頭骨上、最も後ろに突出している部分を巻き尺で測定します。1mm 単位まで計測します。



※前方は左右の眉の直上、後方は後頭部の一番突出しているところを通る周径を測定します。前方はひたいの最突出部を通らないことに注意しましょう。

乳幼児頭囲発育パーセンタイル曲線（平成 22 年調査）

								(cm)							
年・月・日齢	男子							年・月・日齢	女子						
	パーセンタイル値								パーセンタイル値						
	3	10	25	50 中央値	75	90	97		3	10	25	50 中央値	75	90	97
出生時	30.5	31.5	32.5	33.5	34.5	35.0	36.0	出生時	30.5	31.2	32.0	33.0	34.0	34.5	35.5
30日	33.8	34.7	35.7	36.7	37.6	38.3	39.1	30日	33.1	34.1	34.9	35.9	36.7	37.5	38.2
0年1～2月末満	35.1	36.1	37.0	38.0	38.9	39.6	40.4	0年1～2月末満	34.3	35.2	36.1	37.0	37.9	38.7	39.4
2～3	37.1	38.1	39.0	39.9	40.9	41.6	42.4	2～3	36.2	37.1	38.0	38.9	39.7	40.5	41.2
3～4	38.6	39.5	40.4	41.4	42.2	43.0	43.7	3～4	37.5	38.4	39.3	40.2	41.1	41.8	42.5
4～5	39.7	40.6	41.4	42.3	43.2	44.0	44.7	4～5	38.5	39.4	40.3	41.2	42.0	42.7	43.4
5～6	40.4	41.3	42.1	43.0	43.9	44.7	45.4	5～6	39.3	40.1	41.0	41.9	42.7	43.4	44.1
6～7	41.0	41.9	42.7	43.6	44.5	45.2	45.9	6～7	39.9	40.7	41.6	42.4	43.3	44.0	44.7
7～8	41.6	42.4	43.3	44.2	45.0	45.8	46.5	7～8	40.4	41.3	42.1	43.0	43.8	44.5	45.2
8～9	42.1	42.9	43.8	44.6	45.5	46.3	47.0	8～9	40.9	41.8	42.6	43.5	44.3	45.0	45.7
9～10	42.5	43.4	44.2	45.1	46.0	46.7	47.5	9～10	41.4	42.2	43.1	43.9	44.8	45.5	46.2
10～11	42.9	43.7	44.6	45.5	46.4	47.2	47.9	10～11	41.7	42.6	43.5	44.3	45.2	45.9	46.6
11～12	43.2	44.1	44.9	45.9	46.8	47.5	48.3	11～12	42.1	43.0	43.8	44.7	45.6	46.3	47.0
1年0～1月末満	43.5	44.4	45.3	46.2	47.1	47.9	48.7	1年0～1月末満	42.4	43.3	44.2	45.1	45.9	46.7	47.4
1～2	43.8	44.7	45.6	46.5	47.4	48.2	49.0	1～2	42.7	43.6	44.5	45.4	46.2	47.0	47.7
2～3	44.1	45.0	45.8	46.8	47.7	48.5	49.3	2～3	43.0	43.9	44.7	45.6	46.5	47.3	48.0
3～4	44.3	45.2	46.1	47.0	48.0	48.8	49.6	3～4	43.2	44.1	45.0	45.9	46.8	47.6	48.3
4～5	44.5	45.4	46.3	47.2	48.2	49.0	49.9	4～5	43.4	44.3	45.2	46.1	47.0	47.8	48.6
5～6	44.7	45.6	46.5	47.4	48.4	49.2	50.1	5～6	43.6	44.5	45.4	46.3	47.2	48.0	48.8
6～7	44.9	45.8	46.6	47.6	48.6	49.4	50.3	6～7	43.8	44.7	45.5	46.5	47.4	48.2	49.0
7～8	45.0	45.9	46.8	47.8	48.7	49.6	50.5	7～8	44.0	44.8	45.7	46.6	47.6	48.4	49.1
8～9	45.2	46.1	46.9	47.9	48.9	49.8	50.6	8～9	44.1	45.0	45.8	46.8	47.7	48.5	49.3
9～10	45.3	46.2	47.1	48.1	49.0	49.9	50.8	9～10	44.3	45.1	46.0	46.9	47.8	48.7	49.5
10～11	45.4	46.3	47.2	48.2	49.2	50.0	50.9	10～11	44.4	45.2	46.1	47.0	48.0	48.8	49.6
11～12	45.5	46.4	47.3	48.3	49.3	50.2	51.1	11～12	44.5	45.4	46.2	47.2	48.1	48.9	49.7
2年0～6月末満	45.9	46.8	47.7	48.7	49.7	50.6	51.5	2年0～6月末満	44.9	45.7	46.6	47.5	48.5	49.3	50.2
6～12	46.5	47.4	48.3	49.2	50.2	51.1	52.0	6～12	45.5	46.3	47.2	48.2	49.1	50.0	50.8
3年0～6月末満	47.0	47.9	48.7	49.7	50.7	51.6	52.5	3年0～6月末満	46.0	46.9	47.7	48.7	49.7	50.5	51.4
6～12	47.4	48.3	49.1	50.1	51.1	52.0	52.9	6～12	46.5	47.4	48.2	49.2	50.2	51.0	51.9
4年0～6月末満	47.8	48.6	49.5	50.5	51.4	52.3	53.2	4年0～6月末満	47.0	47.8	48.7	49.6	50.6	51.5	52.3
6～12	48.1	49.0	49.8	50.8	51.7	52.6	53.5	6～12	47.4	48.2	49.1	50.0	51.0	51.9	52.7
5年0～6月末満	48.4	49.2	50.1	51.0	52.0	52.9	53.8	5年0～6月末満	47.7	48.6	49.4	50.4	51.4	52.2	53.1
6～12	48.6	49.5	50.3	51.3	52.3	53.3	54.2	6～12	48.1	48.9	49.7	50.7	51.6	52.5	53.4
6年0～6月末満	48.8	49.7	50.6	51.6	52.7	53.7	54.7	6年0～6月末満	48.3	49.1	50.0	50.9	51.9	52.8	53.7

○診断基準が難病情報センターと異なることについて

原因遺伝子が明確にわかっているわけではないので診断基準が重要なのですが、国際的にも明確な診断基準がなく、“難病情報センター”の診断基準は患者の拾い漏れがないように考えられて作られました。それと異なり今回の診断基準は、将来原因遺伝子を明らかにしようということで重要な症状を呈している患者をきちんと把握しようということで作られたものです。診断の範囲は狭くなっています。

症状

①脳に伴う症状

多くの場合、小頭症とともに精神運動発達遅滞や難治性てんかんを合併します。CT・MRIで、脳皮質形成異常（脳回異常、白質髄鞘形成不全）や小脳低形成などの脳の構造異常を認めることがあります。

②腎臓に伴う症状

ステロイドが効かないもしくは効かないと予測される高度蛋白尿（尿蛋白/クレアチニン比 $\geq 1.0\text{g/gCr}$ 、または一日尿蛋白量 $\geq 1\text{g}$ ）を認め、典型的な重症例では、出生3か月までに大量の蛋白尿（ネフローゼ症候群）を来します。腎障害は進行性で腎不全に至ることが多いとされていますが、末期腎不全に至る年齢は3～10歳あるいはそれ以降と幅があります。

腎障害（蛋白尿）や小頭症（てんかん・発達遅滞）の程度が軽く、比較的良好な経過で成人に達する軽症例も見られます。また、てんかん症状が先に見られて、後にネフローゼ症候群が見られる場合もあります。腎生検では巣状分節性糸球体硬化症という組織を示すことが多いとされています。

③顔面の形成異常

耳介の異常（耳の位置が低い、耳が柔らかいなど）を伴います。その他の顔面の形態異常（額が狭い、顎が小さい、口蓋が高い、目と目の間が離れているなど）を伴うこともあります。

④その他の合併症

筋肉の緊張の低下があり、呼吸障害や嚥下障害を来すことがあります。斜視や食道裂孔ヘルニア（胃の入口の一部が横隔膜の上に滑り出した状態）の合併が見られることもあります。

治療法

病気を根本的に治す方法はなく、病気に伴う症状を軽減する治療（対症療法）が主体となります。腎障害は進行性であるため、保存期（透析や腎移植が必要ではない程度の腎障害の時期）、透析期、腎移植期それぞれに必要な治療を行います。てんかんについては、長期の薬物療法が必要となります。

予後

一般に症状は進行性です。3か月までに発症する早期発症の重症型では、てんかんによる精神遅滞や腎機能障害が進行して1～2歳までに死亡することが多いとされています。しかしながら、患者さんごとに腎臓や神経の障害程度はさまざまで、成人期まで日常生活の大きな支障をきたさず、緩和に進行する例もあります。

Q&A

Q. 腎臓病については有効な治療がありますか？

A. ギャロウェイ・モフト症候群による腎臓病であれば、病気に伴う症状を軽減する治療（対症療法）しかありません。ただし、治療可能な疾患が合併している可能性があるので腎臓専門医と相談してください。

Q. 「巣状分節性糸球体硬化症」は腎移植後に再発すると書かれていたりしますが、ギャロウェイ・モフト症候群で腎移植を行った場合にも腎臓病の再発の可能性があるのでしょうか？

A. 「巣状分節性糸球体硬化症」という病名は、腎臓を組織学的にみた時につけられる病名で、原因には言及していません。大雑把に言うと、免疫が絡んでいるものと、遺伝的に腎臓の中の血液をろ過する構造の作り損いが起こっているものとあります。前者は腎移植後に高率に再発しますが、後者は再発しません。この疾患の腎病変は後者であり再発の心配は基本的にありません。

Q. 次の子（患者の同胞となる）が欲しいなと考えています。その子も同じ病気になるのでしょうか？

A. 遺伝子がわかっていないので難しいですが、多くは常染色体劣性遺伝と考えられており、そう考えると同胞ごとに約1/4の確率で同じ病気になります。ただし、明確にお答えすることはできないので、主治医とご相談ください。



「アルポート症候群」を ご存じですか？

－病気をよく理解するために－

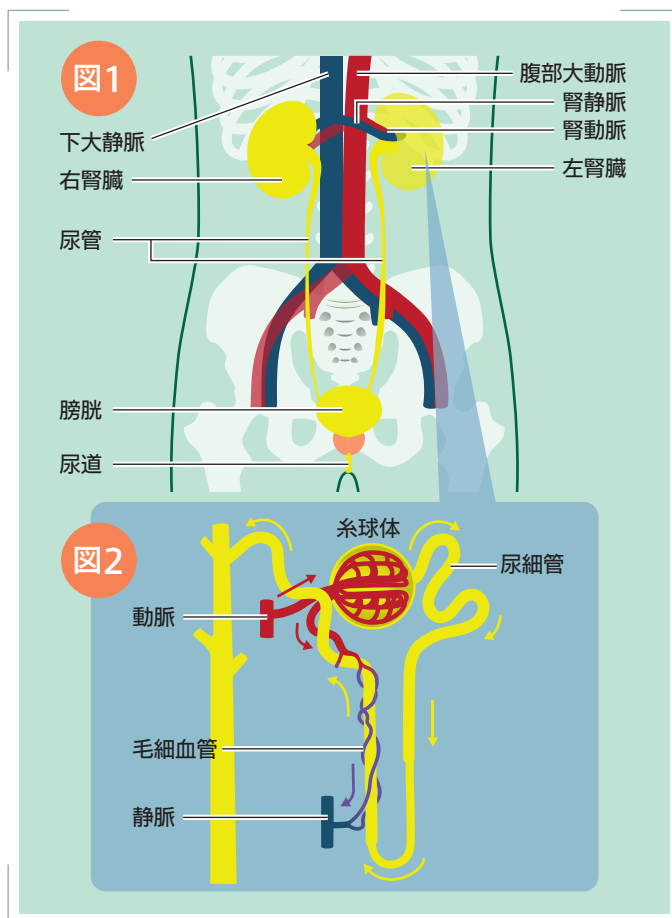
アルポート症候群は比較的稀な病気で、あまり知られていません。遺伝する腎臓病で、「遺伝性腎炎」とも呼ばれます。ご家族に腎臓の機能が悪い方や、透析や腎移植を受けられている方がいる場合に注意が必要です。初期症状は尿検査でみつける血尿（顕微鏡的血尿）のみで、自覚症状が全くありません。健診の仕組みが整っている本邦では、乳児健診、学校検尿や会社の健康診断などで血尿を指摘され発見されることが多いです。血尿を指摘されても、「無症候性血尿」（症状のない血尿）またはご家族に血尿の人がいる場合には「良性家族性血尿」（遺伝するが腎臓の機能は悪くならない状態）と診断され、問題ないと説明されることもあります。しかし、その中にアルポート症候群と診断されていない患者さんが存在すると考えられています。将来、腎臓の機能が低下する腎不全になる可能性があるため、まだ症状が軽いうちにしっかり診断され、専門医へ通院することが重要です。このパンフレットはアルポート症候群を広くたくさんの方に知っていただくために作成しました。

Check 1 腎臓の働きについて

腎臓は血液中の余分な水分や老廃物を尿中に排泄するための臓器です。それにより、体中の血液は常にきれいな状態に保たれますし、体内の水分量や電解質濃度が一定に調節されます。言葉で書くと簡単ですが、その過程においては、

- 1 動脈から大量の血液を腎臓に還流させる（図1）。
- 2 腎臓の糸球体という場所から血液中の過剰な水分、老廃物を尿細管という管へ排出する（図2）。
- 3 血液中の電解質のバランスを整えるために、尿細管内の尿と毛細血管内の血液の間で電解質の交換を行う（図2）。
- 4 その後、尿は尿細管から尿管、膀胱へと流入する（図1）。
- 5 浄化されてきれいになった血液が静脈に流入する（図1）。

など、非常に複雑な作業が行われています。



Check 2 アルポート症候群の原因

上で説明した糸球体に、血液中の過剰な水分、老廃物から尿の元を作る際にフィルターの役割をする膜（基底膜）があります。アルポート症候群は、この基底膜を構成する

「IV型コラーゲン」を作る設計図（遺伝子）に生まれつき異常がある病気です。基底膜の異常が原因で、尿中に血液、蛋白が漏れ出てしまいます。

Check 3

アルポート症候群の主な症状

腎臓の症状としては、幼少期から見た目ではわからない血尿（顕微鏡的血尿）を認めることが多いですが、風邪を引いた際には褐色～コーラ色の目で見えてわかる血尿（肉眼的血尿）が出ることがあります。年齢とともに蛋白尿が出始め、非常にゆっくりとした経過で腎臓の機能が低下します。人によっては透析や腎移植などの、腎臓の代わりとなる治療（腎代替療法）が必要となります。

耳と眼にもIV型コラーゲンがあるため、眼の症状として白内障や円錐水晶体、耳の症状として難聴を認めることがあります。どちらも年齢とともに症状が出てくる人が増えてきますので、定期的な検査が必要です。どの症状も、性別や遺伝形式により、進行の早さや発症のしやすさに差があることがわかっています。

1. 治療法

現在のところ、病気を完全に治せる治療法（根治的治療法）はありません。降圧薬（血圧を下げるお薬）として使用されている内服薬の一部に、腎臓の機能が低下する速度を遅くする腎保護作用があるとされており、一般的に血尿に加えて蛋白尿が出始めた時期に治療を開始します。ただし、近年ではこの病気の重症のタイプにおいては、診断され次第できる限り早期に治療を開始することが推奨されており、専門の医師とよく相談することが重要です。

腎臓の機能が低下するに従い、体に必要な働きができなくなってくると、食生活の改善やお薬でのサポートを行います。しかし末期腎不全に至ると、それでも追いつかなくなり、自分の腎臓の代わりとなる治療である腎代替療法が必要になります。腎代替療法には腹膜透析、血液透析、腎移植があり、最近は腹膜透析や血液透析を経ずに腎移植を行う、先行的腎移植も増えてきています。

難聴の症状が出てきた場合には症状は徐々に進行し、補聴器が必要になります。また白内障に対して手術が行われます。

2. 経過

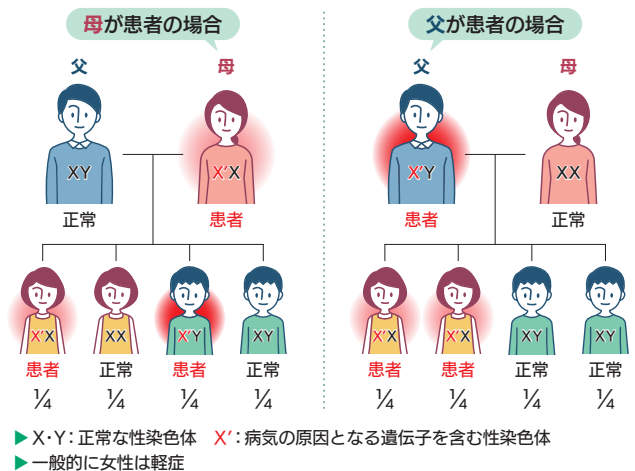
アルポート症候群の経過は、性別と遺伝形式により異なります。最も頻度の高い（約80%）性染色体のX染色体に原因があるX連鎖型の場合は、男性の方がより重症で40歳までに約90%の方が末期腎不全となってしまいます。一方で女性は40歳までに末期腎不全に至るのは約10%とされており軽症であることが多いですが、65歳までに半分の方が末期腎不全（腎代替療法が必要な状態）に至るとされており、決して経過が良い病気とは言えません。中には男性と同様に重症な経過をたどる場合もあり要注意です。常染色体に原因がある常染色体潜性型および顕性型の場合は、男女差はなく、末期腎不全に至る平均年齢はそれぞれ21歳と60歳であり、常染色体潜性型が重症とされています。

お子さんへの遺伝

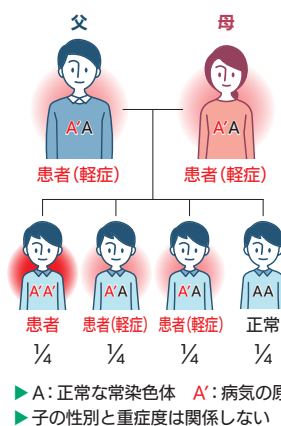
どのような確率で遺伝するのか、典型例を図にしていますので、ご参照ください。

X連鎖型の場合は、母親が患者さんの場合は、お子さんが男の子でも女の子でも、1/2の確率で遺伝します。父親が患者さんの場合は、お子さんが男の子であれば遺伝することはない、女の子の場合は全員遺伝することになります。

X連鎖型

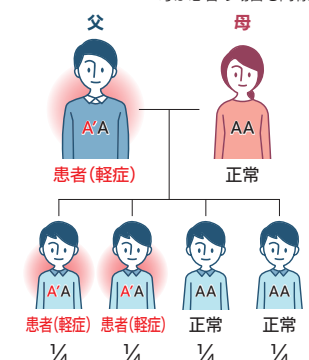


常染色体潜性型



常染色体顕性型

※母が患者の場合も同様



おわりに

アルポート症候群は、適切な医療を受けることでより良い生活を過ごすことができる病気です。軽症のうちから「腎臓を大切に」ということを念頭において生活することが重要で、そのためには正しい診断がなされることが推奨されています。

アルポート症候群 ～注意すべき症例集～

Ver 1.0 2022/11/22

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

アルポート症候群～注意すべき症例集～

目次

はじめに 3

X連鎖型アルポート症候群 5

常染色体顕性型アルポート症候群 13

常染色体潜性型アルポート症候群 18

その他 22

はじめに

アルポート症候群は1990年にIV型コラーゲン分子の遺伝子バリエーションに起因する腎症であることが明らかとなり、この30年間に多くの知見が蓄積されてきた。特に次世代シーケンサーの開発・普及により遺伝子解析が進歩したことにより、3つの大きな遺伝子が原因となる本症候群においても、比較的容易に遺伝子診断がなされるようになり、保険収載とも相まって社会実装されるにいたっている。

本研究班においても、早くから病態に基づく診断基準を整備し、診療ガイドラインを作成して疾患の啓発に努めてきた。治療においては、レニン・アンジオテンシン系抑制薬の早期からの使用により末期腎不全への進行速度を抑制できることが明らかとなり、正しく診断されることにより不必要な治療を回避することができる。また、予後の予測についても遺伝子解析を含む正しい診断により比較的正確にできるようになりつつある。

一方、必ずしも診断が容易ではない症例が存在する。見る目で見れば診断が容易と考えられる症例においてもしばしば正しく診断されていない。まずはこの疾患を念頭におくことが重要で、「血尿をみたらアルポート症候群を鑑別」というプラクティスの定着が肝要である。検尿システムの発達していない欧米では本症候群の大部分が正しく診断されていないことが明らかになっている。本邦では3歳児健診に始まり、保育園・幼稚園、学校、職場の検尿により血尿の発見機会が多く、本症候群が診断される率は高いと推定されるが、一方、本邦においても透析の原因疾患の内、10%以上が原因不明であり、糖尿病性腎症、腎硬化症、慢性糸球体腎炎に次ぐ第4位にあり、後ろ二者とほとんど変わらない。

「母親がIgA腎症と診断されている」「3歳児健診で血尿を指摘」「幼少期に血尿を指摘され持続していたが15歳から放置」など、いくつかのキーとなるフレーズがある。また、留意すべきこととして、X連鎖型女性患者の経過は必ずしも良好ではないこと、病的バリエーションを有していても片方のアリルのみであれば検尿正常もあり得ること、かつて良性家族性血尿と呼ばれた家系の恐らく大部分が実はIV型コラーゲン遺伝子バリエーションに起因し、必ずしも経過が良性ではないことなどがある。

このような状況を鑑み、「アルポート症候群～注意すべき症例集～」を作成した。今後、症例の追加、解説の充実を図るため改訂していく予定である。本症例集が皆様の日々の診療の一助になれば幸いである。

琉球大学大学院医学研究科育成医学（小児科）講座
中西浩一

アルポート症候群～注意すべき症例集～

[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 中西浩一

琉球大学大学院医学研究科育成医学（小児科）講座

アルポート症候群グループ

中西浩一

琉球大学大学院医学研究科育成医学（小児科）講座

野津寛大

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野

島 友子

和歌山県立医科大学小児科

島袋 渡

琉球大学大学院医学研究科育成医学（小児科）講座

X連鎖型アルポート症候群

症例 1

31 歳男性

家族歴：兄が巣状分節性糸球体硬化症。

腎外症状：視力障害や難聴はなし。

要約：小学生時から毎年尿潜血陽性、X 年から蛋白尿を認めていた。X+2 年に前医で腎生検施行され光学顕微鏡にて間質の泡沫細胞、電子顕微鏡では糸球体基底膜の菲薄化を認めた。IV 型コラーゲン染色で糸球体およびボウマン囊の $\alpha 5$ 鎖の染色性低下を認め Alport 症候群が疑われた。X+10 年の時点で蛋白尿 (0.5 g/gCr)、血尿は継続し eGFR 62 mL/min/1.73 m² と腎機能低下を認めたが経過中明らかな視力障害や難聴、浮腫は認めなかった。腎生検施行し光学顕微鏡では間質の泡沫細胞、糸球体ボウマン囊の空胞変性を認めた。IV 型コラーゲン染色ではボウマン囊における $\alpha 5$ 鎖・ $\alpha 6$ 鎖にモザイク状の染色の濃淡を認めた。電子顕微鏡では糸球体基底膜の肥厚、同部位に著明な層板化を認め Alport 症候群と診断した。遺伝子検査は提案したが希望されず未施行である。

中土井崇人ら：IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖染色でボウマン囊のモザイクパターンを呈した男性 Alport 症候群の一例。日腎会誌 2021；63：860.

症例 2

26 歳男性

家族歴：母と妹に検尿異常があり、妹は腎生検で IgA 腎症と診断された。

腎外症状：眼科的・耳鼻科的異常はなかった。

要約：小児期から尿蛋白陽性で、同時期の他院の腎生検で菲薄基底膜症候群の診断となり、加療はされなかった。26 歳時に健診で尿蛋白 4+を指摘されて精査目的で当科受診。身体所見で特記事項なく、血清 Cr 0.77 mg/dL、尿蛋白 2.10 g/gCr、尿中変形赤血球排泄を認めたため、原疾患精査目的で腎生検を行った。メサングウム基質と細胞の軽度増生があり、免疫染色で IgA と C3 に沈着を認め IgA 腎症が疑われた。一方で尿細管上皮泡沫状変性を散見し、電子顕微鏡で基底膜菲薄化、lamellation を認めた。IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の免疫染色は健常者と同様であったため、さらに遺伝子検査を追加したところ母と本症例の *COL4A5* に病因となり得る遺伝子変異を同定し X 連鎖型 Alport 症候群と診断した。ガラクトース欠

損 IgA1 の免疫染色は陰性であり、IgA 沈着の病的意義は乏しいと判断して免疫抑制療法を回避した。

戸矢智之ら：詳細な腎病理観察がきっかけとなり IgA 腎症と鑑別しえた X 連鎖型 Alport 症候群の 1 例．日腎会誌 2020 ; 62 : 555.

症例 3

17 歳女児

家族歴：父は原疾患不明で高校生時に腎移植を施行。

腎外症状：なし。

要約：1 歳時の幼稚園検尿ですでに尿潜血・蛋白ともに陽性を指摘されており、7 歳時に初回の腎生検を施行した。光学顕微鏡で軽度メサンギウム細胞・基質増殖を認めたが、蛍光抗体法で IgA は染色されなかった。電子顕微鏡像で基底膜の明らかな異常所見は認められず、非 IgA メサンギウム増殖性腎炎と診断した。13 歳時に蛋白尿 1.0 g/gCr、血清 Cr 1.0 mg/dL まで徐々に上昇してきたため、再生検を施行し初回生検と同様の所見が得られた。17 歳児に遺伝子検査を施行し、COL4A5 遺伝子の intron 7 領域にヘテロ接合型変異が同定され、父の同部位のヘミ接合型変異が同定されたため、XLAS (X 連鎖型 Alport 症候群) と確定診断した。

藤井裕子ら：2 度の腎生検で診断に至らなかった X 染色体連鎖型 Alport 症候群の一女兒例．日小児会誌 2020 ; 124 : 417.

症例 4

2 歳男児

家族歴：母に持続性微少血尿あり。

腎外症状：聴力検査や眼科的領域に異常認めず。

要約：2 か月前の発熱時、肉眼的血尿を伴い当院受診。浮腫や腎機能障害、高血圧、補体低下等は見られず以降経過観察していたが、血尿と蛋白尿が持続するため 2 歳 3 か月時に腎生検を行った。光学顕微鏡上は MGA (微小糸球体変化) で、蛍光抗体法は全て陰性だった。Alport 症候群を疑い Type-IV collagen ($\alpha 2, 5$) 染色を施行した結果、 $\alpha 5$ は糸球体基底膜、ボーマン囊ともに陰性だった。聴力検査や眼科的領域に異常認めず、遺伝子検索を依頼し、COL4A5 のエクソン 49 に病因と考えられるヘミ接合体遺伝子変異が同定されたが、両親に

同変異を認めなかった。de novo 変異の X 連鎖型 Alport 症候群が疑われたが、母に血尿があり、体細胞/生殖細胞系列モザイク変異の可能性は否定できず、同胞に遺伝する可能性を加味した慎重な遺伝カウンセリングが必要と思われた。

鈴木恭子ら：母に生殖細胞系列モザイク変異を有することが疑われた X 連鎖型 Alport 症候群の男児例．日小児会誌 2020 ; 124 : 879.

症例 5

26 歳女性

家族歴：兄が Alport 症候群。

腎外症状：記載なし。

要約：3 歳から血尿を指摘。家族歴で兄が Alport 症候群と言われた経緯から Alport 症候群疑いで外来管理され、18 歳から降圧治療を受けている。26 歳時の血清クレアチニン値 1.8 mg/dL、蛋白尿 1.8 g/gCr であった。CT で両側の腎の石灰化、特に左腎の著明な石灰化の所見を認めた。右腎は萎縮していた。MRI でも同様の所見であった。腎レノグラム MAG3 の検査で分腎機能を評価したところ、左腎優位の両腎の排泄遅延を認めた。皮膚生検で 4 型 Collagen の $\alpha 5$ 鎖の欠損の所見を基底膜に認め、遺伝子検査で 4 型 Collagen の $\alpha 5$ の遺伝子異常を認めたため Alport 症候群の診断となった。

小山哲平ら：高度な腎石灰化を示した Alport 症候群の一例．日腎会誌 2019 ; 61 : 746.

症例 6

36 歳女性

家族歴：母が腎炎を、兄が菲薄基底膜病を腎生検で疑われ、共に難聴はないものの遺伝性腎炎が疑われた。X 年、兄が腎不全に至った。

腎外症状：聴力。角膜は正常だった。

要約：20 歳頃より検尿異常があり、X-20 年、蛋白尿 3+、尿潜血 2+で初診。Cre 0.66 mg/dL、蛋白尿 1.2 g/日、沈査で赤血球 10-30/hpf であった。増殖性糸球体腎炎が極軽度に見られ、蛍光抗体は有意所見なく経過観察とされた。X-10 年、再診。Cre 0.73 mg/dL、蛋白尿 1.0 g/日、沈査で赤血球 30-40/hpf であった。同様に軽度の増殖性腎炎を認め、間質尿細管病変は明らかに進行し、泡沫細胞も見られた。電子顕微鏡では基底膜は緻密層の菲薄化などが見られた。他院で、母が腎炎を、兄が菲薄基底膜病を腎生検で疑われ、共に難聴はないものの

遺伝性腎炎が疑われた。X 年、兄が腎不全に至り、詳細な検査を追加した。腎基底膜での 4 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の欠損・減弱は無かったが、新規のヘテロ接合体ミスセンス変異 [*COL4A5* (NM_000495.4) exon15 c.859 G>A p.(Gly287Lys)] を認め、Alport 症候群と診断した。

岩渕洋一ら：診断に遺伝子検査が有用であった Alport 症候群の女性例．日腎会誌 2019 ; 61 : 745.

症例 7

11 歳男児

家族歴：母が顕微鏡的血尿、母方祖母が原因不明の末期腎不全（70 代で透析導入）・老人性難聴・白内障。

腎外症状：眼科的に Alport 症候群に特異的な所見は認められず、感音性難聴もなかった。

要約：3 歳児検尿で血尿・蛋白尿を指摘され、7 歳時の第 1 回腎生検で非 IgA メサンギウム増殖性腎炎と暫定診断され、11 歳時の第 2 回腎生検の IV 型コラーゲン染色（ $\alpha 5$ 鎖染色でボウマン嚢は陽性だが糸球体毛細血管基底膜は陰性）により Alport 症候群と診断した。遺伝形式は IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の染色パターンからは常染色体劣性型が疑われたが、遺伝子解析で *COL4A5* exon21 に 9 塩基の欠失によるインフレーム変異を認め、X 染色体連鎖型と診断した。

佐藤朋子ら：診断に遺伝子検査が有用であった Alport 症候群の女性例．日腎会誌 2019 ; 61 : 745.

症例 8

7 歳男児（3 人兄弟の 3 番目）

家族歴：母方祖父が片側難聴（詳細不明）、母は蛋白尿と血尿が陽性、次兄に血尿の指摘がある。

腎外症状：不明。

要約：1 才 5 ヶ月時に発熱とともに、肉眼的血尿が出現した。解熱後も $U\text{-TP}/U\text{-Cr} = 0.2\text{-}0.8 \text{ g/gCr}$ と推移し、尿潜血も陽性であった。2 才 8 ヶ月時、慢性糸球体腎炎を疑い、ACE 阻害薬を開始した。しかし、尿蛋白は陰性化しなかったため、7 才時に腎生検を施行した。光学顕微鏡では 8 個の糸球体中 3 個にメサンギウム細胞増殖を認めた。間質の変化は認め

なかった。蛍光抗体法では IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖染色において糸球体基底膜は $\pm \sim 1+$ 、 Bowman 嚢基底膜は 2+ であった。電子顕微鏡では、糸球体基底膜の非薄化、網状化が観察された。以上の結果より、IV 型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖もしくは $\alpha 4$ 鎖の異常が疑われたため、神戸大学へ遺伝子解析を依頼した。結果は *COL4A5* のエクソン 22 に病因と考えられるヘミ接合体遺伝子変異 (c.1481G>Ap.(GLy494Asp)、ミスセンス変異) が同定され、X 連鎖型 Alport 症候群と確定した。また、母および次兄にも同じ変異を同定した。

永田裕子ら：常染色体劣性型が疑われたが、遺伝子解析の結果 X 連鎖型 Alport 症候群と診断された 1 例。日児腎誌 2018 ; 31 : 184.

症例 9

10 歳男児

家族歴：母方祖父が片側難聴（詳細不明）、母が蛋白尿と血尿、次兄が血尿。

腎外症状：眼病変、難聴は認めない。

要約：6 歳時に腎生検で腎組織 IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖完全欠損を認め Alport 症候群と確定診断し経過観察となっていた男児である。10 歳時に感冒をきっかけに胸部 X 線写真の異常陰影を指摘され、精査の結果、食道にびまん性平滑筋腫症を認め Alport-leiomyomatosis syndrome (A-LS) と診断した。さらに、食道以外に直腸にも平滑筋腫を認めた。患児の遺伝子解析では、患児は *COL4A5* から *COL4A6* までの広範囲にわたる欠失を認め、これまでの報告と同じ遺伝子の欠失パターンであった。母の遺伝子解析では欠失を認めなかったため、本症例は孤発例であると考えられた。

周戸優作ら：食道と直腸に平滑筋腫を認めた Alport-leiomyomatosis syndrome の 1 例。日児腎誌 2017 ; 30 : 41-47.

症例 10

17 歳女性

家族歴：腎疾患・難聴なし。

腎外症状：記載なし。

要約：6 歳時に学校検尿で血尿・蛋白尿を指摘され、当院外来を受診した。UP/UC 1.0 前後の蛋白尿を持続的に認め、腎生検を施行した結果、光学顕微鏡像で 15 個中 9 個に荒廃化糸球体を認めたほか、泡沫細胞も散見された。電子顕微鏡像では糸球体基底膜肥厚の不均等や

緻密層の層状化を認め、AS(Alport 症候群)が疑われた。4 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖染色でモザイク状の染色を認め XLAS (X 染色体連鎖型 Alport 症候群) と確定診断、遺伝子検査で *COL4A5* 遺伝子 exon49 にミスセンス変異を認めた。腎機能保持・尿蛋白減少を期待し ARB を導入したが、蛋白尿は減少せず、13 歳時より徐々に血清 Cre 値上昇を認めた。ACE-I を追加したが腎機能低下は進行、15 歳時に CKD stage3 に至り、現在 UP/UC 1.5~2.0、eGFR 35 mL/min/1.73 m² 前後で推移している。

塚田瑞葉ら：小児期に CKD に至った X 染色体連鎖型 Alport 症候群の女児例．日小児会誌 2017 ; 121 : 236.

症例 11

23 歳男性

家族歴：母方祖母が 20 代で腎疾患を指摘、40 代透析導入され 45 歳死亡。母が高校生で血尿を認め、妊娠後蛋白尿指摘された。

腎外症状：耳鼻科および眼科診察で明らかな異常なし。

要約：3 歳から顕微鏡的血尿を認め、14 歳時に肉眼的血尿あり紹介受診した。18 歳から度々 0.3 g/gCr 程度の蛋白尿を認め、20 歳から蛋白尿が持続し、23 歳時に腎生検目的に入院した。身長 164 cm、体重 51 kg、血圧 112/65 mmHg、腎機能は正常で浮腫なし、耳鼻科および眼科診察で明らかな異常なし。蛋白尿 0.35 g/gCr、沈査赤血球 >100/F。光学顕微鏡では目立った所見はなく、電子顕微鏡では糸球体基底膜にびまん性に菲薄化を認めたが、層状変化や網目状変化はなかった。免疫蛍光染色では α 鎖染色に異常を認めなかった。菲薄基底膜症候群が疑われたが、遺伝子検査で *COL4A5* の exon 19 において 36 塩基の欠損を認め、XLAS (X 連鎖型 Alport 症候群) と診断した。

高橋雄一ら： $\alpha 5$ 鎖が正常に染色され菲薄基底膜症候群が疑われたが、遺伝子解析で診断に至った X 連鎖性アルポート症候群の男性例．日児腎誌 2015 ; 28 : 124.

症例 12

13 歳男児

家族歴：母が慢性腎不全（のちに遺伝子検索で患児とともに X 連鎖型 Alport 症候群と診断）、母方叔母、母方祖母、母方いとこが血尿・蛋白尿を指摘されている。

腎外症状：記載なし。

要約：3 歳時からの血尿・蛋白尿のため 7 歳時に腎生検を施行したところ、35 個の観察糸球体中、細胞性半月体を 1 個認め、残りはすべてに軽度のメサンギウム細胞増殖を認めた。電子顕微鏡では、基底膜の不規則な菲薄化と肥厚・緻密層の多層化を認め、免疫染色で IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖が陰性のため、Alport 症候群と診断した。しかし、免疫染色で IgA が糸球体係蹄壁に沿って沈着し、電子顕微鏡では基底膜内と傍メサンギウム領域に electric dense deposits (EDD) が散在していた。EDD の沈着は基底膜内に有意であり、IgA の沈着パターンも典型的な IgA 腎症とは異なっていたが、IgA 腎症の合併も否定できず、アンギオテンシン変換酵素阻害薬等の投与で経過観察していた。12 歳頃より急激な蛋白尿の増加と腎機能の悪化を認めたため、13 歳時に 2 回目の腎生検を施行したところ、光学顕微鏡では、びまん性の中等度のメサンギウム細胞増殖を認め、間質は中等度の線維化と尿細管萎縮を認めたが、免疫グロブリンや補体の沈着はなく、電子顕微鏡でも EDD は認めなかった。

橋本多恵子ら：初回腎生検で IgA 陽性だったが二回目に陰性化していた Alport 症候群の一男児例。日児腎誌 2015 ; 28 : 219.

症例 13

11 歳男児

家族歴：母親が小児期から蛋白尿を指摘されている。

腎外症状：9 歳時に感音性難聴。

要約：7 歳時の学校検尿で蛋白尿と血尿を指摘された。当科初診時眼瞼と下腿に浮腫を認め、ネフローゼ症候群の診断で入院した。尿蛋白 3+、潜血 3+、沈渣赤血球 50-99/hpf、1 日尿蛋白 4.2 g、TP 3.4 g/dL、Alb 1.51 g/dL、T.cho 345 mg/dL、補体正常、腎機能正常。腎生検の光学顕微鏡ではメサンギウム細胞および基質の増生がみられ、分葉傾向と一部係蹄壁の double contour、線維細胞性半月体形成、間質病変を認めた。蛍光抗体法では IgM (++)、末梢係蹄壁)、Fbg (++)、末梢係蹄壁)、C3 (+/-、末梢係蹄) が陽性、IgA、IgG、C1q は陰性で MPGN の組織像であった。ステロイドパルス療法およびシクロフォスファミド投与を行ったが、尿蛋白は減少せず、シクロスポリン (CyA) を投与したところ尿蛋白は 1g/日以下となり、低蛋白血症の改善をみた。少量プレドニゾロン隔日内服と CyA 投与を継続したが、顕微血尿は持続し、尿蛋白は不完全寛解のまま 10 歳以降次第に増加した。また 9 歳時に感音性難聴と診断された。11 歳時再度腎生検施行。光学顕微鏡所見は初回腎生検同様 MPGN であり、電子顕微鏡所見は糸球体基底膜の不規則な菲薄化、肥厚化と緻密層の多層化を認め、糸球体基底膜上皮下に deposit を認めた。IV 型 collagen α 鎖の蛍光免疫染色では $\alpha 5$ 鎖の欠損を認めたため X 染色体連鎖型 Alport 症候群と診断した。現在腎機能は正常であるが高度蛋白尿 (4~6 g/日) が持続している。

三上仁ら：ネフローゼ症候群を発症し膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）様の組織像を呈した X 連鎖型 Alport 症候群の一例．日児腎誌 2014；27：157-158.

症例 14

11 歳男児

家族歴：母親は異常なし。

腎外症状：未記載。

要約：3 歳時検尿にて尿蛋白・潜血を指摘。4 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の発現をモザイク状に認め、*COL4A5* 遺伝子に関し PCR・直接シーケンス法にて解析。EXON25 内に G638S のミスセンス変異と正常の両配列を確認した。染色体は 46XY で、体細胞モザイク変異による Alport 症候群（AS）の孤発例と診断。母親は異常なし。AS は遺伝性腎炎で約 85%が X 染色体連鎖型であり、 $\alpha 5$ のモザイク状発現は本来女性で認める。男児例は極めて稀であり報告する。

安齋未知子ら：IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の発現をモザイク状に認めた Alport 症候群の 1 男児例．日小児会誌 2009；113：1028.

常染色体顕性型アルポート症候群

症例 1

64 歳女性

家族歴：複数人の親族に血尿あり。

腎外症状：円錐水晶体や感音性難聴等は認めなかった。

要約：20 代からの血尿、蛋白尿の既往があり、64 歳時の定期健診で尿検査異常（血尿、蛋白尿）と腎機能障害（eGFR 53 mL/min/1.73 m²）を指摘され当院紹介受診。随時尿で尿潜血と 1~2 g/gCr の蛋白尿を認め、腎生検施行したところ、間質の泡沫組織球増生を認め、電子顕微鏡所見で菲薄化基底膜を認めた。Alport 症候群を疑い、家族歴を再度詳細に確認すると、血尿を認める親族が複数名存在した。本人と遺伝子解析について相談し施行したところ、病因と考えられる既知の遺伝子変異が同定され、常染色体優性 Alport 症候群と診断となった。

志貴知彦ら：腎生検を契機に診断に至った常染色体優性 Alport 症候群の 1 例．日腎会誌 2021；63：860.

症例 2

63 歳女性

家族歴：父、娘、孫に本症例と同様の検尿異常あり。

腎外症状：難聴や眼病変は認められなかった。

要約：20 代から検尿異常（尿潜血 3+、尿蛋白 1+）を指摘されていた。徐々に腎機能低下を認め、腎機能障害及び検尿異常の精査、加療目的に近医より当院当科紹介となった。初診時問診にて濃厚な家族歴（父、娘、孫に同様の検尿異常あり）を認め、家族性 IgA 腎症や Alport 症候群を疑い腎生検を行った。腎生検の結果、光学顕微鏡像ではメサングウム領域、基底膜に明らかな変化は無かった。蛍光抗体法では IgA の沈着を認めず、IV 型コラーゲン α5 鎖は基底膜、ボウマン嚢共に線状に染色されたが、電子顕微鏡像では基底膜の菲薄化と一部で多層化を認めた。以上より常染色体優性 Alport 症候群を疑い遺伝子解析を施行した結果、COL4A3 のエクソン 40 に病因と考えられるヘテロ接合体遺伝子変異が同定され、ADAS（常染色体優性 Alport 症候群）と診断した。

山本珠愛ら：濃厚な家族歴を伴う検尿異常から疑われた常染色体優性 Alport 症候群 (Autosomal Dominant Alport Syndrome : ADAS) の 1 例. 日腎会誌 2021 ; 63 : 830.

症例 3

60 歳女性

家族歴：長女、母方祖母、自身の妹、長男が血尿あり。

腎外症状：円錐水晶体や感音性難聴等は認めなかった。

要約：10 歳時に検尿での尿潜血を指摘、25 歳時に経皮的腎生検を施行されたが診断はつかず。長女、母方祖母、自身の妹、長男も血尿を認め当院紹介受診。Cre 1.38 mg/dL、eGFR 31.6 mL/min/1.73 m²、尿蛋白 0.7 g/day、尿沈渣赤血球 20-30/HPF であり腎生検施行。光学顕微鏡で糸球体は intact であり、蛍光では有意な沈着物は確認できず IV 型コラーゲン α2/α5 の免疫染色でも intact、電鏡では係蹄壁基底膜の 100-200 nm 菲薄化を広範に認め菲薄基底膜病 (TBMD) に相当したが、一部に基底膜の肥厚像が特徴的であった。皮質領域の約 70% 程度に尿細管間質の線維化がみられ、一部に尿細管の泡沫化もみられた。家族歴から遺伝子検査施行。COL4A4 のエクソン 33 にヘテロ接合体遺伝子変異が同定され、常染色体優性 Alport 症候群の診断となった。

大久保直人ら：COL4A4 遺伝子変異による常染色体優性アルポート症候群の 1 例. 日腎会誌 2021 ; 63 : 723.

症例 4

50 歳代女性

家族歴：父が血液透析、男性同胞とその娘が腎嚢胞と腎機能障害。

腎外症状：難聴、白内障はなかった。

要約：小学校の頃から血尿を指摘され 40 歳代中頃に腎生検を施行されたが原因不明であった。その後 Cr 3 mg/dL となり当院を受診し、両腎多発嚢胞、沈査赤血球と蛋白尿を伴ったことから腎生検を再施行した。糸球体は 12 個中 3 個が硬化し、高度の間質障害を認めたが糸球体の変化は乏しかった。しかし、電子顕微鏡では糸球体係蹄壁の菲薄化を認めた。IV 型コラーゲン α5 鎖染色性の低下や難聴、白内障はなかったが、Alport 症候群を疑い遺伝子検査を施行したところ COL4A4 のイントロン 41 にヘテロ接合体遺伝子変異を認め常染色体優性 Alport 症候群 (ADAS) と診断した。

益永友里花ら：多発嚢胞を伴い家族歴と基底膜所見が診断の一助となった常染色体優性 Alport 症候群. 日腎会誌 2020 ; 62 : 555.

症例 5

26 歳女性

家族歴：母は学校検尿で血尿を指摘され、22 歳時の腎生検で糸球体基底膜の菲薄化を指摘され、48 歳で透析導入された。母方祖父は 58 歳で透析導入された。母方叔父は血尿あり、血清 Cr 1 mg/dL 台である。

腎外症状：難聴はなかった。

要約：3 歳児検尿で血尿を認め、10 歳時に施行した腎生検では微小糸球体変化で、電子顕微鏡で基底膜の菲薄化と **splitting** を認めた。10 代後半より腎機能が低下し、26 歳現在 CKD ステージ G3a であった。経過中、一貫して蛋白尿は認めなかった。本症例および母に *COL4A4* 遺伝子の新規のヘテロ接合体変異が同定され、常染色体優性 AS (Alport 症候群) と診断された。

三浦健一郎ら：蛋白尿を呈さず CKD ステージ G3 を呈した常染色体優性 Alport 症候群の 1 例. 日本小児腎不全会誌 2020 ; 40 : 184-187.

症例 6

44 歳女性

家族歴：母親は生まれつき眼と耳が悪く、尿潜血を指摘されていた。

腎外症状：眼病変と聴力障害はなかった。

要約：9 歳時に学校健診で尿潜血・尿蛋白を指摘された。10 歳時・14 歳時に他院で腎生検を施行されるも診断がつかなかった。以降は医療機関を受診しなかった。43 歳時に感冒症状で近医を受診した際に尿蛋白を指摘され紹介された。尿蛋白 5.3 g/gCr、Alb 3.1 mg/dL、Cr 0.98 mg/dL であり、腎生検を施行した。光学顕微鏡では糸球体に変化はなかったが、尿細管細胞質内に著明な泡沫細胞の集簇がみられた。電子顕微鏡では糸球体基底膜の不規則な肥厚と緻密層の網目状変化がみられ、アルポート症候群と診断した。4 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖染色では皮膚と腎組織が正常腎と同様に陽性であった。遺伝子診断で *COL4A3* 遺伝子に新規のヘテロ接合体ミスセンス変異 (c.1909G>A, p.Gly637Asp) を検出し、常染色体優性型アルポート症候群が強く疑われた。

平山崇ら：ネフローゼ症候群を契機に診断したアルポート症候群の 1 例. 日腎会誌 2019 ; 61 : 907.

症例 7

39 歳男性

家族歴：尿所見異常の濃厚な家族歴あり。

腎外症状：両側の軽度感音性難聴あり。

要約：3 歳時に尿潜血・尿蛋白を初めて指摘。以降間欠的に尿潜血・尿蛋白を認め、疲労時に肉眼的血尿を認めることもあった。29 歳時に高血圧を指摘され、降圧加療が開始。尿潜血・尿蛋白が持続するため、X-10 年当科に紹介、腎生検目的に入院。入院時、尿蛋白 0.4 g/gCr、尿赤血球 30-49/HPF、Cre 0.74 mg/dL、肥満（BMI 32 kg/m²）を認めた。腎生検は、一部の糸球体に分節性の硬化を認め、肥満に伴う二次性巣状分節性糸球体硬化症と診断した。降圧加療強化にて尿蛋白減少を認め、近医にて外来加療を継続していたが、通院・服薬コンプライアンスは不良であった。通院・内服中断を契機に、肥満悪化、血圧上昇（収縮期血圧 200 mmHg）、血糖悪化（HbA1c 7.3%）を認め、X 年に教育入院を行った。その際、尿所見異常の濃厚な家族歴が判明、両側の軽度感音性難聴を認め、Alport 症候群が疑われた。腎生検検体では IV 型コラーゲン α5 染色は正常パターンであったが、遺伝子解析では、COL4A4 のヘテロ接合体変異を認め、常染色体優性 Alport 症候群と診断した。

大多尾早紀ら：IV 型コラーゲン α5 鎖染色正常巣状分節性糸球体硬化症で遺伝子診断にて Alport 症候群と診断した 1 例. 日腎会誌 2019 ; 61 : 883.

症例 8

69 歳男性

家族歴：母が 75 歳時に血液透析導入、小球性貧血。弟が 50 歳時に血液透析導入。

腎外症状：感音性難聴を認めたが特徴的な眼合併症は認めなかった。

要約：X-19 年 Cre 1.5 mg/dL の腎機能障害と血尿、蛋白尿を指摘された。家族歴から遺伝性腎炎が疑われたが両腎皮質の菲薄化のため腎生検が施行できず、同年皮膚生検を施行し免疫染色では IV 型コラーゲン α 5 に異常を認めなかった。初診時より母と同様に MCV 59.0 fL の小球性貧血を認めており、X-6 年に骨髓穿刺を施行したが明らかな異常所見なく原因不明であった。腎機能は徐々に低下し X-1 年 11 月に血液透析導入となった。遺伝子解析の結果 COL4A4 に欠失変異（c.1323_1340del : p.441-447del）を認めた。家族歴と遺伝子変

異から常染色体優性 Alport 症候群が疑われた。*COL4A4* 遺伝子変異と小球性貧血の関連については現時点では明確ではなく、今後検討を要する。

鈴木優也ら：*COL4A4* 欠失変異を認めた小球性貧血を伴う Alport 症候群の一例．日腎会誌 2019；61：746.

症例 9

50 歳代女性

家族歴：祖母が糖尿病性腎症。

腎外症状：難聴あり。

要約：30 歳頃より検尿異常で通院開始後、自己中断。33 歳突発性難聴で治療。43 歳検尿異常（尿潜血 3+、蛋白 3+、Cr 0.85 mg/dL）のため紹介初診され、精査のため同年腎生検を施行。光学顕微鏡で間質に泡沫細胞を一部認めた。蛍光は陰性で、 $\alpha 5$ の欠損やモザイクは認めなかった。電子顕微鏡で基底膜の菲薄化がみられた。46 歳左突発性難聴、51 歳～52 歳突発性難聴のためステロイド治療を 3 回施行。Cr 1.3 mg/dL 前後。難聴および腎障害は徐々に進行しており、腎生検所見と合わせて Alport 症候群が疑われ、遺伝子検査で常染色体優性 Alport 症候群（*COL4A4* ヘテロ接合体変異、ミスセンス変異）と診断された。

新城響ら：繰り返す突発性難聴を発症した菲薄基底膜病の 1 例．日腎会誌 2018；60：744.

常染色体潜性型アルポート症候群

症例 1

22 歳女性

家族歴：記載なし。

腎外症状：記載なし。

要約：3 歳時より血尿のみを認め経過観察されていたが、20 歳時より持続的蛋白尿が出現し、腎生検と遺伝子検査にて常染色体劣性 Alport 症候群（ARAS）と診断した。ARAS は通常幼少時より蛋白尿を認め、20 歳代前半で腎不全に進行するが、本例は非典型的な軽症の経過を辿っている。

青砥悠哉ら：無症候性血尿にて長期経過の後に蛋白尿が出現し常染色体劣性 Alport 症候群の診断に至った 1 例. 日小児会誌 2019 ; 123 : 621.

症例 2

41 歳代男性

家族歴：なし。

腎外症状：聴力検査で感音難聴が判明した。眼疾患は見られなかった。

要約：小学生時に血尿を指摘され、腎生検で軽度の糸球体障害と診断されたが、特に治療はしなかった。39 歳時に定期検診で顕微鏡的血尿を指摘され、尿蛋白は 7.52 g/gCr で 3+ であった。受診時の臨床検査で総蛋白は 5.5 g/dL、尿素窒素は 19 mg/dL、クレアチニンは 0.75 mg/dL と低蛋白血症を認めたが腎機能は保持されていた。慢性糸球体腎炎を疑い腎生検を行ったところ、糸球体硬化とメサンギウム基質の増加を認めた。また間質に foam cell の著明な凝集を認め、PAM 染色で糸球体基底膜の多層化を認めた。ところが IV 型コラーゲン染色では糸球体基底膜に $\alpha 2$ 鎖と $\alpha 5$ 鎖の発現を認めた。この所見は連鎖型または常染色体劣性 Alport 症候群の男性患者として非典型的なため遺伝学的検査を実施した。COL4A3 遺伝子変異が同定され、Alport 症候群と確定診断された。常染色体劣性 Alport 症候群にもかかわらず、41 歳の時点で軽度の腎機能障害しかなかった。

Kamijo Masafumi, et al: A case of mild phenotype Alport syndrome caused by COL4A3 mutations. CEN Case Rep. 2017; 6: 189–193. DOI: 10.1007/s13730-017-0273-2

症例 3

1 歳 10 か月 女児

家族歴：母、母方祖母、母方曾祖母に血尿を認めたが、難聴、腎不全はなし。

腎外症状：記載なし。

要約：1 歳 2 か月時に初めて尿潜血を指摘され、1 歳 7 か月ごろより蛋白尿が持続するため紹介となった。腎生検を施行し、蛍光抗体所見、電子顕微鏡所見から常染色体劣性 Alport 症候群を疑った。遺伝子解析の結果 *COL4A4* の変異（複合ヘテロ）を認めた。

深山雄大ら：良性家族性血尿の家族歴がある常染色体劣性 Alport 症候群の女児例。日小児会誌 2016；120：1564.

症例 4

3 姉弟例

家族歴：父は幼少期から尿所見異常があり、32 歳で透析導入となり 47 歳で死亡した。父方祖父母が従兄婚であり健常、母も健常である。

腎外症状：3 例とも記載なし。

要約：

<長女>

7 歳で当科初診。15 歳時点で Cre 0.7 mg/dL、尿潜血 3+、尿蛋白 1.0 g/gCr であった。19 歳（Cre 1.2 mg/dL、尿潜血 2+、尿蛋白 1.9 g/gCr）からアルダクトン A、カンデサルタン、リシノプリルによる RAAS block を導入したが、20 歳頃から高カリウム血症、高尿酸血症、腎性貧血がみられ、27 歳時点で CKD stage 4 である。

<長男>

6 歳で当科初診。15 歳時点で Cre 1.1 mg/dL、尿潜血 3+、尿蛋白 1.5 g/gCr であった。19 歳（Cre 3.0 mg/dL、尿潜血 2+、尿蛋白 4.7 g/gCr）から RAAS block を開始したが、22 歳で透析導入となった。

<次男>

4 歳で当科初診。9 歳（Cre 0.4 mg/dL、尿潜血 3+、尿蛋白 0.98 g/gCr）から RAAS block を導入した。血尿は持続しているが、尿蛋白は減少し、15 歳時点で Cre 0.80 mg/dL、尿潜血 3+、尿蛋白 0.12 g/gCr で経過している。

遺伝子解析で3症例とも *COL4A3* に c.4354A>T と c.2330G>A の複合ヘテロ変異接合を認めた。父方祖母に c.4354A>T、母に c.2330G>A が認められた。

内田奈生ら：RAAS block の開始時期により腎機能の経過が異なった常染色体劣性 Alport 症候群の3姉弟例。日児腎誌 2015；28：124.

症例 5

1歳8か月男児

家族歴：記載なし。

腎外症状：記載なし。

要約：保育園検尿で尿蛋白4+、尿潜血3+を指摘された。近医受診し、血清 Alb 2.2 g/dL を認め、当院紹介となった。ネフローゼ症候群の診断基準を満たし、ステロイド加療を開始したが尿蛋白残存し、入院第29病日に全身麻酔化腎生検を施行。IV型コラーゲン染色にて Bowman 嚢のみ $\alpha 5$ 鎖要請を認め、上記（常染色体劣性 Alport 症候群）と診断した。

谷口洋平ら：ネフローゼ症候群を呈した常染色体劣性 Alport 症候群の1例。日小児会誌 2015；119：636.

症例 6

22歳男性

家族歴：母親に軽度蛋白尿、母方叔父に血尿を認めているが腎不全患者はなく、両親に血縁関係もない。

腎外症状：聴力低下に対し補聴器を使用しているが眼疾患や発達障害などその他の臨床症状はない。

要約：1歳時から発熱時の肉眼的血尿、2歳時から蛋白尿が出現していた。7歳時に腎生検を施行したところ、電子顕微鏡所見で糸球体基底膜（GBM）の菲薄化と肥厚、断裂を認めたため、組織所見から AS（Alport 症候群）と考えた。22歳時の eGFR は 33.1 mL/min/1.73 m²、尿蛋白クレアチニン比は ACE 阻害剤内服下に 1.56 g/g・Cre で、聴力低下に対し補聴器を使用しているが眼疾患や発達障害などその他の臨床症状はない。今回、診断確定の目的で遺伝子検索を施行した。*COL4A5* の解析を行ったが変異を認めなかった。次に、*COL4A3* および *COL4A4* の検索を行ったところ、*COL4A3* に c.3266G>A のホモ接合体変異を認めた。両親の解析では母親に同部位のヘテロ接合体変異を認めたが、父親には変異を認めなかった。母性イソダイソミーを疑い、ハプロタイプ解析を施行したところ、*COL4A3* を含む

2q36-q37 領域で部分母親性イソダイソミーであることが明らかになった。

橋本総子ら：2q36-q37 領域における部分母親性イソダイソミーによる常染色体劣性 Alport 症候群の 1 男性例. 日児腎誌 2012 ; 25 : 164.

その他

症例 1

An Assessment of Survival and Cardiovascular Events (AURORA)試験に参加している血液透析を受けている患者のうち同意の得られた 1128 名 (25 か国、280 施設、50-80 歳)、および Columbia University Medical Center (CUMC)試験に参加している腎症の診断でコロンビア大学メディカルセンターにおいて管理されている患者のうち同意の得られた 2187 名の計 3315 名のエクソーム解析を行ったところ、*COL4A3*の変異が 27 人、*COL4A4*の変異が 21 人、*COL4A5*の変異が 44 人で同定された。*COL4A3*、*COL4A4*、*COL4A5*に診断的変異が認められた 91 名のうち、アルポート症候群または菲薄基底膜病と臨床診断を受けていたのは 35 名 (38%) のみであった。残りの 56 名は巣状分節性糸球体硬化症 (15 名 [16%])、分類不能の糸球体障害 (20 名 [22%])、先天性腎疾患 (4 名 [4%])、高血圧性腎症 (3 名 [3%])、原因不明の腎症 (14 名 [15%]) と臨床診断されていた。

Groopman EE, et al: Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. N Engl J Med 2019; 380: 142-151. DOI: 10.1056/NEJMoa1806891

医中誌検索式：(アルポート/AL) or (Alport/AL) and (PT=症例報告,事例)

Pubmed 検索式：Alport AND (casereports[Filter])

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、有用な資料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）の皆様には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いい、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な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	医療法人社団優風会 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。

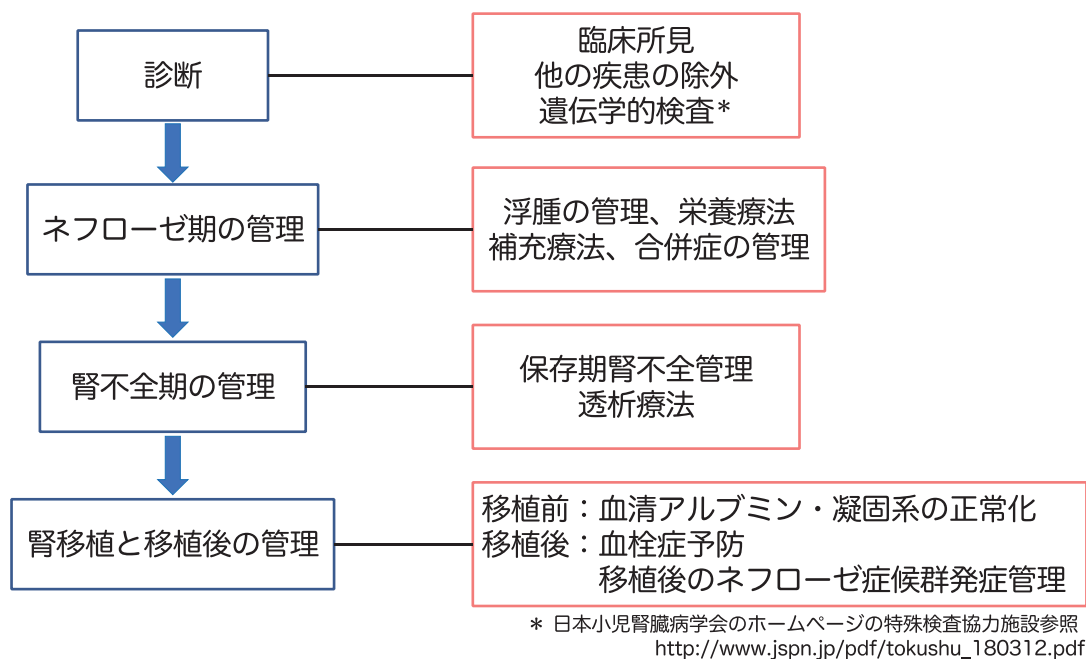


図1 診断・管理のフローチャート

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	<i>NPHS1</i> （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	<i>WT1</i> （607102）、 <i>PLCE1</i> （608414）
巣状分節性糸球体硬化	<i>NPHS2</i> （604766）、 <i>PLCE1</i>
微小変化	
Denys-Drash 症候群	<i>WT1</i>
Pierson 症候群	<i>LAMB2</i> （150325）
nail-patella 症候群	<i>LMX1B</i> （602575）
Herlitz 致死型表皮水泡症	<i>LAMB3</i> （150310）
Galloway-Mowat 症候群	<i>OSGEP</i> （610107）、 <i>LAGE3</i> （300060）
コエンザイム Q10 欠損症	<i>COQ2</i> （609825）、 <i>COQ6</i> （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 0.1-0.3 μ g/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：5 μ g/kg/day 程度）し、その後は TSH 5 μ IU/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、内頸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 μ g/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、レボチロキシシンナトリウム水和物として $5\mu\text{g/kg/day}$ 程度から開始し、生後 1 か月以後は TSH $5\mu\text{IU/mL}$ 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 $3\text{--}5\text{ mg/kg}$ やジピリダモール $5\text{--}6\text{ mg/kg}$)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、内頸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, Ryyanen 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-Sowailam 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 Paediatric 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, Bakaloglu 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) Holta 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) Holta 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)

臨床調査個人票

☐ 新規 ☐ 更新

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 $\leq$ 1.010 ☐ b. 尿中 β 2ミクログロブリン/尿クレアチニン $\geq$ 300 μ g/gCr ☐ c. 早朝尿糖陽性			
早朝尿比重			
尿中 β 2ミクログロブリン/尿クレアチニン			μ g/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	☐ 2. 常染色体優性多発性嚢胞腎		
☐ 3. 常染色体劣性多発性嚢胞腎	☐ 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 m ²)	☐ 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
血清クレアチニン	mg/dL
eGFR	mL/分/1.73m ²

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です。）
- ・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。

難病情報センター

Japan Intractable Diseases Information Center

[HOME](#) >> 病気の解説（一般利用者向け） >> ネフロン癆（指定難病335）

ネフロン癆（指定難病335）

ねふろんろう

病気の解説
(一般利用者向け)

概要・診断基準等
(厚生労働省作成)

よくある質問

[「厚生労働省作成の概要・診断基準等及び臨床調査個人票」（PDF版）はこちらにあります。](#)

1. 「ネフロン癆」とはどのような病気ですか

腎機能が徐々に低下する遺伝性の病気で、特徴的な嚢胞（球状の袋）が腎臓にできます。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きていませんが、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変異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*という遺伝子の変異が最も多いことがわかっています。しかし、遺伝子に変異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

主に常染色体潜性遺伝（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。よくある質問も参照ください。

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ます、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. この病気はどのような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。

ネフロン嚢関連繊維毛病、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・関連リンク

「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.jp/org/>

小児慢性特定疾病情報センター

https://www.shouman.jp/disease/details/02_07_026/

情報提供：難治性疾患政策研究班

研究班名	小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展班  研究班名簿  研究班ホームページ
情報更新	令和4年12月（名簿更新:令和4年7月）

[治験情報の検索](#)

[HOME](#) >> 診断・治療指針（医療従事者向け） >> ネフロン癆（指定難病335）

ネフロン癆（指定難病335）

ねふろんろう

病気の解説
(一般利用者向け)

概要・診断基準等
(厚生労働省作成)

よくある質問

[「厚生労働省作成の概要・診断基準等及び臨床調査個人票」（PDF版）はこちらにあります。](#)

○ 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及び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 $\beta 2$ ミクログロブリン／尿クレアチニン $\geq 300 \mu\text{g/gCr}$

早朝尿糖陽性

3. 血液検査

血中ヘモグロビン値 $< 10 \text{ g/dL}$

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。
Probable 1：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。
Probable 2：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)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/min/ 1.73 m ²)	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： $194 \times s\text{-Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ （女性の場合は0.739を乗じる）

2歳以上19歳未満： $110.2 \times (\text{ref Cr}/s\text{-Cr}) + 2.93$

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

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

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

$R = 0.107 \times \ln(\text{月齢}) + 0.656$

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。

（令和3年11月1日 概要・診断基準等 厚生労働省作成）

情報提供：難治性疾患政策研究班	
研究班名	小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展班  研究班名簿  研究班ホームページ
情報更新	令和3年11月（名簿更新:令和4年7月）

[治験情報の検索](#)

[HOME](#) >> [FAQ（よくある質問と回答）](#) >> [ネフロン癆（指定難病335）](#)

ネフロン癆（指定難病335）

ねふろんろう

病気の解説
(一般利用者向け)

概要・診断基準等
(厚生労働省作成)

よくある質問

[「厚生労働省作成の概要・診断基準等及び臨床調査個人票」（PDF版）はこちらにあります。](#)

Q この病気はどのように診断しますか？

A 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。検査は画像検査、血液検査、尿検査などが一般的に行われ、腎臓の形態や腎機能を評価します。遺伝子検査は保険診療として行われますが、研究としても行われています。したがって、研究協力の依頼という形で遺伝子検査が提示される場合があります。検査を行うかどうかは主治医とよくご相談ください。遺伝子検査で変異が見られた場合にはネフロン癆の診断になりますが、変異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。

Q 鑑別が必要な疾患にはどのようなものがありますか？

A 低形成異形成腎、常染色体顕性（優性）多発性嚢胞腎、常染色体潜性（劣性）多発性嚢胞腎、常染色体顕性（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。

Q 遺伝について詳しく教えてもらえますか？

A 病気の解説にありますように、主に常染色体潜性遺伝（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変異がある場合は発症しません（保因者）が、両方に変異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。さらに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。

 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ってください。

 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瘻が再発することはありません。

情報提供：難治性疾患政策研究班

研究班名	小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展班  研究班名簿  研究班ホームページ
情報更新	令和4年12月（名簿更新:令和4年7月）

[治験情報の検索](#)

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よ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髓質嚢胞性腎疾患（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 に含まれることが多いが，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 SEC61 α 1 サブユニットをコードする。SEC61 α 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エントを認めたもの

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 <i>MUC1</i>、<i>UMOD</i>、<i>REN</i>、<i>SEC61A1</i> のいずれかの病的バリエントを認めたもの <i>HNF1B</i> 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ありません（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
<i>UMOD</i>	腎機能障害, 高尿酸血症
<i>MUC1</i>	腎機能障害
<i>REN</i>	腎機能障害, 高カリウム血症, 低血圧, 貧血, 高尿酸血症
<i>SEC61A1</i>	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		身長	実施日		日付						
身体所見		体重			数値	cm					
身体所見		収縮期			数値	kg					
身体所見		拡張期			数値	mmHg					
身体所見		血圧			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		身長	実施日		日付						
身体所見		体重			数値	cm					
身体所見		収縮期			数値	kg					
身体所見		拡張期			数値	mmHg					
身体所見		血圧			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：超音波以外）	実施日		日付						
画像検査		画像検査（腎尿路：超音波以外）	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：超音波以外）	実施日		日付		
画像検査		画像検査（腎尿路：超音波以外）	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家族歴	詳細		自由記載		
鑑別疾患		ネフロン病の診断基準			単一選択		満たさず 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		

27

常染色体優性尿細管間質性腎疾患

じょうせんしょくたいゆうせいにようさいかんかんしつせいじんしかん
Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease; ADTKD

告示

番号:5
疾病名:常染色体優性尿細管間質性腎疾患

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。

表1. 遺伝子変異と主な症状

遺伝子変異	症状
UMDO	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

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エーションを認めたもの。

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。

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。

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。

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。

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 tubulointerstitial 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.

版 : 第1版

更新日 : 2021年11月1日

文責

：日本小児腎臓病学会

関連資料

診断の手引き及び申請用の医療意見書（PDF）等は下記を参照ください。

医療意見書（新規申請用）

PDF

診断の手引き



医療意見書（継続申請用）

PDF

診断の手引き

慢性腎疾患 > 大分類: 常染色体優性尿細管間質性腎疾患

27

常染色体優性尿細管間質性腎疾患

じょうせんしょくたいゆうせいにようさいかんかんしつせいじんしかん
Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease; ADTKD

告示

番号:5

疾病名:常染色体優性尿細管間質性腎疾患

診断基準

- 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エントを認めたもの。

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』、糖尿病を合併している場合は『若年発症成人型糖尿病』としての申請を考慮する。

対象の基準（疾病の状態の程度）

腎機能低下がみられる場合又は腎移植を行った場合

版 : 第1版
更新日 : 2021年11月1日
文責 : 日本小児腎臓病学会

関連資料

疾患概要及び申請用の医療意見書（PDF）等は下記を参照ください。

医療意見書（新規申請用）

PDF

疾患概要



医療意見書（継続申請用）

PDF

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15日

第2.5版 2023年1月18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・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 健太郎 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・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)」と、その前身である小児

2022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	テスト大学病院 小児科			※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。
担当医師名※	テスト太郎	(訂正欄)		
連絡先 e-mailアドレス※	test2022_sample@abcd.co.jp	(訂正欄)		
ご記入日	2023 年 月 日			

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2020 補遺	☐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年に貴院で診療をされた以下の小児腎領域難病の症例について

● 下表1～10の小児腎領域の難病について、「調査開始」以降に診療された症例の情報を、本調査票の該当ページにご記入ください。

通し番号	疾患名	指定難病 告示番号 等	略号	調査開始
1	ギャロウェイ・モフト症候群	219	GM	2019年1月以降に診療 された全ての症例
2	エプスタイン症候群	287	EP	
3	ロウ(Lowe)症候群	小児慢性特定疾病	LO	
4	ネフロン癆	335	NP	
5	鰓耳腎(BOR)症候群	190	BOR	
6	バーター症候群・ギッテルマン症候群	小児慢性特定疾病	BG	
7	ネイルパテラ症候群/LMX1B関連腎症	315	NL	
8	先天性ネフローゼ症候群 *WT1腎症の重複症例も含めましてご記入お願い致します。	小児慢性特定疾病	CNS	2020年1月以降に診療 された全ての症例
9	乳児ネフローゼ症候群 *WT1腎症の重複症例も含めましてご記入お願い致します。	小児慢性特定疾病	INS	
10	WT1腎症 *CNS/INSとの重複症例も含めましてご記入お願い致します。	小児慢性特定疾病	WT	2022年1月以降に診療 された全ての症例

①調査票には、前回までにご回答いただきました症例を「差し込み印刷」致しております。

各症例の現在までの状況（およそ1年後の状況）について、追記・修正をお願いいたします。

②前回調査以降に、「新規に診療された症例」につきましても、差し込み印刷された症例の下段に加えてご記入をお願いいたします。

1～10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。

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

第 2.5 版 2023 年 1 月 18 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 健太郎 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

2022年度 年次調査

ご記入日： 2023 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。

2010-2021 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・体重のみ、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)
体重	kg	☐ 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。
 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	(20 年 月 日)	
	 以下の (1) についてもご回答ください。		
☐ 死亡	(20 年 月 日)		
 以下の (2) についてもご回答ください。			
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	



Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies

Ryoko Harada¹ · Yuko Hamasaki² · Yusuke Okuda³ · Riku Hamada¹ · Kenji Ishikura³ Received: 24 July 2020 / Revised: 2 May 2021 / Accepted: 18 May 2021
© IPNA 2021

Abstract

Although the concept of chronic kidney disease (CKD) in children is similar to that in adults, pediatric CKD has some peculiarities, and there is less evidence and many factors that are not clearly understood. The past decade has witnessed several additional registry and cohort studies of pediatric CKD and kidney failure. The most common underlying disease in pediatric CKD and kidney failure is congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT), which is one of the major characteristics of CKD in children. The incidence/prevalence of CKD in children varies worldwide. Hypertension and proteinuria are independent risk factors for CKD progression; other factors that may affect CKD progression are primary disease, age, sex, racial/genetic factors, urological problems, low birth weight, and social background. Many studies based on registry data revealed that the risk factors for mortality among children with kidney failure who are receiving kidney replacement therapy are younger age, female sex, non-White race, non-CAKUT etiologies, anemia, hypoalbuminemia, and high estimated glomerular filtration rate at dialysis initiation. The evidence has contributed to clinical practice. The results of these registry-based studies are expected to lead to new improvements in pediatric CKD care.

Keywords Chronic kidney disease · Kidney failure · Registry · Cohort study · Epidemiology · Children

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) as a clinical concept was originally studied in the adult population, and extensive research into CKD has been rigorously carried out [1–3]. Although the concept of CKD in children is similar to that in adults, there are some peculiarities in children, as described subsequently.

One of the major characteristics of CKD in children is that the underlying disease is different from that of

adults. In addition, there are serious complications specific to children, such as growth and developmental disorders and urological problems [4–6]. Furthermore, once the patient has reached kidney failure, they require very long-term kidney replacement therapy (KRT), including kidney transplantation. Therefore, the long-term prognosis after transitioning to KRT is extremely important. In particular, improved patient and graft survival rates are the main goals in the management of kidney failure in children. Although it is clear that these pediatric-specific problems exist, there is less evidence regarding pediatric CKD/kidney failure and many factors that are not clearly understood compared with CKD/kidney failure in adults.

Studies of detailed epidemiological data on pediatric CKD/kidney failure are important in helping to provide better management for patients. In recent years, numerous pediatric CKD or kidney failure registries and cohort studies have been reported worldwide [7–32]. To improve our understanding of pediatric CKD, we have reviewed the results of these latest epidemiological studies.

✉ Kenji Ishikura
kenzo@ii.e-mansion.com; k-ishikura@umin.ac.jp

¹ Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

² Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan

³ Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitazato, Minami-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0374, Japan

Registries and cohort studies

An overview of the registries and cohort studies covered in this review is presented in Table 1. We searched for registries and cohort studies written in English using PubMed and the registries' websites and ultimately reviewed 24 registries and cohort studies. When comparing the various studies in Table 1, it is important to note the variations in patient age and clinical objectives. The disease classification, patient selection methods, target age, and disease severity differ between studies. Of crucial importance is whether the population is a CKD-only group or a group that also includes kidney failure. Moreover, some studies include both children and adults. In this review, CKD refers to the pre-KRT status.

Chronic kidney disease

Definitions and classifications of CKD

Definition

The National Kidney Foundation (United States) proposed the concept of CKD in 2002, and the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative provided guidelines for treating pediatric and adolescent patients with CKD [33]. CKD in adults is diagnosed when a patient has one or both of the following criteria for at least 3 consecutive months:

1. Structural or functional abnormalities of the kidney based on urinalysis, imaging diagnosis, blood testing, and pathology.

Table 1 CKD/kidney failure registries and cohort studies worldwide that include pediatric patients

	Registry	Established	Age of participants	Objective
North America	USA (USRDS)	1978–ongoing	All ages	CKD
	USA (NAPRTCS)	1987–ongoing	<18 y	CKD/kidney failure
	Canada (Canadian Pediatric ESRD Database)	1992–ongoing	≤18 y	Kidney failure
	USA (USRDS)	1995–ongoing	All ages	Kidney failure
	USA (CKiD)	2005–ongoing	1–16 y	CKD
South America	Brazil (HC–UFMG)	1990–1999	2 mo to 19 y	CKD
Europe	Netherlands (LERIC)	1972–2010	1–14 y	Kidney failure
	Sweden	1986–1994	0.5–16 y	CKD
	Italy (ItaKid)	1990–2000	<20 y	CKD
	France (REIN)	1992–ongoing	<2 y	Kidney failure
	Serbia (SPRECKID)	2000–ongoing	<19 y	CKD/kidney failure
	Belgium	2001–ongoing	<20 y	CKD
	Turkey	2005	<19 y	CKD
	Spain	2007–on going	<18 y	CKD
	Europe (ESPN/ERA–EDTA)	2012–on going	All ages	Kidney failure
	UK (UK Renal Registry)	2016–on going	All ages	Kidney failure
Middle East and Southeast Asia	Iran (Iranian Registry)	1993	<14 y	Kidney failure (PD)
	Taiwan (Taiwan Renal Registry)	1995–on going	<20 y	Kidney failure (dialysis)
	Japan	1998	<20 y	Kidney failure (dialysis)
	South Korea	2004–on going	<20 y	Kidney failure (dialysis)
	Japan	2006–2011	<20 y	Kidney failure (dialysis)
	Taiwan (TAPRC study)	2009–2012	1–18 y	CKD
	Japan (P–CKD)	2010–on going	3 mo to 15 y	CKD
	South Korea (KNOW–Ped CKD)	2011–on going	<20 y	CKD
Others	Australia/New Zealand (ANZDATA)	1963–on going	All ages	Kidney failure

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; PD, peritoneal dialysis; mo, months; y, years; ANZDATA, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry; CKiD, Chronic Kidney Disease in Children; ESPN/ERA–EDTA, European Society of Pediatric Nephrology/European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association; HC–UFMG, Interdisciplinary Conservative Management Program of CRI at Hospital das Clínicas; HC–UFMG, Interdisciplinary Conservative Management Program of CRI at Hospital das Clínicas; KNOW–Ped CKD, KoreaN Cohort Study for Outcomes In Patients with Pediatric CKD; LERIC, Late Effects of Renal Insufficiency in Children; NAPRTCS, North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Study; P–CKD, Pediatric CKD; REIN, Renal Epidemiology and Information Network; SPRECKID, Serbian Pediatric Registry of Chronic Kidney Disease; TAPRC, Taiwan Pediatric Renal Collaborative; VUR, vesicoureteral reflux; USRDS, United States Renal Data System

2. Glomerular filtration rate (GFR) < 60 mL/min/1.73 m²

The same basic concept is applied when diagnosing CKD in children. However, the requirement for these findings to persist for more than 3 months does not apply to newborns or babies younger than 3 months of age.

Classification

In 2012, the Kidney Disease Improvement Global Outcome (KDIGO) published a new classification of the severity of CKD based on the combination of the cause (C), GFR (G), and albuminuria (A). This CGA classification has been widely used since then [34].

Cause The classification of “cause” in adults includes etiology, such as diabetic kidney disease, idiopathic focal sclerosis, and polycystic kidney disease, but is difficult to apply to children. In children, it may be more appropriate to use the classification known as congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) or non-CAKUT, which is discussed in the section on disease progression.

GFR The KDIGO guidelines classify the CKD severity in patients over the age of 2 years into six categories based on the GFR. Patients with a GFR of 30–59 mL/min/1.73 m², previously classified as stage 3, are divided into those with a GFR of 45–59 mL/min/1.73 m² (G3a) and 30–44 mL/min/1.73 m² (G3b). Because the normal value of GFR per body surface area is lower in children under 2 years of age compared with adults, the CKD stage cannot be determined for patients younger than 2 years using the same classification of GFR. In children under 2 years of age, the degree of kidney dysfunction should be evaluated by comparing the estimated GFR (eGFR) of the patient with an age-specific GFR value [34]. For further evaluation in Japan, CKD staging tables are created by setting a normal serum creatinine value for each age [30, 35].

Albuminuria The KDIGO guidelines recommend the use of albuminuria in combination with cause and GFR to assess the severity of CKD. In adults, albuminuria is considered important; but in children, it has no more benefit than the use of proteinuria because of the different underlying diseases of CKD [36]. The effect of proteinuria on pediatric CKD progression is described in a later section.

Etiology

The causes of pediatric CKD are different from those in adults. The most common etiology of pediatric CKD is congenital diseases, including CAKUT, which is common to all study data (Table 2), followed by hereditary disorders. The

distribution of glomerulopathy varies with age, being more common in older age groups. The frequency of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) as the underlying disorder of CKD varies greatly by race. African American children are reportedly three times more likely (19% vs. 6%) to develop FSGS than Caucasian [9]. In terms of incidence and prevalence, it is difficult to estimate because objects and severity of CKD are markedly various by reports.

Progression of CKD

The effects of underlying disease, GFR, proteinuria, and hypertension on CKD progression in children are summarized in Supplementary Table 1. The CGA classification has been used as a “heatmap” for the risk classification of CKD progression in adults but not in children. Recently, a combined analysis of patients from the ESCAPE and CKiD studies was performed to estimate the time to kidney failure in children in accordance with the KDIGO CGA classification [37].

Underlying disease (“C” in the CGA classification)

Several registries and cohort studies have examined differences in the rate of CKD progression according to the primary disease. One study shows a slower decline in GFR among patients with CAKUT compared to those with glomerular disease, whereas some studies report no difference in the progression rate to KRT as an outcome [18, 19, 38, 39]. According to reports from the European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association (ERA–EDTA) registry, 50% of patients with CAKUT who commenced KRT did not require KRT for the first 30 years of life, even though CAKUT is a congenital disease [40]. Kidney failure progression from hereditary disease (such as nephronophthisis, polycystic kidney disease, genetic nephrotic syndrome, Alport syndrome, cystinosis, oxalosis) was faster than that caused by CAKUT [19].

GFR

The more severe the CKD, the closer the patient is to kidney failure; therefore, the lower the GFR, the shorter the time to reach kidney failure. In adults, the risk ratios for CKD progression and kidney failure attainment as related to GFR have been reported. A similar trend in the progression of CKD in children has been reported in registries and cohort studies from various countries [16, 18, 19, 39, 41]. No study has compared the rate of eGFR decline among CKD stages 3, 4, and 5. However, a matched case-control study of children from the CKiD cohort showed that GFR declined faster during the last 18 months prior to KRT, suggesting that the rate of deterioration becomes faster as the GFR declines [42].

Table 2 Causes and incidence of pediatric CKD

	USA NAPRTCS	USA CKiD	Sweden	Italy ItalKid	Serbia SPRECKiD	Belgium	Turkey	Spain REPIR II	Taiwan TAPRC study	Japan P-CKD	South Korea KNOW-Ped CKD
Since	1994	2005	1986	1990	2000	2001	2005	2007	2009	2010	2011
Age (years old)	0–20	1–16	0.5–16	0–19	0–18	0–19	0–18	0–18	0–18	0.25–15	0–19
Definition of CKD by eGFR (mL/min/1.73 m ²)	<75	30–90	<30	<75	15–<90	<60	<75	<90	All	<60	All
No. of participants	7037	586	118	1197	239	143	282	605	757	447	437
Male, <i>N</i> (%)	4506 (64)	364 (62)	72 (61)	803 (67)	–	82 (57)	159 (56)	400 (66)	397 (52)	253 (57)	299 (68)
Underlying disease, <i>N</i> (%)											
CAKUT	3551 (50)	327 (56)	48 (41)	733 (61)	152 (64)	84 (59)	163 (58)	356 (59)	254 (34)	284 (64)	247 (57)
Hypo/dys	1220 (17)	105 (18)	21 (18)	689 (58)	–	56 (39)	25 (9)	–	100 (13)	218 (49)	247 (57)
(Hypo/dys with VUR)	–	–	–	309 (26)	–	–	–	–	–	118 (26)	–
Reflux nephropathy	594 (8)	87 (0)	–	–	–	9 (6)	52 (18)	–	94 (12)	–	–
Obstructive uropathy	1454 (21)	118 (20)	27 (23)	44 (4)	–	18 (13)	73 (26)	–	60 (8)	66 (15)	–
Hereditary disorders	595 (8)	46 (8)	31 (26)	199 (17)	32 (13)	27 (19)	46 (16)	86 (14)	89 (12)	49 (11)	28 (6)
Glomerulopathy	1299 (18)	111 (19)	21 (18)	111 (9)	19 (8)	19 (13)	46 (16)	19 (3)	353 (47)	21 (5)	93 (21)
Unknown	182 (3)	–	0 (0)	40 (3)	4 (2)	0 (0)	22 (8)	0 (0)	0 (0)	4 (1)	0 (0)
Incidence (pmarp)	NA	NA	7.7	12.1	14.3	11.9	10.9	8.7	NA	NA	NA
Prevalence (pmarp)	NA	NA	29.3	74.7	96.1	NA	NA	71.1	NA	29.8	NA

CAKUT includes aplastic kidney, hypo/dys, medullary cystic disease, multicystic-dysplastic kidney, neurogenic bladder, obstructive uropathy, reflux nephropathy, and VUR. Obstructive uropathy includes neurogenic bladder and obstructive uropathy. Hereditary disorders include Alport syndrome, cystinosis, familial hereditary disease, genetic nephrotic syndrome, metabolic disease–methylmalonic aciduria, nephronophthisis, oxalosis, polycystic kidney disease, and sickle cell nephropathy. Glomerulopathy includes focal segmental glomerulosclerosis, glomerulonephritis, Goodpasture syndrome, hemolytic uremic syndrome, Henoch–Schönlein purpura, IgA nephropathy, membranous nephropathy, and systemic lupus erythematosus

Abbreviations: CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract; CKiD, Chronic Kidney Disease in Children; GFR, glomerular filtration rate; hypo/dys, hypoplastic dysplastic kidney, ItalKid, Italian Pediatric Registry of Chronic Renal Insufficiency; KNOW–Ped, Korean Cohort Study for Outcomes in Patients with Pediatric; P–CKD, pediatric CKD; NA, no data available; NAPRTCS, North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Study; pmarp, per million age-related population; REPIR II, Spanish Paediatric Registry of Renal Failure; SPRECKiD, Serbian Pediatric Registry of Chronic Kidney Disease; TAPRC, Taiwan Pediatric Renal Collaborative; VUR, vesicoureteral reflux

Proteinuria

Although proteinuria is often found in glomerular disease, many associations between proteinuria and CKD progression in non-glomerular diseases have been reported [39, 43–45]. In all cases, marked proteinuria is an independent risk factor for CKD progression in children.

Blood pressure and CKD progression

In children with CKD, hypertension is closely related to the progression of kidney dysfunction, although this is controversial. Progression of kidney dysfunction differed between normotensive and hypertensive patients in a North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Study and the CKiD study [41, 46]. In adults, it has been shown that optimizing blood pressure slows the progression of CKD. In children, some data support the results of these cohort studies: the ESCAPE study showed that strict blood pressure control under the 50th percentile slowed the progression of CKD in children during a 5-year follow-up [47]. In contrast, hypertension was not a risk factor for progression to kidney failure in Japanese and Brazilian cohort studies [13, 39]. The results differed from those of previous studies [41, 46, 47], seemingly because of differences in the target population, definition of hypertension, race/ethnicity, and assessed variables.

Others

Other risk factors for CKD progression include metabolic acidosis and underlying urological anomalies, which are modifiable risk factors. Non-modifiable risk factors include age, sex, racial and genetic factors, low birth weight, prematurity, socioeconomic status, parental education, and health literacy [48].

Regarding metabolic acidosis, a multivariable Cox model analysis showed that children with time-varying serum bicarbonate of <18 mmol/L had a significantly higher risk of CKD progression compared with those with serum bicarbonate of ≥ 22 mmol/L (adjusted hazard ratio 2.44; 95% confidence interval: 1.43–4.15) [49]. In addition, the CKiD cohort study showed that low serum bicarbonate was linked to a higher risk of CKD progression in children with glomerular disease [50]. Regarding urological complications, the importance of urological interventions has been emphasized for a long time, and recent reports have shown that vesicoureteral reflux and urinary tract infection do not constitute a risk for kidney failure progression [51]; further accurate evaluation is warranted.

According to the ItalKid Project report, kidney survival declines during puberty [16]. CKD progressed faster in female patients with glomerular diseases than in male patients, but there was no significant sex difference in patients with non-glomerular diseases [52]. The racial differences in CKD progression observed in adults with CKD may be due to genetic

factors. Two variant alleles within apolipoprotein L1 are classified as a high-risk genotype of FSGS and CKD [53–56]. In the study of the International Pediatric Investigation for Genetic Factors Linked with Renal Progression Consortium, data from 1136 children (262 from the CKiD study) were investigated, and single-nucleotide polymorphisms associated with GFR and proteinuria were identified, although none were associated with genome-wide significance [57]. Low birth weight and prematurity mostly affect CKD later in life [58–61]. In general, GFR declines faster among African American children than in children of other races. The CKiD study showed that the difference in the rate of progression of kidney failure between African Americans and non-African Americans is largely explained by socioeconomic status. Furthermore, in the CKiD cohort, higher parental health literacy was associated with a slower progression of CKD [62]. Finally, it is important to acknowledge that racial disparities in outcomes are multifactorial and could also be attributed to social inequities.

Kidney failure

Incidence and prevalence

The incidence and prevalence of kidney failure requiring KRT tend to vary worldwide in children and adults [63–68]. To summarize and compare the incidence and prevalence among children across countries, data related to pediatric kidney failure with KRT were extracted from three large nationwide or international registries, namely, the United States Renal Data System (USRDS) registry, the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA), and the ERA–EDTA registry. All incidence and prevalence rates were expressed as per million age-related population (pmarp) calculated by the numbers of incident and prevalent patients and population data provided by annual data reports or population statistics of each country (<https://www.abs.gov.au/> for Australia; <https://www.stats.govt.nz/> for New Zealand) [11, 32, 69–73].

Figure 1 shows secular trends in the incidence of kidney failure by age across three registries. While having remained constant according to the ANZDATA ($P_{\text{trend}} = 0.53$, evaluated by a nonparametric trend test) and ERA–EDTA registries ($P_{\text{trend}} = 0.12$), the incidence of kidney failure has been decreasing according to the USRDS registry ($P_{\text{trend}} = 0.001$). Consistent trends were observed in all age strata except for US children younger than 5 years. In contrast to the overall decreasing trend in the United States, the incidence rate has been increasing in this population. The prevalence rates have been slightly increasing according to the USRDS registry ($P_{\text{trend}} = 0.005$) and ANZDATA ($P_{\text{trend}} = 0.004$), while the prevalence in Europe has been decreasing over time ($P_{\text{trend}} = 0.02$) (Fig. 2). In age-stratified data, there has been increasing

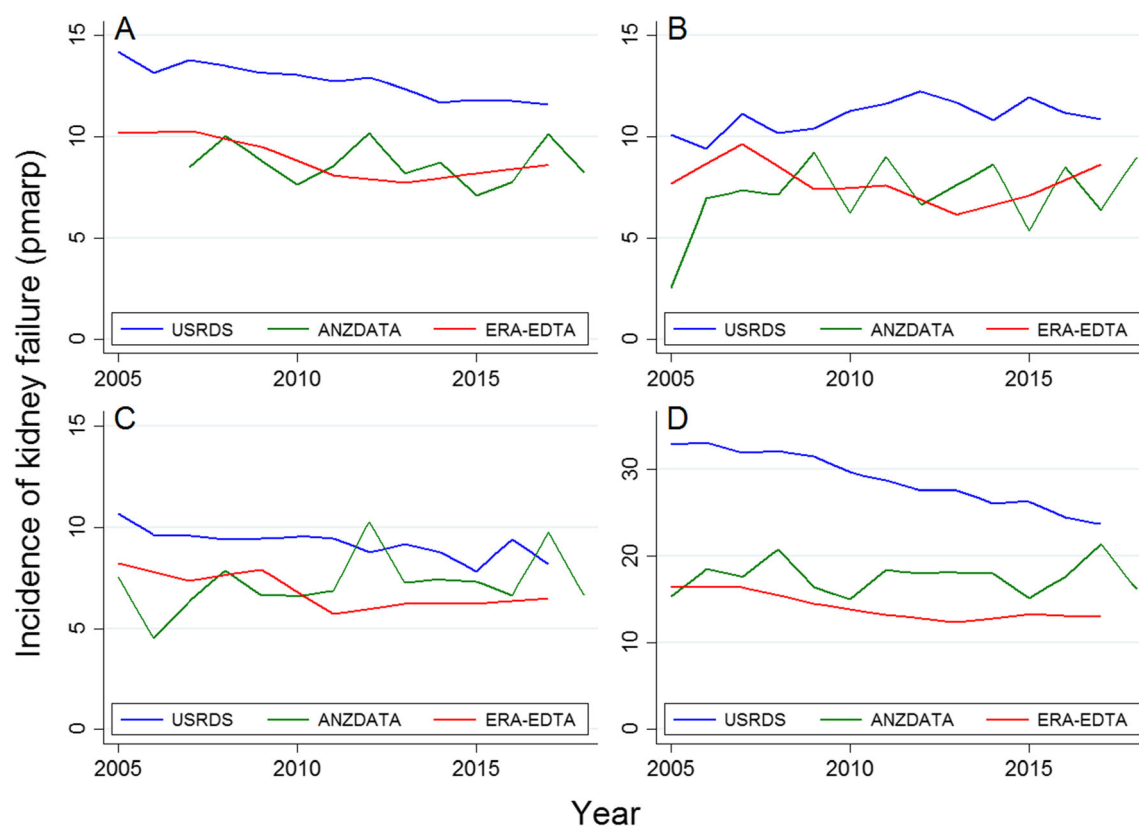


Fig. 1 Secular trends in incidence of kidney failure with replacement therapy across three large registries: **A** <20 years old (<18 for USRDS and ANZDATA, <20 for ERA-EDTA), **B** 0–<5 years old, **C** 5–<15 years old (5–<14 for USRDS, 5–<15 for ANZDATA and ERA-EDTA), and **D** ≥15 years old (14–<22 years old for USRDS, 15–<25 for ANZDATA,

and 15–<20 for ERA-EDTA). Abbreviations: pmarp, per million age-related population; USRDS, United States Renal Data System; ANZDATA, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry; ERA-EDTA, European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association

prevalence among children younger than 5 years in Australia, New Zealand, and the United States. These rates were higher in the United States (incidence, 13 pmarp; prevalence, 77 pmarp [0–17 years old between 2005 and 2017]) than in Australia and New Zealand (incidence, 9 pmarp; prevalence, 55 pmarp [0–17 years old between 2007 and 2018]) and Europe (incidence, 9 pmarp; prevalence, 60 pmarp [0–19 years old between 2005 and 2017]). Regarding European countries, we were not able to evaluate the incidence and prevalence precisely because not all countries participated in the registry, and the number of included countries changed during the past decade. One ERA-EDTA registry study reported a small decrease of 2.5% per year in the incidence of European patients <19 years between 2001 and 2011 [74]. Another study of children <15 years old from the ERA-EDTA registry showed a stable incidence and increasing prevalence between 2007 and 2016 [75]. For other nationwide registries, particularly from Asia, the incidence in Taiwan and Malaysia was similar to that reported by the ANZDATA and ERA-EDTA registries, where the incidence rates were 8.12 and 10–11 pmarp, respectively; whereas the incidence and the prevalence were lower in Japan, at 4.0 pmarp and 22 pmarp, respectively [25, 26, 28, 76].

The improvement in dialysis techniques for small children may have contributed to the increasing incidence among children younger than 5 years in the United States against the overall decreasing trend. These children might have died before transitioning to kidney failure owing to a lack of resources for dialysis.

Cause of kidney failure and initial KRT modality

The leading cause of kidney failure is CAKUT (30%) followed by glomerulonephritis (15–30%) in three registries (Fig. 3). The proportion of CAKUT decreases with advancing age, whereas that of glomerulonephritis increases. Similar results including trends with age were reported from Japan (Fig. 3). A systematic review of children requiring dialysis from sub-Saharan Africa reported that primary glomerulonephritis was the leading cause (50%) of kidney failure [77].

Among children and young adults younger than 20 years, the proportion of those who started KRT with hemodialysis (HD) accounted for approximately half of all incident patients in three large registries (Fig. 4). However, peritoneal dialysis (PD) was the most major initial KRT modality in Japan (Fig. 4). In age-stratified data, while PD was prevalent among

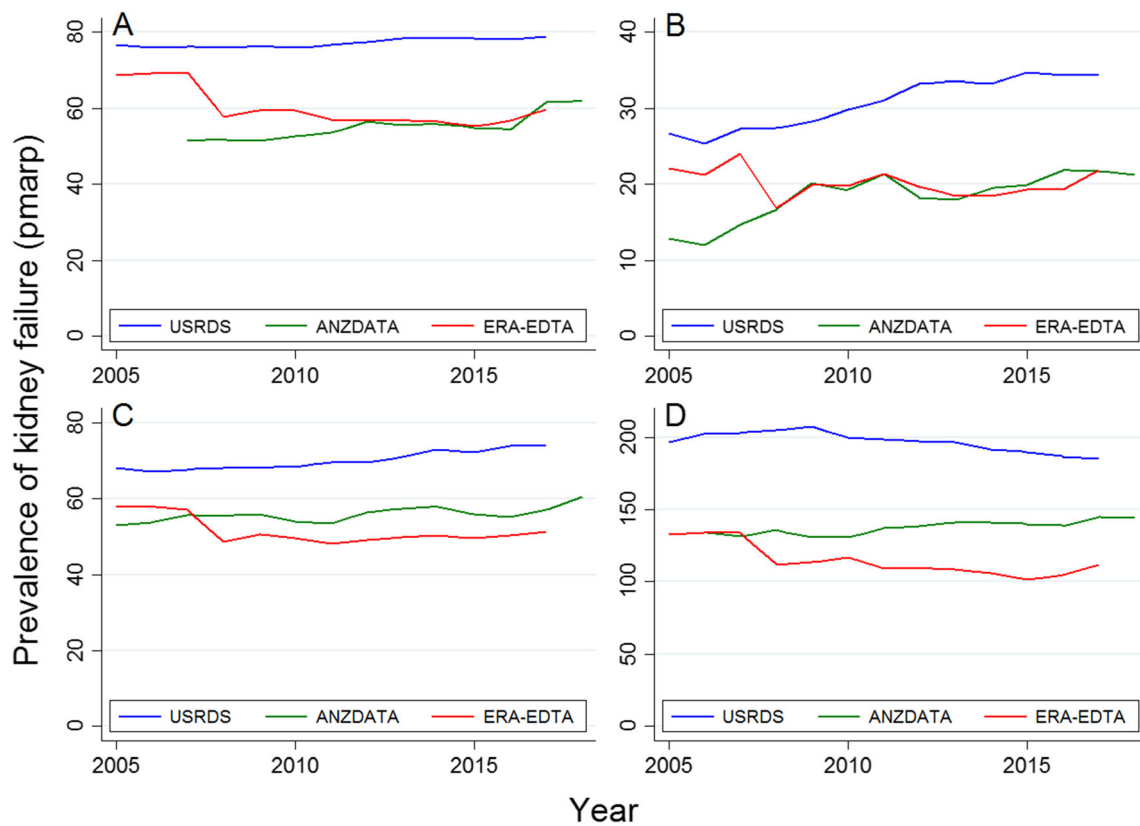


Fig. 2 Secular trends in the prevalence of kidney failure with replacement therapy across three large registries: **A** <20 years old (<18 for USRDS and ANZDATA, <20 for ERA-EDTA), **B** 0–<5 years old, **C** 5–<15 years old (5–<14 for USRDS, 5–<15 for ANZDATA and ERA-EDTA), and **D** ≥15 years old (14–<22 years old for USRDS, 15–<25 for ANZDATA,

and 15–<20 for ERA-EDTA). Abbreviations: pmarp, per million age-related population; USRDS, United States Renal Data System; ANZDATA, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry; ERA-EDTA, European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association

children <5 years old, the major first KRT modality was HD among those ≥15 years old. Interestingly, the proportion of HD has been decreasing in Australia, New Zealand, and the United States over time among those ≥15 years old, whereas PD has been increasing. However, the percentage of HD has been increasing among those <5 years old in all three

registries. The proportion of preemptive kidney transplantation has remained unchanged in this decade. Preemptive kidney transplantation appears to be more common in Europe than in the other two regions, accounting for approximately 25%. However, the proportion varies within European countries, and the median preemptive transplant rate was 17%

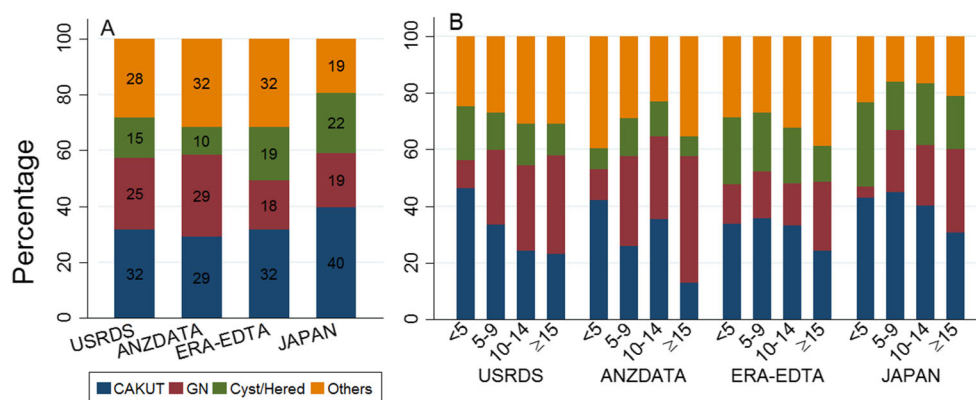


Fig. 3 Cause of kidney failure across three large and Japanese registries. **A** Overall data. **B** Age-specific data. Abbreviations: CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract; GN, glomerulonephritis; Cyst/Hered, cystic/hereditary disease; USRDS, United States Renal

Data System; ANZDATA, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry; ERA-EDTA, European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association

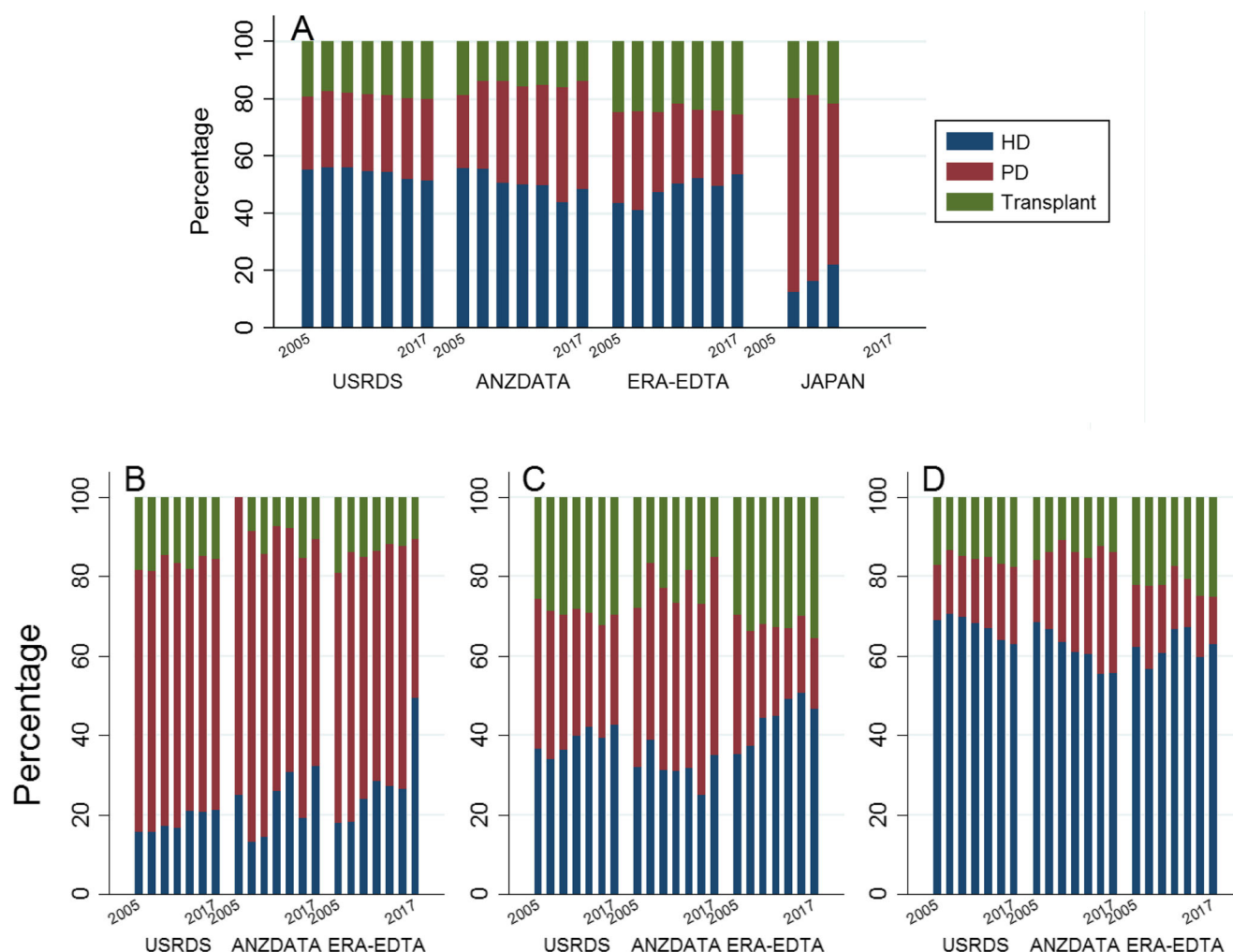


Fig. 4 Secular trends in initial kidney replacement therapy modalities across three large and Japanese registries: **A** <20 years old (<18 for USRDS and ANZDATA, <20 for ERA-EDTA and Japanese data), **B** 0–<5 years old, **C** 5–<15 years old (5–<14 for USRDS, 5–<15 for ANZDATA and ERA-EDTA), and **D** ≥15 years old (14–<22 for USRDS, 15–<25 for ANZDATA, and 15–<20 for ERA-EDTA). Age-

specific trends were not available for Japanese data. Abbreviations: HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; USRDS, United States Renal Data System; ANZDATA, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry; ERA-EDTA, European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association

according to a more comprehensive survey in European children, which is similar to those of the other two regions [78]. Although the reason for increasing trends in HD among children younger than 5 years is unclear, PD remains preferable over HD in this population. A transition away from the use of acute PD catheters might be one explanation for this. Patients have to start with HD in the interim, while the PD catheters are allowed to heal.

Many social backdrops affect the choice of KRT modality, including economic, ethnic, and religious backgrounds or transplant allocation systems. Thus, the distribution of the KRT modality should vary across countries. In fact, the prevalence of KRT differs across countries, especially for transplantation, according to the International Pediatric Nephrology Association Global RRT Registry. Moreover, pediatric KRT is not available in several low-resource countries. According

to a systematic review from sub-Saharan Africa, approximately 60% of children were able to access dialysis. Among them, 46% and 54% received HD and PD, respectively [77]. However, almost all studies included in this systematic review were from centers with dialysis facilities and so the percentages may be overestimated. KRT is not sufficiently provided in most African countries due to limited financial resources or a shortage of dialysis facilities and pediatric nephrologists [79, 80].

Mortality risk

Children with kidney failure are exposed to 30- to 60-fold higher mortality risk compared with those without kidney failure [14, 81–84]. However, there is no doubt that the mortality rate has been improving over time in many countries [81, 82, 84–88]. Cardiovascular disease is the most common

Table 3 Patient characteristics associated with mortality risk among children with kidney failure reported by registries worldwide

Year, first author	Study characteristics		Factors							
	Registry	Study period	Age of participants	N	Age	Sex	Race	Etiology	Modality	Comorbidity
2009, Kramer [97]	ESPN/ERA-EDTA	1985–2004	<18 y	1777	NS	NS	–	NS	Dialysis (vs. transplant)	–
2016, Tjaden [96]	ESPN/ERA-EDTA	2006–2012	≤19 y	1134	–	–	Asian (vs. White)	–	–	–
2016, Chesnaye [99]	ESPN/ERA-EDTA	2000–2013	≤19 y and on dialysis	6473	–	–	–	–	HD (vs. PD)	–
2017, Vidal [95]	ESPN/ERA-EDTA	1991–2013	≤12 mo and on dialysis	1063	Younger	NS	–	Non-CAKUT	NS (HD vs. PD)	–
2004, McDonald [81]	ANZDATA	1963–2002	<20 y	1634	Younger	NS	–	–	Dialysis (vs. transplant)	–
2006, Ferris [82]	USRDS	1978–2002	12–19 y	17,035	Older	Female	Black (vs. White)	–	Dialysis (vs. transplant)	–
2013, Mitsnefes [85]	USRDS	1990–2010	<21 y and on dialysis	23,401	Younger	Female	Black (vs. White)	Non-CAKUT	HD (vs. PD) in <5 y	yes
2015, Chavers [84]	USRDS	1995–2010	<19 y	2300/year	Younger	Female on dialysis	NS	CAKUT (vs. GN) on dialysis	Dialysis (vs. transplant)	yes in dialysis
2017, Ku [89]	USRDS	1995–2011	2–19 y	12,123	–	–	Black (vs. White)	–	–	–
2019, Ahearn [90]	USRDS	1995–2011	2–19 y	14,024	–	Female	–	–	–	–
2019, Sanderson [88]	USRDS	1990–2014	<12 mo and on PD	1723	NS	Female	NS	Non-CAKUT	NS (non-CCPD vs. CCPD)	–
2020, Okuda [94]	USRDS	1995–2016	<22 y and on dialysis	25,761	–	–	–	Non-CAKUT	–	–
2015, Carey [86]	NAPRTCS	1992–2012	<12 mo and on PD	628	Younger	NS	NS	PKD (vs. CAKUT)	–	–
2017, Weaver [91]	NAPRTCS	1992–2011	<21 y	6482	Younger	NS	Black (vs. White)	–	–	–
2002, Groothoff [14]	LERIC	1972–1992	1–14 y	381	Younger	NS	–	–	Dialysis (vs. transplant)	hypertension
2009, Hooman [24]	Iranian Registry	1993–2006	<14 y and on PD	120	Younger	NS	–	–	–	–
2011, Samuel[10]	Canadian Pediatric ESRD Database	1992–2007	≤18 y	843	Younger	NS	–	NS	–	–
2012, Lin [25]	Taiwan Renal Registry	1995–2004	<20 y and on dialysis	475	Younger	–	–	–	NS	–
2018, Hogan [98]	REIN	1992–2012	<2 y	224	NS	NS	–	NS	NS	yes

Abbreviations: ESPN/ERA-EDTA, European Society of Pediatric Nephrology/European Renal Association; ANZDATA, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry; USRDS, United States Renal Data System; NAPRTCS, North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Study; LERIC, Late Effects of Renal Insufficiency in Children; REIN, Renal Epidemiology and Information Network; CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract; CCPD, continuous cycling peritoneal dialysis; GN, glomerulonephritis; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; PKD, polycystic kidney disease; NS, not significant

cause of death in the United States, Canada, Australia, and New Zealand, where the reported percentages were approximately 25–40% [10, 81, 84, 85, 88–94]. By contrast, infection is the most common cause in other countries or regions, including European and Asian countries, where the reported percentages were approximately 20–40% [24, 25, 27, 28, 83, 95, 96]. Reported independent case mix factors for high mortality are summarized in Table 3. Although the results from various registries have heterogeneous study populations and patient backgrounds, young age, especially those younger than 5 years [24, 81, 84–86, 91, 95]; female sex [82, 84, 85, 88, 90]; non-White race [82, 85, 89, 91, 96]; dialysis compared with transplantation [14, 81, 82, 84, 97] or HD compared with PD among patients on dialysis [84, 85, 99]; non-CAKUT etiology [85, 86, 88, 94, 95]; and presence of comorbidities [14, 84, 85, 98] may be associated with high mortality risk among children with kidney failure with KRT. Aside from case mix factors, short stature [92, 100], both low and high body mass index [100, 101, 102], anemia [103–105], hypoalbuminemia [104, 106–108], and high eGFR at dialysis initiation [93, 109] may be independently associated with high mortality.

These factors, even case mix factors, might be modifiable in clinical practice. To achieve this, it is highly relevant to elucidate the reasons for sex and race disparities or underlying mechanisms that confer worse outcomes based on the etiology of kidney failure. Although study cohorts have heterogeneous backgrounds, the obtained results are relatively consistent. Thus, they may be applicable to clinical practice worldwide, although studies from other countries or regions are still needed to achieve even better outcomes for children with kidney failure.

Patient and graft survival among transplant recipients

Kidney transplantation, not necessarily as an initial modality, has survival benefits compared with dialysis. However, children who have undergone transplantation are still at high risk for mortality compared with the general population, and graft failure is as highly relevant outcome as mortality among these patients. Many epidemiological studies have highlighted graft and patient outcomes, reporting that graft and patient survival have also been improving over time in both developed countries [110–113] and developing countries [114]. In terms of mortality, infancy and adolescence [111, 113], female sex [112], non-FSGS or non-CAKUT etiology [110, 111], non-preemptive kidney transplantation [115], presence of comorbidities [112], and deceased donor transplantation [111, 112] may be independent risk factors, although there is a limited number of studies (Supplementary Table 2). Regarding graft failure, adolescence [113, 116–120], female sex [116, 118, 121], non-White race [116, 119–122], glomerulonephritis,

and focal segmental glomerulosclerosis as causes of kidney failure [110, 118–120, 123], non-preemptive kidney transplantation [115, 118], and deceased donor transplantation [110, 113, 115, 119, 121] may be independently associated with high risk (Supplementary Table 2). Aside from case mix factors, non-adherence [116, 120], human leukocyte antigen mismatching [98, 118–121, 124], donor age [118, 124], cold ischemia time [121], delayed graft function [125], obesity [126–129], and hyperphosphatemia [130] may be independently associated with graft survival.

Conclusion

In the clinical setting, the main outcomes of interest are progression to kidney failure and mortality/graft failure in children with CKD and kidney failure undergoing KRT, respectively. However, it is challenging to study these relevant outcomes prospectively because this requires long-term observation, and the number of patients and outcomes is relatively small in children. Thus, evidence obtained from large registries is imperative in this field. In addition, registry data provide epidemiological information including incidence and prevalence of CKD/kidney failure. To date, several risk factors for progression to kidney failure among CKD patients have been suggested, such as glomerular diseases, lower eGFR, proteinuria, hypertension, and age. Among children with kidney failure undergoing KRT, many studies based on registry data have also revealed the risk factors for mortality such as younger age, female sex, non-White race, non-CAKUT etiology, anemia, hypoalbuminemia, and high eGFR at dialysis initiation. The evidence has contributed to clinical practice. Nevertheless, given the various environments among countries and regions, such as social, economic, ethnic, and religious backgrounds, insurance systems, and medical resources, more evidence based on registry studies is especially needed from Asia, Middle and South America, and Africa.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05145-1>.

Acknowledgements We are grateful to Dr. Masataka Honda (Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo) and Dr. Osamu Uemura (Aichi Children's Health and Medical Center and Ichinomiya Medical Treatment & Habilitation Center, Aichi) for helpful discussions of pediatric CKD and kidney failure; Dr. Motoshi Hattori (Tokyo Women's Medical University, Tokyo) and Dr. Seiichiro Shishido (Toho University Faculty of Medicine, Tokyo) for the help given by data of pediatric dialysis and transplantation; Dr. Hiroshi Hataya (Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo) for offering advice on pediatric dialysis; and Dr. Marciana Laster (David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA) for offering advice on pediatric kidney failure management during this decade in the United States. We thank Hugh McGonigle, from Edanz Group (<https://en-author-services.edanz.com/ac>), for editing a draft of the manuscript.

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

Availability of data and material Not applicable.

Declarations

Ethics approval Not applicable.

Consent to participate Not applicable.

Consent for publication Not applicable.

Conflict of interest K. Ishikura has received grants from Asahi Kasei Pharma Corporation; Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; Novartis International AG; Zenyaku Kogyo Co., Ltd.; Japan Blood Products Organization; Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.; Teijin Pharma Limited; Shionogi Co., Ltd.; Eisai Co., Ltd.; Astellas Pharma Inc.; and JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. and lecture fees from Asahi Kasei Pharma Corporation; Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; Novartis International AG; Zenyaku Kogyo Co. Ltd.; Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.; Alexion Pharmaceuticals Inc.; and Pfizer Inc. and consultant fees from Alexion Pharmaceuticals Inc. and Vifor Pharma Management Ltd. Y. Hamasaki belongs to a department endowed with sponsorship from Asahi Kasei Pharma Corporation, Novartis Pharma K.K., Chugai Pharmaceutical Co., and Astellas Pharma until 28 February 2018. Y. Hamasaki has received lecture fees and travel fees from Chugai Pharmaceutical Co., Novartis International AG, Alexion Pharmaceuticals Inc., and Pfizer Inc. R. Hamada has received grants from Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; Kyowa Kirin Co., Ltd.; Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.; and Teijin Pharma Ltd. and lecture fees from Alexion Pharmaceuticals, Inc.; Asahi Kasei Pharma Corporation; Teijin Pharma Ltd.; and Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

References

- Yun HR, Kim H, Park JT, Chang TI, Yoo TH, Kang SW, Choi KH, Sung S, Kim SW, Lee J, Oh KH, Ahn C, Han SH, Korean cohort study for outcomes in patients with chronic kidney disease (KNOW-CKD) Investigators (2018) Obesity, metabolic abnormality, and progression of CKD. *Am J Kidney Dis* 72:400–410
- Navaneethan SD, Schold JD, Kirwan JP, Arrigain S, Jolly SE, Poggio ED, Beddhu S, Nally JV Jr (2013) Metabolic syndrome, ESRD, and death in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:945–952
- Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Tanizaki Y, Doi Y, Hirakata H, Iida M (2006) Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 48:383–391
- Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ (2012) Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 27:363–373
- Penna FJ, Elder JS (2011) CKD and bladder problems in children. *Adv Chronic Kidney Dis* 18:362–369
- Chevalier RL (2015) Congenital urinary tract obstruction: the long view. *Adv Chronic Kidney Dis* 22:312–319
- USRDS (2018) 2018 USRDS annual data report: volume 1: chronic kidney disease, Chapter 6.
- USRDS (2018) 2018 USRDS annual data report: volume 2: end-stage renal disease, Chapter 7
- NAPRTCS (2008) 2008 Annual report
- Samuel SM, Tonelli MA, Foster BJ, Alexander RT, Nettel-Aguirre A, Soo A, Hemmelgarn BR, Pediatric Renal Outcomes Canada Group (2011) Survival in pediatric dialysis and transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:1094–1099
- USRDS (2019) 2019 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States 2019
- Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady BA, Furth SL (2012) CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis* 60:1002–1011
- Soares CM, Oliveira EA, Diniz JS, Lima EM, Vasconcelos MM, Oliveira GR (2003) Predictive factors of progression of chronic renal insufficiency: a multivariate analysis. *Pediatr Nephrol* 18:371–377
- Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Van De Kar NJ, Wolff ED, Davin JC, Heymans HS (2002) Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int* 61:621–629
- Esbjörner E, Berg U, Hansson S (1997) Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986–1994. Swedish Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol* 11:438–442
- Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F, ItalKid Project (2003) Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid Project. *Pediatrics* 111:e382–e387
- Deleau J, Andre JL, Briancon S, Musse JP (1994) Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975–1990. *Pediatr Nephrol* 8:472–476
- Peco-Antic A, Bogdanovic R, Paripovic D, Paripovic A, Kocic N, Golubovic E, Milosevic B, Serbian Pediatric Registry of Chronic Kidney Disease (2012) Epidemiology of chronic kidney disease in children in Serbia. *Nephrol Dial Transplant* 27:1978–1984
- Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F, Van Damme-Lombaerts R, Godefroid N, Ghuyssen MS, Van Hoeck K, Raes A, Janssen F, Robert A (2010) Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3–5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 25:935–940
- Bek K, Akman S, Bilge I, Topaloglu R, Caliskan S, Peru H, Cengiz N, Soylemezoglu O (2009) Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol* 24:797–806
- Areses Trapote R, Sanahuja Ibáñez MJ, Navarro M (2010) Epidemiology of chronic kidney disease in Spanish pediatric population. REPIR II Project. *Nefrologia* 30:508–517
- ERA–EDTA Registry (2020) ERA–EDTA Registry paediatric data:2017
- Pyart R, Evans KM, Steenkamp R, Casula A, Wong E, Magadi W, Medcalf J (2020) The 21st UK Renal Registry annual report: a summary of analyses of adult data in 2017. *Nephron* 144:59–66
- Hooman N, Esfahani ST, Mohkam M, Derakhshan A, Gheissari A, Vazirian S, Mortazavi F, Ghane-Sherbaff F, Falak-Aflaki B, Otoukesh H, Madani A, Sharifian-Dorcheh M, Mahdavi A, Esmaeili M, Naseri M, Azhir A, Merikhi A, Mohseni P, Ataei N, Fallahzadeh MH, Basiratnia M, Hosseini-Al-Hashemi G (2009) The outcome of Iranian children on continuous ambulatory peritoneal dialysis: the first report of Iranian National Registry. *Arch Iran Med* 12:24–28
- Lin HH, Tsai CW, Lin PH, Cheng KF, Wu HD, Wang IK, Lin CY, Chen W, Huang CC (2012) Survival analysis of pediatric dialysis patients in Taiwan. *Nephrology (Carlton)* 17:621–627
- Hattori S, Yoshioka K, Honda M, Ito H, Japanese Society for Pediatric Nephrology (2002) The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. *Pediatr Nephrol* 17:456–461
- Chang HJ, Han KH, Cho MH, Park YS, Kang HG, Cheong HI, Ha IS (2014) Outcomes of chronic dialysis in Korean children with

- respect to survival rates and causes of death. *Korean J Pediatr* 57: 135–139
28. Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T (2015) End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006–2011. *Clin Exp Nephrol* 19:933–938
29. Chou HH, Lin CY, Chiou YH, Tain YL, Wang YF, Wang HH, Chiou YY (2016) Clinical characteristics and prevalence of complications of chronic kidney disease in children: the Taiwan Pediatric Renal Collaborative study. *Pediatr Nephrol* 31:1113–1120
30. Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M, Pediatric CKD Study Group; Japan Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology (2013) Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 28:2345–2355
31. Kang HG, Choi HJ, Han KH, Kim SH, Cho HY, Cho MH, Shin JI, Lee JH, Lee J, Oh KH, Park YS, Cheong HI, Ahn C, Ha IS (2016) KNOw-Ped CKD (KoreaN cohort study for outcomes in patients with pediatric CKD): design and methods. *BMC Nephrol* 17:35
32. ANZDATA Registry 42nd report 2019.
33. National Kidney Foundation (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1–266
34. Kidney Disease Improving Global Outcomes (2013) KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease
35. Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M (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
36. Fuhrman DY, Schneider MF, Dell KM, Blydt-Hansen TD, Mak R, Saland JM, Furth SL, Warady BA, Moxey-Mims MM, Schwartz GJ (2017) Albuminuria, proteinuria, and renal disease progression in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 12: 912–920
37. Furth SL, Pierce C, Hui WF, White CA, Wong CS, Schaefer F, Wühl E, Abraham AG, Warady BA, Chronic Kidney Disease in Children (CKiD); Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on the Progression of CRF in Pediatric Patients (ESCAPE) Study Investigators (2018) Estimating time to ESRD in children with CKD. *Am J Kidney Dis* 71:783–792
38. Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Silva JM, Oliveira GR, Canhestro MR, Colosimo EA, Simoes e Silva AC, Oliveira EA (2008) Clinical outcome of children with chronic kidney disease in a pre-dialysis interdisciplinary program. *Pediatr Nephrol* 23: 2039–2046
39. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M, Pediatric CKD Study Group in Japan; Committee of Measures for Pediatric CKD of Japanese Society of Pediatric Nephrology (2014) Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: results of a nationwide prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 29:878–884
40. Wühl E, van Stralen KJ, Verrina E, Bjerre A, Wanner C, Heaf JG, Zurriaga O, Hoitsma A, Niaudet P, Palsson R, Ravani P, Jager KJ, Schaefer F (2013) Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:67–74
41. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, Wong CS, Munoz A, Betoko A, Mitsnefes M, Kaskel F, Greenbaum LA, Mak RH, Flynn J, Moxey-Mims MM, Furth S (2015) Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents: the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) cohort. *Am J Kidney Dis* 65:878–888
42. Zhong Y, Muñoz A, Schwartz GJ, Warady BA, Furth SL, Abraham AG (2014) Nonlinear trajectory of GFR in children before RRT. *J Am Soc Nephrol* 25:913–917
43. González Celedón C, Bitsori M, Tullus K (2007) Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol* 22:1014–1020
44. Ardissino G, Testa S, Dacco V, Vigano S, Taioli E, Claris-Appiani A, Procaccio M, Avolio L, Ciofani A, Dello Strologo L, Montini G, Ital Kid Project (2004) Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. Data from the Ital Kid Project. *Pediatr Nephrol* 19:172–177
45. Fathallah-Shaykh SA, Flynn JT, Pierce CB, Abraham AG, Blydt-Hansen TD, Massengill SF, Moxey-Mims MM, Warady BA, Furth SL, Wong CS (2015) Progression of pediatric CKD of nonglomerular origin in the CKiD cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 10:571–577
46. Mitsnefes M, Ho PL, McEnery PT (2003) Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 14:2618–2622
47. Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Moller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F (2009) Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 361:1639–1650
48. Schaefer B, Wühl E (2012) Educational paper: progression in chronic kidney disease and prevention strategies. *Eur J Pediatr* 171:1579–1588
49. Harambat J, Kunzmann K, Azukaitis K, Bayazit AK, Canpolat N, Doyon A, Duzova A, Niemirska A, Sözeri B, Thurn-Valsassina D, Anarat A, Bessenay L, Candan C, Peco-Antic A, Yilmaz A, Tschumi S, Testa S, Jankauskiene A, Erdogan H, Rosales A, Alpay H, Lugani F, Arbeiter K, Mencarelli F, Kiyak A, Dönmez O, Drozd D, Melk A, Querfeld U, Schaefer F, 4C Study Consortium (2017) Metabolic acidosis is common and associates with disease progression in children with chronic kidney disease. *Kidney Int* 92:1507–1514
50. Brown DD, Roem J, Ng DK, Reidy KJ, Kumar J, Abramowitz MK, Mak RH, Furth SL, Schwartz GJ, Warady BA, Kaskel FJ, Melamed ML (2020) Low serum bicarbonate and CKD progression in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:755–765
51. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Nakai H, Ito S, Harada R, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Iijima K, Honda M, Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society for Pediatric Nephrology (2016) Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT. *Pediatr Nephrol* 31:105–112
52. Bonnéric S, Karadkhele G, Couchoud C, Patzer RE, Greenbaum LA, Hogan J (2020) Sex and glomerular filtration rate trajectories in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 15:320–329
53. Genovese G, Tonna SJ, Knob AU, Appel GB, Katz A, Bernhardt AJ, Needham AW, Lazarus R, Pollak MR (2010) A risk allele for focal segmental glomerulosclerosis in African Americans is located within a region containing APOL1 and MYH9. *Kidney Int* 78: 698–704
54. Parsa A, Kao WH, Xie D, Astor BC, Li M, Hsu CY, Feldman HI, Parekh RS, Kusek JW, Greene TH, Fink JC, Anderson AH, Choi MJ, Wright JT Jr, Lash JP, Freedman BI, Ojo A, Winkler CA, Raj

- DS, Kopp JB, He J, Jensvold NG, Tao K, Lipkowitz MS, Appel LJ (2013) APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 369:2183–2196
55. Friedman DJ, Kozlitina J, Genovese G, Jog P, Pollak MR (2011) Population-based risk assessment of APOL1 on renal disease. *J Am Soc Nephrol* 22:2098–2105
56. Ng DK, Robertson CC, Woroniecki RP, Limou S, Gillies CE, Reidy KJ, Winkler CA, Hingorani S, Gibson KL, Hjorten R, Sethna CB, Kopp JB, Moxey-Mims M, Furth SL, Warady BA, Kretzler M, Sedor JR, Kaskel FJ, Sampson MG (2017) APOL1-associated glomerular disease among African-American children: a collaboration of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) and Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE) cohorts. *Nephrol Dial Transplant* 32:983–990
57. Wuttke M, Wong CS, Wühl E, Epting D, Luo L, Hoppmann A, Doyon A, Li Y, CKDGen Consortium; Sozeri B, Thurn D, Helmstadter M, Huber TB, Blydt-Hansen TD, Kramer-Zucker A, Mehls O, Melk A, Querfeld U, Furth SL, Warady BA, Schaefer F, Kottgen A (2016) Genetic loci associated with renal function measures and chronic kidney disease in children: the Pediatric Investigation for Genetic Factors Linked with Renal Progression Consortium. *Nephrol Dial Transplant* 31:262–269
58. Khalsa DD, Beydoun HA, Carmody JB (2016) Prevalence of chronic kidney disease risk factors among low birth weight adolescents. *Pediatr Nephrol* 31:1509–1516
59. Hirano D, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M, Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology (2016) Association between low birth weight and childhood-onset chronic kidney disease in Japan: a combined analysis of a nationwide survey for paediatric chronic kidney disease and the National Vital Statistics report. *Nephrol Dial Transplant* 31:1895–1900
60. Gjerde A, Lillås BS, Marti HP, Reisæter AV, Vikse BE (2020) Intrauterine growth restriction, preterm birth and risk of end-stage renal disease during the first 50 years of life. *Nephrol Dial Transplant* 35:1157–1163
61. Uemura O, Ishikura K, Kaneko T, Hirano D, Hamasaki Y, Ogura M, Mikami N, Gotoh Y, Sahashi T, Fujita N, Yamamoto M, Hibino S, Nakano M, Wakano Y, Honda M (2020) Perinatal factors contributing to chronic kidney disease in a cohort of Japanese children with very low birth weight. *Pediatr Nephrol*. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04791-1>
62. Ricardo AC, Pereira LN, Betoko A, Goh V, Amarah A, Warady BA, Moxey-Mims M, Furth S, Lash JP, Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort Investigators (2018) Parental health literacy and progression of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 33:1759–1764. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3962-y>
63. Feest TG, Mistry CD, Grimes DS, Mallick NP (1990) Incidence of advanced chronic renal failure and the need for end stage renal replacement treatment. *BMJ* 301:897–900
64. García-Trabanino R, Hernández C, Rosa A, Domínguez Alonso J, en nombre del Fondo Social de Emergencia para la Salud (FSSES) del cantón Tierra Blanca, departamento de Usulután, El Salvador (2016) Incidence, mortality, and prevalence of end-stage chronic renal disease in the Bajo Lempa region of El Salvador: a ten-year community registry. *Nefrología* 36:517–522
65. Vigneau C, Kolko A, Stengel B, Jacquelinet C, Landais P, Rieu P, Bayat S, Couchoud C, REIN Registry (2017) 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* 13:228–235
66. Calderon-Margalit R, Golan E, Twig G, Leiba A, Tzur D, Afek A, Skorecki K, Vivante A (2018) History of childhood kidney disease and risk of adult end-stage renal disease. *N Engl J Med* 378:428–438
67. Perl J, McArthur E, Tan VS, Nash DM, Garg AX, Harel Z, Li AH, Sood MM, Ray JG, Wald R (2018) ESRD among immigrants to Ontario, Canada: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 29:1948–1959
68. Virsilas E, Cerkaskiene R, Masalskiene J, Rudaitis S, Dobiliene D, Jankauskiene A (2018) Renal replacement therapy in children in Lithuania: challenges, trends, and outcomes. *Medicina (Kaunas)* 54:78
69. ERA-EDTA Registry (2011) ERA-EDTA Registry annual report 2009
70. ERA-EDTA Registry (2013) ERA-EDTA Registry annual report 2011
71. ERA-EDTA Registry (2015) ERA-EDTA Registry annual report 2013
72. ERA-EDTA Registry (2019) ERA-EDTA Registry annual report 2017
73. ANZDATA Registry 36th report 2013
74. Pippias M, Jager KJ, Kramer A, Leivestad T, Sánchez MB, Caskey FJ, Collart F, Couchoud C, Dekker FW, Finne P, Fouque D, Heaf JG, Hemmelder MH, Kramar R, De Meester J, Noordzij M, Palsen R, Pascual J, Zurriaga O, Wanner C, Stel VS (2016) The changing trends and outcomes in renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 31:831–841
75. Bonthuis M, Vidal E, Bjerre A, Aydoğ Ö, Baiko S, Garneata L, Guzzo I, Heaf JG, Jahnukainen T, Lilien M, Mallett T, Mirescu G, Mochanova EA, Nüsken E, Rascher K, Roussinov D, Szczepanska M, Tsimaratos M, Varvara A, Verrina E, Veselinović B, Jager KJ, Harambat J (2021) Ten-year trends in epidemiology and outcomes of pediatric kidney replacement therapy in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol*. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04928-w>
76. Wong H, Goh B, Ghazali A, Lim Y, Lui W, Lee M (2018) 24th report of the Malaysian Dialysis and Transplant Registry 2016
77. Ashuntantang G, Osafo C, Olowu WA, Arogundade F, Niang A, Porter J, Naicker S, Luyckx VA (2017) Outcomes in adults and children with end-stage kidney disease requiring dialysis in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Glob Health* 5:e408–e417
78. Harambat J, van Stralen KJ, Schaefer F, Grenda R, Jankauskiene A, Kostic M, Macher MA, Maxwell H, Puretic Z, Raes A, Rubik J, Sorensen SS, Toots U, Topaloglu R, Tonshoff B, Verrina E, Jager KJ (2013) Disparities in policies, practices and rates of pediatric kidney transplantation in Europe. *Am J Transplant* 13:2066–2074
79. Harambat J, Ekulu PM (2016) Inequalities in access to pediatric ESRD care: a global health challenge. *Pediatr Nephrol* 31:353–358
80. McCulloch M, Luyckx VA, Cullis B, Davies SJ, Finkelstein FO, Yap HK, Feehally J, Smoyer WE (2021) Challenges of access to kidney care for children in low-resource settings. *Nat Rev Nephrol* 17:33–45
81. McDonald SP, Craig JC (2004) Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 350:2654–2662
82. Ferris ME, Gipson DS, Kimmel PL, Eggers PW (2006) Trends in treatment and outcomes of survival of adolescents initiating end-stage renal disease care in the United States of America. *Pediatr Nephrol* 21:1020–1026
83. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, Groothoff JW, Verrina E, Heaf JG, Jankauskiene A, Lukosiene V, Molchanova EA, Mota C, Peco-Antic A, Ratsch IM, Bjerre A, Roussinov DL, Sukalo A, Topaloglu R, Van Hoeck K, Zagozdzon I, Jager KJ, Van Stralen KJ, ESPN/ERA-EDTA Registry (2014) Demographics of

- paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr Nephrol* 29:2403–2410
84. Chavers BM, Molony JT, Solid CA, Rheault MN, Collins AJ (2015) One-year mortality rates in US children with end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 41:121–128
 85. Mitsnefes MM, Laskin BL, Dahhou M, Zhang X, Foster BJ (2013) Mortality risk among children initially treated with dialysis for end-stage kidney disease, 1990–2010. *JAMA* 309:1921–1929
 86. Carey WA, Martz KL, Warady BA (2015) Outcome of patients initiating chronic peritoneal dialysis during the first year of life. *Pediatrics* 136:e615–e622
 87. van der Heijden BJ, van Dijk PC, Verrier-Jones K, Jager KJ, Briggs JD (2004) Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe. *Pediatr Nephrol* 19:213–221
 88. Sanderson KR, Yu Y, Dai H, Willig LK, Warady BA (2019) Outcomes of infants receiving chronic peritoneal dialysis: an analysis of the USRDS registry. *Pediatr Nephrol* 34:155–162
 89. Ku E, McCulloch CE, Grimes BA, Johansen KL (2017) Racial and ethnic disparities in survival of children with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 28:1584–1591
 90. Ahearn P, Johansen KL, McCulloch CE, Grimes BA, Ku E (2019) Sex disparities in risk of mortality among children with ESRD. *Am J Kidney Dis* 73:156–162
 91. Weaver DJ Jr, Somers MJG, Martz K, Mitsnefes MM (2017) Clinical outcomes and survival in pediatric patients initiating chronic dialysis: a report of the NAPRTCS registry. *Pediatr Nephrol* 32:2319–2330
 92. Ku E, Fine RN, Hsu CY, McCulloch C, Glidden DV, Grimes B, Johansen KL (2016) Height at first RRT and mortality in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 11:832–839
 93. Okuda Y, Soohoo M, Tang Y, Obi Y, Laster M, Rhee CM, Streja E, Kalantar-Zadeh K (2019) Estimated GFR at dialysis initiation and mortality in children and adolescents. *Am J Kidney Dis* 73:797–805
 94. Okuda Y, Soohoo M, Ishikura K, Tang Y, Obi Y, Laster M, Rhee CM, Streja E, Kalantar-Zadeh K (2020) Primary causes of kidney disease and mortality in dialysis-dependent children. *Pediatr Nephrol* 35:851–860
 95. Vidal E, van Stralen KJ, Chesnaye NC, Bonthuis M, Holmberg C, Zurowska A, Trivelli A, Da Silva JEE, Herthelius M, Adams B, Bjerre A, Jankauskiene A, Miteva P, Emirova K, Bayazit AK, Mache CJ, Sanchez-Moreno A, Harambat J, Groothoff JW, Jager KJ, Schaefer F, Verrina E, ESPN/ERA-EDTA Registry (2017) Infants requiring maintenance dialysis: outcomes of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 69:617–625
 96. Tjaden LA, Noordzij M, van Stralen KJ, Kuehni CE, Raes A, Cornelissen EA, O'Brien C, Papachristou F, Schaefer F, Groothoff JW, Jager KJ, ESPN/ERA-EDTA Registry Study Group (2016) Racial disparities in access to and outcomes of kidney transplantation in children, adolescents, and young adults: results from the ESPN/ERA-EDTA (European Society of Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) Registry. *Am J Kidney Dis* 67:293–301
 97. Kramer A, Stel VS, Tizard J, Verrina E, Ronnholm K, Palsson R, Maxwell H, Jager KJ (2009) Characteristics and survival of young adults who started renal replacement therapy during childhood. *Nephrol Dial Transplant* 24:926–933
 98. Hogan J, Bacchetta J, Charbit M, Roussey G, Novo R, Tsimaratos M, Terzic J, Ulinski T, Garnier A, Merieau E, Harambat J, Vrillon I, Dunand O, Morin D, Berard E, Nobili F, Couchoud C, Macher MA, French Pediatric Nephrology Society (2018) Patient and transplant outcome in infants starting renal replacement therapy before 2 years of age. *Nephrol Dial Transplant* 33:1459–1465
 99. Chesnaye NC, Schaefer F, Groothoff JW, Bonthuis M, Reusz G, Heaf JG, Lewis M, Maurer E, Paripovic D, Zagozdzon I, van Stralen KJ, Jager KJ (2016) Mortality risk in European children with end-stage renal disease on dialysis. *Kidney Int* 89:1355–1362
 100. Wong CS, Gipson DS, Gillen DL, Emerson S, Koepsell T, Sherrard DJ, Watkins SL, Stehman-Breen C (2000) Anthropometric measures and risk of death in children with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 36:811–819
 101. Ku E, Glidden DV, Hsu CY, Portale AA, Grimes B, Johansen KL (2016) Association of body mass index with patient-centered outcomes in children with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 27:551–558
 102. Roberts MJ, Mitsnefes MM, McCulloch CE, Greenbaum LA, Grimes BA, Ku E (2019) Association between BMI changes and mortality risk in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 34:1557–1563
 103. Warady BA, Ho M (2003) Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr Nephrol* 18:1055–1062
 104. Borzych-Duzalka D, Bilginer Y, Ha IS, Bak M, Rees L, Cano F, Munarriz RL, Chua A, Pesle S, Emre S, Przykowska A, Quiroz L, Ruscasso JD, White C, Pape L, Ramela V, Printza N, Vogel A, Kuzmanovska D, Simkova E, Muller-Wiefel DE, Sander A, Warady BA, Schaefer F, International Pediatric Peritoneal Dialysis Network Registry (2013) Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 24:665–676
 105. Rheault MN, Molony JT, Nevins T, Herzog CA, Chavers BM (2017) Hemoglobin of 12 g/dl and above is not associated with increased cardiovascular morbidity in children on hemodialysis. *Kidney Int* 91:177–182
 106. Wong CS, Hingorani S, Gillen DL, Sherrard DJ, Watkins SL, Brandt JR, Ball A, Stehman-Breen CO (2002) Hypoalbuminemia and risk of death in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 61:630–637
 107. Amaral S, Hwang W, Fivush B, Neu A, Frankenfield D, Furth S (2008) Serum albumin level and risk for mortality and hospitalization in adolescents on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:759–767
 108. Tsai HL, Yang LY, Chin TW, Wang HH, Liu CS, Wei CF, Chang JW (2010) Outcome and risk factors for mortality in pediatric peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 30:233–239
 109. Winnicki E, Johansen KL, Cabana MD, Warady BA, McCulloch CE, Grimes B, Ku E (2019) Higher eGFR at dialysis initiation is not associated with a survival benefit in children. *J Am Soc Nephrol* 30:1505–1513
 110. Wang CS, Gander J, Patzer RE, Greenbaum LA (2018) Mortality and allograft loss trends among US pediatric kidney transplant recipients with and without focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 71:392–398
 111. Francis A, Johnson DW, Melk A, Foster BJ, Blazek K, Craig JC, Wong G (2020) Survival after kidney transplantation during childhood and adolescence. *Clin J Am Soc Nephrol* 15:392–400
 112. Laskin BL, Mitsnefes MM, Dahhou M, Zhang X, Foster BJ (2015) The mortality risk with graft function has decreased among children receiving a first kidney transplant in the United States. *Kidney Int* 87:575–583
 113. Okuda Y, Streja E, Rhee CM, Tantisattamo E, Reddy U, Laster M, Tang Y, Rajpoot D, Molnar MZ, Ichii H, Obi Y, Kalantar-Zadeh K (2020) Association of age with risk of first and subsequent allograft failure and mortality among young kidney transplant recipients in the USA - a retrospective cohort study. *Transpl Int*. <https://doi.org/10.1111/tri.13717>
 114. Rizvi SA, Sultan S, Zafar MN, Naqvi SA, Lanewala AA, Hashmi S, Aziz T, Hassan AS, Ali B, Mohsin R, Mubarak M, Farasat S, Akhtar SF, Hashmi A, Hussain M, Hussain Z (2013) Pediatric kidney transplantation in the developing world: challenges and solutions. *Am J Transplant* 13:2441–2449

115. Amaral S, Sayed BA, Kutner N, Patzer RE (2016) Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 90: 1100–1108
116. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Rehfeld R, Zawaideh M, Roe DJ, Gruessner R (2009) Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients. *Am J Transplant* 9:2497–2504
117. Chesnaye NC, van Stralen KJ, Bonthuis M, Groothoff JW, Harambat J, Schaefer F, Canpolat N, Garnier A, Heaf J, de Jong H, Schwartz Sorensen S, Tonshoff B, Jager KJ (2017) The association of donor and recipient age with graft survival in paediatric renal transplant recipients in a European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 32:1949–1956
118. Kabore R, Couchoud C, Macher MA, Salomon R, Ranchin B, Lahoche A, Roussey-Kesler G, Garaix F, Decramer S, Pietrement C, Lassalle M, Baudouin V, Cochat P, Niaudet P, Joly P, Leffondre K, Harambat J (2017) Age-dependent risk of graft failure in young kidney transplant recipients. *Transplantation* 101:1327–1335
119. Trnka P, McTaggart SJ, Francis A (2018) The impact of donor/recipient age difference and HLA mismatch on graft outcome in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant* 22:e13265
120. Ritchie AG, Clayton PA, McDonald SP, Kennedy SE (2018) Age-specific risk of renal graft loss from late acute rejection or non-compliance in the adolescent and young adult period. *Nephrology (Carlton)* 23:585–591
121. Smith JM, Martz K, Blydt-Hansen TD (2013) Pediatric kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks, 1987–2010: a report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative studies. *Pediatr Transplant* 17:149–157
122. Patzer RE, Mohan S, Kutner N, McClellan WM, Amaral S (2015) Racial and ethnic disparities in pediatric renal allograft survival in the United States. *Kidney Int* 87:584–592
123. Van Stralen KJ, Verrina E, Belingheri M, Dudley J, Dusek J, Grenda R, Macher MA, Puretic Z, Rubic J, Rudaitis S, Rudin C, Schaefer F, Jager KJ, ESPN/ERA-EDTA Registry (2013) Impact of graft loss among kidney diseases with a high risk of post-transplant recurrence in the paediatric population. *Nephrol Dial Transplant* 28:1031–1038
124. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Hanley JA (2013) Relative importance of HLA mismatch and donor age to graft survival in young kidney transplant recipients. *Transplantation* 96:469–475
125. Lim WH, McDonald SP, Kennedy SE, Larkins N, Wong G (2017) Association between slow and delayed graft function with graft outcomes in pediatric and adolescent deceased donor kidney transplant recipients. *Transplantation* 101:1906–1912
126. Winnicki E, Dharmar M, Tancredi DJ, Nguyen S, Butani L (2018) Effect of BMI on allograft function and survival in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 33:1429–1435
127. Hanevold CD, Ho PL, Talley L, Mitsnefes MM (2005) Obesity and renal transplant outcome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics* 115: 352–356
128. Ladhani M, Lade S, Alexander SI, Baur LA, Clayton PA, McDonald S, Craig JC, Wong G (2017) Obesity in pediatric kidney transplant recipients and the risks of acute rejection, graft loss and death. *Pediatr Nephrol* 32:1443–1450
129. Kaur K, Jun D, Grodstein E, Singer P, Castellanos L, Teperman L, Molmenti E, Fahmy A, Frank R, Infante L, Sethna CB (2018) Outcomes of underweight, overweight, and obese pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 33:2353–2362
130. Bonthuis M, Busutti M, van Stralen KJ, Jager KJ, Baiko S, Bakkaloglu S, Battelino N, Gaydarova M, Gianoglio B, Parvex P, Gomes C, Heaf JG, Podracka L, Kuzmanovska D, Molchanova MS, Pankratenko TE, Papachristou F, Reusz G, Sanahuja MJ, Shroff R, Groothoff JW, Schaefer F, Verrina E (2015) Mineral metabolism in European children living with a renal transplant: a European society for paediatric nephrology/european renal association-European dialysis and transplant association registry study. *Clin J Am Soc Nephrol* 10:767–775

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

小児慢性腎臓病（chronic kidney disease : CKD）患者の QOL（quality of life）評価のための横断研究

QOL of pediatric CKD patients in Japan: a cross-sectional study

【背景と目的】

近年、透析や腎移植などの腎代替療法の進歩により小児 CKD 患者の生命予後は大きく改善した。一方でその QOL は健常児と比較して全般的に低いとする報告は多く、さらに、この QOL の低下は RRT 導入後だけではなくステージ 2、3 などの早期からみられることも指摘されている。小児期 CKD 児の QOL は成人期 CKD の QOL に影響する重要なアウトカムであるが、日本人小児の QOL の評価は移植患者に限られており、また方法論にも課題があるものが多い。加えて、医療経済評価に用いる選考に基づく尺度（（preference-based measure : PBM）による QOL 値による測定は行われたことがない。本研究の目的は、以下である。

1. 本邦の小児 CKD 患者における QOL をプロファイル型尺度である PedsQL を用いて評価し、総合および領域ごとの QOL スコアと影響する要因を明らかにすること
2. 本邦の小児 CKD 患者における QOL 値を PBM である EQ-5D-Y を用いて算出すること

【研究方法】

本研究のデザインは、小児 CKD 患者の QOL をプロファイル型尺度および PBM により評価するアンケート調査である。

【研究対象者】

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない対象者。

・適格基準

各研究協力機関における研究責任者の担当する小児 CKD 患者のうち、研究期間中に外来に定期受診したもの。小児 CKD ステージ 3 以上（RRT 導入後を含む）であること。調査票記入時 2 歳以上 18 歳以下であること。RRT 導入後の場合は、導入後 3 か月以上かつ 3 か月以内に方法を変更されていないこと。患者、保護者とも日本語を母語とすること。協力研究機関での定期的な診療（約 3 か月に 1 回以上）を受けていること。

・除外基準

腎疾患以外の理由で 1 か月以内に入院歴のあるもの。1 か月以内に腎疾患に無関係な重要なライフイベント（家族の死など）を経験したもの。外来受診時に本人の受診がないもの。

【調査項目】

本研究では、データは自記式質問票とカルテの転記によって収集される。収集される項目は以下の表の通りとする。

			記載者		
調査項目		収集方法	担当医	患者	保護者
臨床情報		カルテ転記	✓		
患者 QOL	プロフィール型（自己回答）	PedsQL		✓	
	PBM（自己回答）	EQ-5D-Y		✓	
	プロフィール型（保護者回答）	PedsQL			✓
	PBM（代理回答）	EQ-5D-Y			✓

【データ収集方法】

本研究では、研究機関において同意が得られた研究対象者が受診のために来院した際に下記の通りデータ収集を行う。具体的には下記の手順で実施する。

研究協力機関の研究責任者は、対象期間内の自身の外来開始前に、受診予定の本研究の適格基準を満たす対象者のリストを作成する。対象者が受診した際、外来で本人と保護者（16 歳以上で本人のみ来院した場合には本人のみ）に口頭及び文書にて研究の主旨を説明する。研究対象者もしくは保護者の自由意志で研究参加への同意を取得後、同意書への署名を依頼・配布・回収し、本研究に登録する。研究参加の同意を得られなかった場合にはその理由を聴取する。参加不参加に関わらず、研究対象者はその氏名と研究の組み入れ有無、不参加の場合にはその理由を記載し、対象者一覧の表を作成する。

【解析方法】

(1) 小児 CKD 患者および保護者の QOL について

PedsQL の総合得点、領域別得点、および EQ-5D-Y で算出された QOL 値について、中央値（IQR）、平均値（SD）を記述する。各ステージの QOL と日本人小児集団の値の比較を行う。

(2) QOL スコアに影響する要因について

先行研究より QOL 値に影響を与える要因として性別、回答時年齢、身長、CKD ステージ、CKD の期間、貧血の有無、内服薬の数を候補として挙げる。このうち、PedsQL による QOL の総合得点に関連しているものを探索するため、QOL 総合得点を結果変数、上記の要因それぞれを説明変数とした単変量分析を行い、相関の強い要因をすべて選択する。ここで選ばれた変数を重回帰モデルで解析し、どの要因が QOL 総合得点に関連しているかを探索的に評価する。

小児期発症の慢性疾患をもつ患者さんの 成人移行医療を考える会

《日時》 **1 2** 月 **4** 日（金）

1 7 : 3 0 ~ 1 8 : 4 5

《場所》 北里大学 臨床教育研究棟
IPEホール

《対象》 **全職員**

《プログラム》

- ・ 病院長あいさつ
- ・ 北里大学病院小児移行医療の現状
- ・ 東京都立小児総合医療センターでの試みと成果
- ・ 新しい北里大学移行プログラム
- ・ 内科からみた北里大学病院の移行医療



主催：北里大学病院周産母子成育医療センター

共催：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難治性疾患政策研究事業）



小児腎臓病セミナー2020 in AKITA

腎臓病を持つ子どもの未来のために

日時：令和2年12月5日（土）15:30-17:30

開催方法：Zoom 使用（ミーティング形式）

申し込み：<https://forms.gle/NRp4vNMU4XJ6hrx36>



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

開会の挨拶

土田聡子

秋田赤十字病院 小児科

小児腎領域の希少・難治性疾患とCKDコホート

石倉健司

北里大学医学部 小児科学

小児IgA腎症診療ガイドライン2020

中西浩一

琉球大学大学院医学研究科 育成医学講座

<休憩>

小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020

長岡由修

札幌医科大学医学部 小児科学講座

地域の小児腎臓難病診療の実際 秋田県

山本翔子

秋田厚生医療センター 小児科

高知県

石原正行

高知大学医学部 小児思春期医学講座

講評

松田二三子

AMED ゲノム・データ基盤事業部
医療技術研究開発課

閉会の挨拶

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：秋田赤十字病院小児科 土田聡子(satokots@doc.med.akita-u.ac.jp)

〒010-1495 秋田市上北手猿田字苗代沢222-1

電話 018-829-5000 FAX 018-829-5255

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 高知

腎臓病を持つ子どもの未来のために

資料19
高知小児腎
臓病セミ
ナー案内

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：4月30日（金）までに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

石原正行

高知大学医学部 小児思春期医学講座

石倉健司

北里大学医学部 小児科学

長尾佳樹

高知大学医学部 小児思春期医学講座

山本雅紀

聖隷浜松病院 小児科

後藤芳充

名古屋第二赤十字病院 小児腎臓科

石原正行

高知大学医学部 小児思春期医学講座

奥田雄介

北里大学医学部 小児科学

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

中西浩一

琉球大学大学院医学研究科 育成医学講座

開会のご挨拶

研究会のあらまし

地域における学校検尿、3歳児検尿の実際

・高知県（高知市）

・静岡県（浜松市）

「学校検尿のすべて」「学校検尿マニュアル」改訂について

～休憩～

症例呈示： ・Gitelman症候群

・Bartter症候群

BS/GSのスペクトラム

閉会のご挨拶

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

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

渡邊一寿

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

—休憩—

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」

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 小児腎臓病の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展
研究代表者 石倉健司

English

CONTACT

代表あいさつ サイトについて 難治性疾患政策研究事業とは 小児の慢性腎臓病とは 疾患一覧 遺伝カウンセリング 成人移行医療

腎臓の病気を持つ子どもの未来のために

🔍 サイト内検索

キーワードを入力ください 検索



難治性疾患政策研究事業とは

難治の患者に対する医療等に関する法策（医療法）に規定されている難病を対象としています。具体的には、「発病の機序が明らかでない」、「治療方法が確立していない」、「希少な疾病」、「長期の療養を必要とする」の4要素を満たす難病及び小児慢性特定疾病等に対して、全ての患者が受ける医療水準の向上、また、QOL向上に貢献することを目的としています。難病・小児慢性疾患対策を推進するため、本事業は、御遠医学会やナショナルセンター等と連携し、担当医病に係る研究開発推進に貢献する...

[詳細はこちら](#)



小児の慢性腎臓病とは

慢性腎臓病（CKD）とは、2000年代に入り確立した新しい病気の概念で、原因にかかわらず、血尿の異常（とくに蛋白尿）や腎臓の機能の低下、あるいは超音波などの検査でわかる腎臓の形の異常がある状態のことを指します。将来透析、腎移植が必要な末期腎不全に進行する危険性が非常に高く、また心臓や血管、骨など全身の臓器に影響を及ぼすことも分かっています。世界的に膨大な数の患者さんが罹患しています。大きな問題になっています。小児の慢性腎臓病は成人と少し状況が...

[詳細はこちら](#)

Study Group on the development of clinical practice and research systems for rare and refractory renal diseases in pediatric nephrology

Japanese

CONTACT

Message from the Principal investigator Exemption Research Projects on Measures against Intractable Diseases Pediatric Chronic Kidney Disease List of diseases Genetic counseling Transitioning to adult care

The future of children with the disease of the kidney

🔍 Search the current site

Please enter the keyword search



Research Projects on Measures against Intractable Diseases

In order to promote measures against intractable diseases and childhood chronic diseases, the research team of this project has established a research system covering all intractable diseases and others. The intractable disease medical support network centered on the intractable disease medical treatment cooperation base hospital has been put into operation as a medical care provision system for intractable diseases. This project is expected to contribute as a commander for...

[More](#)



Pediatric Chronic Kidney Disease

Chronic kidney disease (CKD) is a new disease concept established in the 2000s. Irrespective of the cause of the disease, it refers to a condition in which there is an abnormality in the urinalysis, a decrease in the function of the kidney, or an abnormality in the shape of the kidney which is known by the examination such as ultrasound. It is known that the risk of progression to end-stage renal failure requiring dialysis and kidney transplantation in the future is extremely...

[More](#)

先天性腎尿路異常 (CAKUT)

TOP > 疾患一覧 > 先天性腎臓病

CAKUTとは

CAKUTで
みられる症状

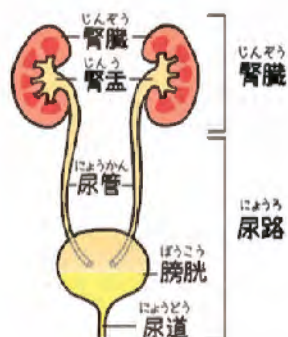
CAKUTに対する
治療

CAKUTの日常生活上に
与える影響

治療費の助成制度
について

用語解説

English



はじめに

先天性腎尿路異常（Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract; CAKUT:「カクート」と呼びます）は、「腎臓」と「腎盂・尿管・膀胱・尿道」といった「おしっこの通り道」である「尿路」に起こる病気です。多くの場合、お母さんのおなかの中でヒトの各臓器が作られていく過程で、「腎臓」や「尿路」の形や働きが適切に作られなかったことが原因です。

©2021 小児腎臓域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展 研究班
(代表者 石宮健司) 一編 (C35)

あなた（お子さん）はこの中のどの病気でしょうか

CAKUTはさまざまな病気が含まれます。ここではその一例を紹介します。



低形成腎

腎臓の大きさが普通よりも小さく、働きが悪い。

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract

TOP > List of diseases > Congenital anomalies of the kidney and urinary tract

What is CAKUT?

Conditions of CAKUT

Commonly
reported
CAKUT symptoms

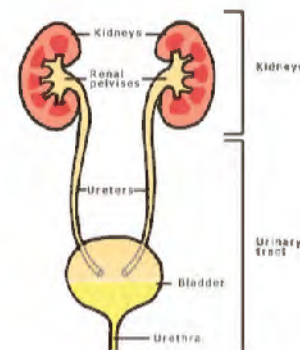
Treatment of
CAKUT

Q&A

Medical expenses
support program

Q-essays

Japanese



Introduction

Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) are a cause of disease in the "kidney" and "urinary tract," which is the path urine travels through (e.g., renal pelvis, ureter, bladder, and urethra). In many cases the cause of disease is that the shape and function of the kidney or the urinary tract were not properly formed during the development process of each human organ in the mother's womb.

©2021 (Childhood-onset) rare and intractable kidney diseases in Japan
(代表者 石宮健司) 一編 (C35)

What type of disease does your child have?

CAKUT includes various diseases. Here are some examples

低形成・異形成腎 ー 代償性肥大



©2003 Childhood-onset, renal and intractable kidney diseases in Japan (HKS-manchuu(ran)-gaku-033)

異形成腎

腎臓の構造が悪くうまく働かない。
片側のみ「低形成・異形成腎」の場合は、反対側の腎臓が大きくなっていることが多い（代償性肥大）。

多のう胞性異形成腎

腎臓の一部または全部が水風船のような水のたまり（のう胞）ができていて、働かない。

腎瘢痕

腎臓が細菌感染などで障害をうけて壊れとを癒して治った部分。



すいぜんしやう
水腎症

じんう によかん
腎盂尿管
移行部通過障害

©2003 Childhood-onset, renal and intractable kidney diseases in Japan (HKS-manchuu(ran)-gaku-033)

先天性水腎症

腎盂が尿管につながる部分が狭くなっていて、おしっこの流れが悪くなり、尿管がふくらんでいる。

巨大尿管

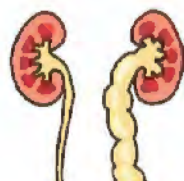
尿管が膀胱につながる部分が狭くなっていて、おしっこの流れが悪くなり、尿管が太くなっている。



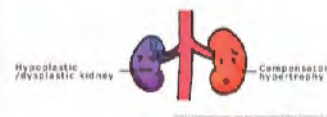
きやうたいやうかん
巨大尿管

じんうかんぼうこういこうは
尿管膀胱移行部
通過障害

©2003 Childhood-onset, renal and intractable kidney diseases in Japan (HKS-manchuu(ran)-gaku-033)



尿管膀胱移行部



©2003 Childhood-onset, renal and intractable kidney diseases in Japan (HKS-manchuu(ran)-gaku-033)

Hypoplastic kidney

One kidney is smaller than usual and has poor function.

Dysplastic kidney

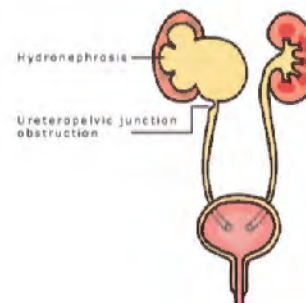
Structures of the kidney do not function well.
If only one kidney is hypoplastic/dysplastic, the kidney on the other side tends to enlarge (compensatory hypertrophy).

Multicystic dysplastic kidney

Water balloon-like pool of fluid (cysts) is formed in part of or the entire kidney and the kidney has no function.

Renal scarring

Part of the kidney that had been damaged by bacterial infections, etc. has recovered with scarring.



Hydronephrosis

Ureteropelvic junction
obstruction

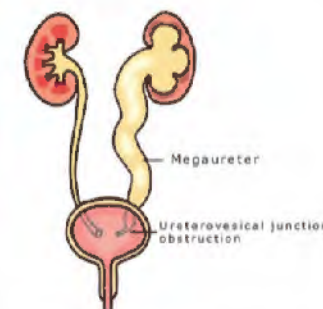
©2003 Childhood-onset, renal and intractable kidney diseases in Japan (HKS-manchuu(ran)-gaku-033)

Congenital hydronephrosis

The part where the renal pelvis is connected to the ureter is narrowed, resulting in poor urine flow and a swollen renal pelvis.

Megaureter

The part where the ureter is connected to the bladder is narrowed, resulting in poor urine flow and an enlarged ureter.



Megaureter

Ureterovesical junction
obstruction

©2003 Childhood-onset, renal and intractable kidney diseases in Japan (HKS-manchuu(ran)-gaku-033)

Lowe 症候群 質問票

2021/3/4 版

① 周産期歴に関して、以下の項目を分かる範囲内で記載してください。

- ・在胎週数 _____ 週
- ・出生体重 _____ g
- ・分娩方法 ☐経膣自然分娩 ☐鉗子/吸引分娩 ☐帝王切開

② 発達に関して、いつごろからできるようになったか記載してください。

- ・頸定 _____ 歳 _____ か月
- ・座位 _____ 歳 _____ か月
- ・独歩 _____ 歳 _____ か月
- ・一語文 _____ 歳 _____ か月
- ・二語文 _____ 歳 _____ か月

③ ADL の程度

Barthel index (別添) : _____ 点

<参考>

- ・ 100 点 : 動作全般が自立している
- ・ 85 点以下 : 介助を要するが程度は少ない
- ・ 60 点以下 : 姿勢を変える動き (起居動作) にて介助を要する
- ・ 40 点以下 : ほとんどの項目にて大きな介助を要する
- ・ 20 点以下 : 全介助を要する

④ 行動異常

- ・自傷行為 ☐有 ☐無 (有の場合、最も顕著であった時期 : _____ 歳 ~ _____ 歳)
- ・攻撃的行為^{注1} ☐有 ☐無 (有の場合、最も顕著であった時期 : _____ 歳 ~ _____ 歳)
- ・常同行動^{注2} ☐有 ☐無 (有の場合、最も顕著であった時期 : _____ 歳 ~ _____ 歳)
- ・行動異常に対して投薬 ☐有 ☐無

→有の場合、内容を記載し、効果について最もあてはまるものを選んでください。

- 内容(1) _____ : (☐効果あり ☐やや効果あり ☐あまり効果なし ☐効果なし)
- (2) _____ : (☐効果あり ☐やや効果あり ☐あまり効果なし ☐効果なし)
- (3) _____ : (☐効果あり ☐やや効果あり ☐あまり効果なし ☐効果なし)
- (4) _____ : (☐効果あり ☐やや効果あり ☐あまり効果なし ☐効果なし)
- (5) _____ : (☐効果あり ☐やや効果あり ☐あまり効果なし ☐効果なし)

注1：攻撃的行為の例：他者に対して攻撃的、ちょっとしたことで泣き叫ぶ・かんしゃくを起こす、不適切な場面で叫ぶ、物を壊す・地団駄を踏む

注2：常同行動の例：無意味に続く体の動き、異常で反復的な動作

⑤ けいれん、てんかん

・熱性けいれん ☐有 ☐無

・てんかん ☐有 ☐無

→有りの場合、投薬 ☐有 ☐無

→投薬有りの場合、内容を記載し、効果について最もあてはまるものを選んでください。

内容(1)_____:(☐効果あり ☐やや効果あり ☐あまり効果なし ☐効果なし)

(2)_____:(☐効果あり ☐やや効果あり ☐あまり効果なし ☐効果なし)

(3)_____:(☐効果あり ☐やや効果あり ☐あまり効果なし ☐効果なし)

(4)_____:(☐効果あり ☐やや効果あり ☐あまり効果なし ☐効果なし)

(5)_____:(☐効果あり ☐やや効果あり ☐あまり効果なし ☐効果なし)

⑥ 視力（矯正視力）

右 ☐0.3 未満 ☐0.3 以上 左 ☐0.3 未満 ☐0.3 以上

⑦ 食事・栄養

☐0. 症候なし

☐1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障はない。

☐2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

☐3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

☐4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養・中心静脈栄養など）を必要とする。

☐5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

⑧ 呼吸

☐0. 症候なし

☐1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障はない。

☐2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。

☐3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。

☐4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。

☐5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

⑨ 直近の身長、クレアチニン

_____年_____月 身長_____cm 血清 Cr_____ mg/dL

⑩ 社会活動

・居住

☐親と同居 ☐独居 ☐グループホーム ☐その他 (_____)

・学校の場合

☐支援学校 ☐支援学級 ☐普通学級

・就労の場合

☐一般職

☐フルタイム ☐パートタイム

障がい者枠の利用 ☐あり ☐なし

☐障がい者就労継続支援（いわゆる作業所）→☐A 型 ☐B 型 ☐不明

ご協力ありがとうございました。

アルポート症候群 レジストリ研究

資料 2 3 アルポート症候群_レジストリウェブサイト



	ご挨拶
	アルポート症候群について
	この研究について
	情報公開資料 
	共同研究機関 
	参加申し込み (医療機関向け)
	EDCの使用ガイド (参加中の医療機関向け)
	お問い合わせ

ご挨拶

このたび、日本小児腎臓病学会では、アルポート症候群の患者さんを対象とした登録研究（以下、レジストリ研究と記載します）を実施することとなりました。

これまでの国内外のさまざまな研究から、アルポート症候群の患者さんでは、しばしば腎症、難聴、眼合併症が発生することがわかっています。しかしながら、これまでに、遺伝子検査や腎生検結果に基づいて確定診断された患者さんを対象にした全国規模の調査は実施されておらず、患者さんの自然経過や、治療実態およびその効果などについてまだ明らかになっていない点がたくさんあります。

そこで、本「アルポート症候群レジストリ研究」では、可能な限り多くのアルポート症候群の患者さんの情報を収集・分析し、その情報を患者さんや医師、医療関係者に発信することで、アルポート症候群の患者さんの適切な管理や、新しい治療法・医薬品の開発につなげたいと考えております。

この研究では、神戸大学および医療イノベーション推進センターに研究のための事務局を設置し、本研究の実施にご賛同いただいた日本全国の医療機関でアルポート症候群と確定診断された患者さんを主治医が登録し、さらにカルテ等に記載されている情報から必要なデータを収集し、使用させていただきます。

この研究について詳しいことをお聞きになりたい方や、情報を利用されることに同意をいただけない方（またはその代理の方）は、主治医の先生にご相談いただくか、問い合わせ先をご照会いただきご連絡ください。

ご協力の程、何卒よろしくお願い申し上げます。

神戸大学医学部附属病院 小児科 野津 寛大（研究責任者）



OPEN

Examination of the predicted prevalence of Gitelman syndrome by ethnicity based on genome databases

Atsushi Kondo^{1✉}, China Nagano¹, Shinya Ishiko¹, Takashi Omori², Yuya Aoto¹, Rini Rossanti¹, Nana Sakakibara¹, Tomoko Horinouchi¹, Tomohiko Yamamura¹, Sadayuki Nagai¹, Eri Okada¹, Yuko Shima³, Koichi Nakanishi⁴, Takeshi Ninchoji¹, Hiroshi Kaito¹, Hiroki Takeda¹, Hiroaki Nagase¹, Naoya Morisada¹, Kazumoto Iijima¹ & Kandai Nozu¹

Gitelman syndrome is an autosomal recessive inherited salt-losing tubulopathy. It has a prevalence of around 1 in 40,000 people, and heterozygous carriers are estimated at approximately 1%, although the exact prevalence is unknown. We estimated the predicted prevalence of Gitelman syndrome based on multiple genome databases, HGVD and jMorp for the Japanese population and gnomAD for other ethnicities, and included all 274 pathogenic missense or nonsense variants registered in HGMD Professional. The frequencies of all these alleles were summed to calculate the total variant allele frequency in *SLC12A3*. The carrier frequency and the disease prevalence were assumed to be twice and the square of the total allele frequency, respectively, according to the Hardy–Weinberg principle. In the Japanese population, the total carrier frequencies were 0.0948 (9.5%) and 0.0868 (8.7%) and the calculated prevalence was 0.00225 (2.3 in 1000 people) and 0.00188 (1.9 in 1000 people) in HGVD and jMorp, respectively. Other ethnicities showed a prevalence varying from 0.000012 to 0.00083. These findings indicate that the prevalence of Gitelman syndrome in the Japanese population is higher than expected and that some other ethnicities also have a higher prevalence than has previously been considered.

Gitelman syndrome (GS) is an autosomal recessive inherited salt-losing tubulopathy characterized by metabolic alkalosis, hypokalemia, hypomagnesemia, and hypocalciuria. Patients with GS have clinical manifestations including salt cravings, muscle weakness, cramps, fatigue, dizziness, nocturia, and thirst^{1,2}. The gene responsible for GS is *SLC12A3* on chromosome 16q13, which encodes the thiazide-sensitive sodium-chloride cotransporter (NCCT) located on the distal convoluted tubule of the kidney³. More than 250 pathogenic variants in the *SLC12A3* gene have been reported to date and biallelic inactivating variants of *SLC12A3* cause GS^{2,4,5}.

The prevalence of GS is said to be around 1 in 40,000 people, although it is potentially more common among Asians⁶. This suggests that at least 1% of the population is a heterozygous carrier⁷. However, the exact prevalence of GS is unknown because most cases are thought to be asymptomatic or have nonspecific clinical findings¹. Therefore, most GS patients have not been diagnosed, because of the absence of a blood examination to check their serum potassium levels. A recent study also reported that patients with GS are more likely to develop type 2 diabetes mellitus⁸. We have previously reported that GS patients tend to have extrarenal symptoms such as short stature, thyroid dysfunction, and epilepsy⁴. QT prolongation is also a significant fatal complication of GS⁹. In addition, heterozygous carriers are expected to be quite common because heterozygosity confers the health benefit of a reduced likelihood of developing hypertension⁷. Taken together, this could suggest that there are far more patients and carriers than expected. However, to date, the actual prevalence of GS has not been examined.

In this study, we performed an examination of the disease prevalence of GS and the number of carriers of GS-causing variants by ethnicity based on information in online genome databases. We have been conducting

¹Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo, Kobe, Hyogo 650-0017, Japan. ²Clinical and Translational Research Center, Kobe University Hospital, Kobe, Japan. ³Department of Pediatrics, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan. ⁴Department of Child Health and Welfare (Pediatrics), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Nishihara, Okinawa, Japan. ✉email: akondo@med.kobe-u.ac.jp

Race	Japanese		European non-Finnish	European Finnish	Ashkenazi Jewish	South Asian	East Asian	African	Latino	Other
Data bank	HGVD	jMorp	genomAD							
Carrier	0.0948	0.0868	0.0234	0.00865	0.0280	0.00699	0.0575	0.0101	0.0120	0.0249
Patient	0.00225	0.00188	0.000137	0.0000187	0.000196	0.0000122	0.000828	0.0000255	0.0000363	0.000155

Table 1. Frequencies of carriers of *SLC12A3* variants and the prevalence of GS in each ethnicity and database.

Race	Japanese	
Data bank	HGVD	jMorp
The adjusted total allele frequency	0.0422	0.0406
The adjusted carrier frequency	0.0844	0.0812
The adjusted prevalence	0.00178	0.00165

Table 2. Adjusted total allele frequencies of *SLC12A3* variants according to ACMG/AMP 2015 guidelines and adjusted carrier frequency and prevalence of GS in a Japanese population.

gene tests for GS in Japan and realized that most cases are asymptomatic and diagnosed by chance during blood tests. However, after diagnosis and receipt of precise information about the clinical symptoms, including salt craving, nocturia, or general fatigue, the patients realize that they have been suffering from symptoms since childhood. We also realized that there are few de novo variants in *SLC12A3* and almost all variants are inherited from the parents^{4,5}. Therefore, most of the pathogenic variants that have been reported have been registered in single-nucleotide polymorphism (SNP) databases.

In this study, we included all of the missense or nonsense single-nucleotide variants of the *SLC12A3* gene that have been registered in the Human Gene Mutation Database (HGMD Professional, <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/start.php>) as pathogenic variants, and searched for allele frequencies using the two public SNP databases for Japanese populations, the Human Genetic Variation Database (HGVD, <http://www.hgvd.genome.med.kyoto-u.ac.jp/>) and the Japanese Multi Omics Reference Panel (jMorp, <https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp/202001/>), as well as the Genome Aggregation Database (gnomAD, <https://gnomad.broadinstitute.org/>) for other ethnicities. We used the data obtained to calculate and compare the number of patients and carriers of GS in each ethnicity.

In addition, for nine variants with especially high allele frequencies in the Japanese population, which were expected to have a particularly strong impact on the results, we performed several in silico analyses, including Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT, <https://sift.bii.a-star.edu.sg/>), MutationTaster2 (<http://www.mutationtaster.org/>), Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen-2, <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), and Combined Annotation Dependent Depletion (CADD, <https://cadd.gs.washington.edu/snv>), and segregation analyses using the information from our cohort to determine their pathogenicity. Following those, we confirmed the pathogenicity of most of these variants according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Association for Molecular Pathology (AMP) guidelines (Table 2, Supplementary Tables S2–S10)¹⁰.

Moreover, a retrospective data analysis study was performed that enrolled outpatients between the ages of 16 and 30 years who had undergone blood tests that included the serum potassium level at least once in the last 10 years at our hospital. We found that many of these patients presented with hypokalemia (defined as less than 3.1 mEq/L) and were suspected to have GS, excluding patients with underlying diseases or on medication that affects the serum potassium level.

Results

There were 16 and 20 single-nucleotide variants out of the 274 missense or nonsense variants registered in HGVD and jMorp, respectively, among the Japanese population, and 140 in the other ethnicities (Supplementary Table S1).

In the Japanese population, the total allele frequencies of the *SLC12A3* gene variants were 0.0474 in HGVD and 0.0434 in jMorp. Thus, the carrier frequencies were 0.0948 (9.5%) and 0.0868 (8.7%), and the calculated prevalence was 0.00225 (2.3/1000 people) and 0.00188 (1.9/1000 people), respectively. The total allele frequencies of the *SLC12A3* gene variants in the other ethnicities were 0.0117 in non-Finnish Europeans, 0.00433 in Finnish Europeans, 0.0140 in Ashkenazim, 0.00350 in South Asians, 0.0288 in East Asians, 0.00505 in Africans, 0.00602 in Latinos, and 0.0125 in others (Supplementary Table S1). Then, the carrier frequencies for each ethnicity were 0.0234 (2.3%) in non-Finnish Europeans, 0.00865 (0.87%) in Finnish Europeans, 0.0280 (2.8%) in Ashkenazim, 0.00699 (0.70%) in South Asians, 0.0575 (5.8%) in East Asians, 0.0101 (1.0%) in Africans, 0.0120 (1.2%) in Latinos, and 0.0249 (2.5%) in others. The calculated prevalence was 0.000137 (0.14/1000 people) in non-Finnish Europeans, 0.0000187 (0.019/1000 people) in Finnish Europeans, 0.000196 (0.2/1000 people) in Ashkenazim, 0.0000122 (0.012/1000 people) in South Asians, 0.000828 (0.83/1000 people) in East Asians,

No	Age	Sex	Aim of blood test	Symptom	Underlying disease or status	Medication	Blood test											
							Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Mg (mg/dL)	UN (mg/dL)	Cr (mg/dL)	UA (mg/dL)	Alb (g/dL)	VBG			
															pH	pCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ - (mEq/L)	BE (mEq/L)
1	29	F	Screening	Extremity weakness	Pregnancy (GA 28 weeks)	–	139	1.8	96	ND	4.8	0.52	8.1	2.9	ND	ND	ND	ND
2	25	F	Screening	–	Pregnancy (GA 8 weeks), Hashimoto's disease	–	138	2.7	100	ND	7.6	0.51	4.4	4.2	ND	ND	ND	ND
3	22	M	Follow-up	–	Gitelman syndrome	KCl	138	2.8	101	2	12.4	0.82	7.6	4.9	7.405	44.4	27.4	2.4
4	25	F	Follow-up	–	Gitelman syndrome, pregnancy (GA 19 weeks)	KCl, MgO	135	2.8	100	1.7	6.5	0.4	4.2	3.8	ND	ND	ND	ND
5	30	F	Screening	–	Pregnancy (GA 36 weeks), iron-deficiency anaemia	Sodium ferrous citrate	137	2.8	97	ND	7	0.63	6.3	2.5	ND	ND	ND	ND
6	21	M	Screening	–	Sturge-weber syndrome, Glaucoma	Unknown	134	2.9	102	ND	5	0.28	1.7	4.1	ND	ND	ND	ND
7	26	F	Investigation of Hypokalemia	Headache	Suspected of Gitelman syndrome	KCl, potassium aspartate	138	3	99	1.7	11	0.44	4.7	4.9	7.41	50.4	31.3	5.8
8	16	F	Investigation of proteinuria	–	Oral allergy syndrome	–	140	3.1	101	ND	14.4	0.64	6	4.4	7.364	55	31	4.4
9	18	F	Screening	Joint pain	Dissociative osteochondritis	–	140	3.1	102	ND	12	0.46	4	4.7	ND	ND	ND	ND
10	26	M	Investigation of Hypokalemia	–	Gout	Febuxostat	141	3.1	98	1.9	15.1	0.9	9.2	4.6	7.389	55.1	32.4	6
11	27	F	Investigation of rash	Rash, general fatigue	Urticaria	–	133	3.1	100	ND	9.6	0.82	ND	3	ND	ND	ND	ND
12	29	F	Investigation of abdominal pain	Abdominal pain	Abdominal pain	–	136	3.1	103	1.8	6	0.55	ND	4	ND	ND	ND	ND
13	30	M	Investigation of pharyngitis	Sore throat	Pharyngitis	Ampicillin	140	3.1	105	ND	6.7	0.67	ND	3.5	ND	ND	ND	ND

Table 3. Characteristics and blood test results of patients who showed hypokalemia with no apparent cause other than GS. GA gestational age, ND no data, UN urea nitrogen, Cr creatinine, UA uric acid, Alb albumin, VBG venous blood gas, BE base excess.

0.0000255 (0.026/1000 people) in Africans, 0.0000363 (0.036/1000 people) in Latinos, and 0.000155 (0.16/1000 people) in others (Table 1).

The estimated prevalence of GS per 1000 people in the Japanese population is 2.3 in HGVD and 1.9 in jMorp. The estimated prevalences calculated from the two databases with different regional backgrounds are close together, suggesting that there is little regional bias, and we believe that these data confirm the accuracy of the estimated prevalence in the Japanese population. Regarding the estimated prevalence of GS in other ethnicities, the rate in East Asians was the highest (0.83/1000 people), and it was also higher than previously reported (1/40,000) in European non-Finnish (0.14/1000 people) and Ashkenazi Jewish (0.20/1000 people) populations. It was lower in European Finnish (0.019/1000 people) and South Asian (0.012/1000 people) populations, and it was almost equal in Africans (0.026/1000 people) and Latinos (0.036/1000 people) (Table 1).

For the nine variants which had an allele frequency of 0.001 or higher in the Japanese population, several in silico and segregation analyses of 187 cases from our cohort in a previous report⁴ were performed (Supplementary Tables S2–S10). Based on the results, the pathogenicity of these variants was evaluated according to the ACMG/AMP 2015 guidelines, and only three variants (rs199745548, rs201124663, and rs757776621) were considered to be of “uncertain significance” (Supplementary Table S2). Excluding these three variants, the adjusted total

allele frequency in the Japanese population was 0.0422 in HGVD and 0.0406 in jMorp. The adjusted estimated carrier frequency was 0.0844 and 0.0814, respectively, and the adjusted estimated prevalence was 1.78 and 1.65 per 1000 people, respectively (Table 2).

The retrospective data analysis study using electronic medical records from Kobe University Hospital had a total of 14,335 subjects, of which 143 patients showed hypokalemia (Supplementary Table S11). The number of cases of hypokalemia was 13, or 0.9 per 1000 people, after excluding those with obvious secondary causes other than GS and those who never showed hypokalemia in subsequent consequential blood tests (Table 3).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to examine the predicted prevalence and carrier frequency of GS by ethnicity using multiple databases. The calculated prevalence of GS was found to be much higher in East Asians, especially in the Japanese population, at approximately 2.0 in 1000.

In Western countries, although the frequency of heterozygous carriers based on phenotypic expression is estimated to be about 1%, the estimated prevalence from 15 common variants in *SLC12A3* in unrelated subjects from the Framingham Heart Study was 0.48%⁷. Some studies in Chinese populations showed that the allele frequency of heterozygous *SLC12A3* variants was about 3%^{6,11}. In a recent study in a Japanese population, the overall total allele frequency of nine variants of the *SLC12A3* gene was 3.2% in 1852 Japanese subjects¹². However, our current study shows a higher frequency than previous results because we investigated all reported pathogenic variants.

Our retrospective data analysis has shown that the ratio of patients suspected of having GS in our hospital was about 0.9 per 1000 people when hypokalemia was defined by a threshold value of 3.1 mEq/L, referring to the median serum potassium level in GS patients⁴. We put the definition as 3.1 mEq/L because the use of a higher threshold caused the number of patients to increase such that it would be impossible to check all medical records. The prevalence was lower than the estimated prevalence of GS; however, here, the threshold for hypokalemia is set rather low. The number of patients would be expected to increase further if the reference value of hypokalemia was extended to 3.5 mEq/L. Therefore, we consider the results of this retrospective analysis to be in no obvious contradiction with the other results of this paper.

These suggest that numerous patients with GS are not accurately diagnosed because, as mentioned above, most of them are asymptomatic or show nonspecific symptoms. However, in a large survey of quality of life in patients with GS, it was revealed that they suffered from nonspecific symptoms causing a significant reduction in quality of life¹. Some reports also describe rare extrarenal features, including thyroid dysfunction, epilepsy, and long QT syndrome, which could be fatal^{4,13}. Patients with GS are also more likely to develop type 2 diabetes mellitus⁸. There are some reports of end-stage renal failure associated with GS, although a large-scale study based on accurate diagnoses is needed in the future to determine the renal prognosis of GS patients¹⁴. Based on these findings, it can be assumed that there are many more GS patients than previously reported, and earlier testing, diagnosis, and treatment should be conducted as appropriate. We frequently encounter patients suffering from nonspecific symptoms such as serious general fatigue or frequent nocturia. An accurate diagnosis of GS, the provision of appropriate treatment, and an understanding of the clinical manifestations may enable the symptoms of GS to be improved sooner, and help patients to feel reassured by an understanding of the underlying condition.

Interestingly, it has been reported that carriers of heterozygous variants in the *SLC12A3* gene have a health benefit in that they are less likely to develop hypertension⁷. Hypertension affects one billion people worldwide and is the leading cause of death from stroke, myocardial infarction, end-stage renal disease, and congestive heart failure. Ji et al. reported that heterozygous carriers of the *SLC12A3* gene variants (approximately 1–3% of the general population) showed significantly lower blood pressure and were at a lower risk for cardiovascular events⁷. Alternatively, it should be noted, conflicting reports have been published about blood pressure in carriers⁶. It will be intriguing to investigate whether cardiovascular morbidity and mortality do decrease among heterozygous carriers as the population ages, and further research is warranted.

This study shows that the frequencies of heterozygous carriers of the *SLC12A3* gene variants are about 9% in the Japanese population, 6% in East Asians, and 0.7–2.8% in other ethnic groups, indicating that carrier status is common in most ethnic groups. There are some possible reasons why the carrier frequencies are so high for a disease with an autosomal recessive form of inheritance.

The first reason is that the symptoms in GS are not fatal, do not affect development, and affected individuals are capable of reproduction in almost all cases, so both carriers and patients are able to produce offspring.

Second, geographical factors may have contributed to the high prevalence of GS in the Japanese population. Japan is an island country, and an increased prevalence of a condition may arise from the historical migration of carriers to geographically isolated areas, known as a founder effect. In particular, rs146158333 and rs185927948 are carried by more than 1 in 100 Japanese, while these variants are almost undetectable in other ethnicities. The high rates of these two variants may be due to a founder effect, which could explain the high prevalence of GS in the Japanese.

As for the limitations of this study, the method used for calculating the prevalence of GS was simplistic, as an autosomal recessive form of inheritance was assumed and the possibility of de novo variants was not considered. However, our genetic reports indicate that there are few de novo variants of the *SLC12A3* gene, so their impact is considered to be statistically negligible^{4,5}.

In addition, the subjects of this study were limited to previously reported missense and nonsense variants within the exons, so we did not consider the presence of other hotspot variants. Only a heterozygous variant can be detected in 15–20% of patients with GS, which suggests that there could be unknown hotspot variants, such as in intronic regions¹⁵. However, these limitations are likely to have caused the prevalence of GS to have been underestimated in the current results, which would not affect our conclusion that the prevalence of GS is

higher than previously reported. To obtain more accurate data on the prevalence of GS, it is important to further understand the pathogenesis of this disease.

Another limitation of this study is that the pathogenicity determination of the database on which it was based could be incorrect. In the HGMD database, the determination of pathogenicity is defined by computed scoring using a supervised machine learning approach known as Random Forest. It is based upon multiple lines of evidence, including HGMD literature support for pathogenicity and some in silico pathogenicity predictions¹⁶. However, the genetic variant in rs146158333, for example, is considered pathogenic in the HGMD professional database, and Monkawa et al. reported that three of six patients diagnosed with GS (two of whom were sisters) had this homozygous variant, but also two of 50 healthy individuals had the heterozygous variant¹⁷. They concluded that additional in vitro studies are required to prove that the variant is responsible for GS.

If the pathogenicity decision for a variant which has an allele frequency of 0.001 or higher is wrong, this can significantly affect the results. However, we have detected such high allele frequency variants in our cohort that are strongly suspected of being pathogenic based on in silico and cosegregation studies. As a result, according to the ACMG/AMP 2015 guidelines, six of the nine variants with the especially high allele frequencies in the Japanese population were considered to be “likely pathogenic” (Supplementary Table S2).

We have also compared the allele frequencies published in the report by Fujimura et al.⁴ and the databases for three variants for which the minor allele frequency (MAF) was more than 0.5% by chi-squared test. As a result, two of the three variants (rs146158333 and rs185927948) showed significantly higher frequencies in the population with GS (Supplementary Table S12). For another variant (rs139329616), although the difference was not significant, it tended to be more common, with an allele frequency of 1.1% in the patient group compared with 0.75% in HGVD and 0.56% in jMorp. These data can provide more evidence for the pathogenicity of these variants. Therefore, although some variants with high allele frequency may include variants of unknown significance, the influence of this point on the result is limited. In this way, the reliability of the database needs to be carefully checked when estimating the prevalence of rare diseases with the research methodology used in this study, and further accumulation of cases is expected.

In conclusion, this study suggests that the prevalence of GS could be higher than previously reported. This is especially true in the Japanese population, in which it affects approximately 2.0 in every 1000 people. Although most GS cases are mild, leaving patients undiagnosed may impair their quality of life, and many such patients could exist. Accurate recognition of the prevalence of GS may help in early testing and diagnosis. The analysis of pathogenic genetic variants in GS is progressing, but some uncertainties remain. As these are overcome, it will become possible to conduct more precise genetic studies and more accurately estimate the number of patients.

Methods

This work is an epidemiological research study using multiple public databanks. First, we included all single-nucleotide variants in exons of the *SLC12A3* gene (referenced as NM_000339.2) registered in HGMD Professional 2020.1 as pathogenic, then excluded small insertion and deletion variants registered in other SNP databases such as jMorp because there were low numbers of these and their allele frequencies were negligibly low in calculating the prevalence (Supplementary Table S13). Consequently, the number of objective variants was 274. HGMD presents published gene variants for inherited human diseases¹⁶, and the pathogenicity was evaluated by their scoring system.

Second, we searched the allele frequencies for all 274 variants in each ethnicity using HGVD version 2.3¹⁸ and jMorp 202001¹⁹ for the Japanese, and gnomAD ver.2.1.1²⁰ for other ethnicities, such as non-Finnish Europeans, Finnish Europeans, Ashkenazim, South Asians, East Asians, Africans, Latinos, and others. HGVD is a database that is managed by Kyoto University and contains information on genetic variants based on exome analysis of 1208 samples and cohort studies of 3248 samples, and it is an analysis of genome sequences of healthy Japanese people. jMorp is a database managed by Tohoku University Tohoku Medical Megabank Organization (ToMMo), and it integrates information on health surveys in the Tohoku region of Japan from cohort studies and analysis of more than 10,000 specimens, including whole genome sequences.

The nine variants which have an allele frequency of 0.001 or higher in the Japanese population (rs199745548, rs146158333, rs201124663, rs759532318, rs757776621, rs79351185, rs139329616, rs200697179, and rs185927948), could have a significant influence on the results of this study. The reason for this definition is that in this study design, the inclusion of variants with allele frequencies of less than 0.001 does not have a significant impact on the estimated carrier frequency or prevalence. To further investigate the pathogenicity of these variants, in silico and segregation analyses were performed. In silico analyses were performed using SIFT, MutationTaster2, PolyPhen-2, and CADD (GRCh37-v1.6). The segregation analysis was based on the cohort published in the report by Fujimura et al.⁴ and included 187 patients, adding two cases (B039-2 and B117) whose genetic diagnosis was confirmed after the publication of the study. We then updated the data for eligible cases (see Supplementary Table S10 for details). Regarding case B094, the father was asymptomatic and had the same variants as the patient, while the mother's specimen was not obtained. Because the pathogenic variants might be in cis, Sanger sequencing was performed again on the patient's sample, but no other variants were found in the exon of the *SLC12A3* gene. Since the diagnosis could not be confirmed genetically, this case was excluded from this analysis. Among the cohort, those with at least one of the above nine variants were evaluated along with the results of the genetic tests of as many relatives as could be identified. Based on the results of the in silico and segregation analyses, we evaluated the pathogenicity of the nine variants according to the ACMG/AMP 2015 guidelines¹⁰. For variants suspected to be pathogenic by more than two in silico analyses, PP3 was added to the criteria. PP1 added the criteria for variants that cosegregated with GS in multiple unrelated families, and PM3 was added for variants that were detected in trans with a pathogenic variant in our cohort (see reference 10 for details of each criteria).

For three variants for which MAF was more than 0.5% (rs146158333, rs139329616, and rs185927948), we compared the allele frequency in Fujimura et al.⁴ (the group of GS patients) and the databases (HGVD and jMorp; the group of general Japanese) by chi-squared test.

Moreover, to confirm the accuracy of the results of the above study, we conducted an additional retrospective data analysis study using electronic medical records. All outpatients between the ages of 16 and 30 years who had blood tests that included the serum potassium levels at Kobe University Hospital between January 2010 and December 2020 were included in the study, and the percentage of patients who showed hypokalemia with no apparent cause other than GS was identified. We set this target age range because GS patients often show symptoms in childhood or young adulthood, and hypokalemia due to other factors may increase at older ages. The definition of hypokalemia in this study was 3.1 mEq/L, referring to the median serum potassium level in GS patients reported by Fujimura et al.⁴. We then checked the medical record for all cases with hypokalemia and omitted cases with underlying diseases or on medication that affects the serum potassium levels, such as eating disorders, periodic quadriplegia, chronic or severe diarrhea or vomiting, drug abuse, medication (such as insulin, diuretics, glucocorticoids, ritodrine hydrochloride, and adrenergic beta-2 receptor agonists), malignant tumors, hyperthyroidism, and hemolysis.

Calculating the disease prevalence of GS and the number of carriers of GS-causing variants. GS is an autosomal recessive inherited disease that develops because of homozygosity or compound heterozygosity of any pathogenic variant. The frequencies of single-nucleotide variants were summed to determine q , the total minor allele frequency of the *SLC12A3* variant in each ethnicity, and we defined p as the normal allele frequency ($p + q = 1$). According to the Hardy–Weinberg principle, the carrier frequency is $2pq$, but because q is much smaller than 1 as GS is a rare disease, the carrier frequency was determined to be twice the total minor allele frequency ($2q$), assuming that “ $p = 1 - q \approx 1$ ”. Furthermore, the predicted prevalence was calculated as $q^{2,21}$.

Then, we compared the prevalence of GS and the rate of carriers of GS-causing variants in each ethnicity obtained by the above calculation.

Ethical approval. The study protocol is performed in accordance with the relevant guidelines and with the approval of the Ethics Committee at Kobe University Graduate School of Medicine (IRB approval number: B210007). Since this is a retrospective data analysis study that does not use patient specimens and does not involve any physical invasion to patients, we obtained permission from the committee and substituted individual consent with an opt-out statement on the website of Kobe University Hospital.

Data availability

We have provided all data in the text and supplementary data file.

Received: 20 October 2020; Accepted: 27 July 2021

Published online: 09 August 2021

References

1. Cruz, D. N. et al. Gitelman's syndrome revisited: An evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int.* **59**, 710–717. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.059002710.x> (2001).
2. Nozu, K. et al. Inherited salt-losing tubulopathy: An old condition but a new category of tubulopathy. *Pediatr Int.* **62**, 428–437. <https://doi.org/10.1111/ped.14089> (2020).
3. Simon, D. B. et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat. Genet.* **12**, 24–30. <https://doi.org/10.1038/ng0196-24> (1996).
4. Fujimura, J. et al. Clinical and genetic characteristics in patients with gitelman syndrome. *Kidney Int. Rep.* **4**, 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.09.015> (2019).
5. Matsunoshita, N. et al. Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics. *Genet. Med.* **18**, 180–188. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.56> (2016).
6. Hsu, Y. J. et al. Heterozygous mutations of the sodium chloride cotransporter in Chinese children: Prevalence and association with blood pressure. *Nephrol. Dial. Transplant.* **24**, 1170–1175. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn619> (2009).
7. Ji, W. et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat. Genet.* **40**, 592–599. <https://doi.org/10.1038/ng.118> (2008).
8. Blanchard, A. et al. Resistance to insulin in patients with Gitelman syndrome and a subtle intermediate phenotype in heterozygous carriers: A cross-sectional study. *J. Am. Soc. Nephrol.* **30**, 1534–1545. <https://doi.org/10.1681/asn.2019010031> (2019).
9. Bettinelli, A. et al. Electrocardiogram with prolonged QT interval in Gitelman disease. *Kidney Int.* **62**, 580–584. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00467.x> (2002).
10. Richards, S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* **17**, 405–423. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30> (2015).
11. Lin, S. H. et al. Phenotype and genotype analysis in Chinese patients with Gitelman's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 2500–2507. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1905> (2005).
12. Tago, N. et al. A high prevalence of Gitelman's syndrome mutations in Japanese. *Hypertens. Res.* **27**, 327–331. <https://doi.org/10.1291/hyres.27.327> (2004).
13. Scognamiglio, R., Negut, C. & Calò, L. A. Aborted sudden cardiac death in two patients with Bartter's/Gitelman's syndromes. *Clin. Nephrol.* **67**, 193–197. <https://doi.org/10.5414/cnp67193> (2007).
14. Bonfante, L. et al. Chronic renal failure, end-stage renal disease, and peritoneal dialysis in Gitelman's syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* **38**, 165–168. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.25210> (2001).
15. Vargas-Poussou, R. et al. Spectrum of mutations in Gitelman syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 693–703. <https://doi.org/10.1681/asn.2010090907> (2011).

16. Stenson, P. D. *et al.* The human gene mutation database: Towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum. Genet.* **136**, 665–677. <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1779-6> (2017).
17. Monkawa, T., Kurihara, I., Kobayashi, K., Hayashi, M. & Saruta, T. Novel mutations in thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene of patients with Gitelman's syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **11**, 65–70 (2000).
18. Higasa, K. *et al.* Human genetic variation database, a reference database of genetic variations in the Japanese population. *J. Hum. Genet.* **61**, 547–553. <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.12> (2016).
19. Tadaka, S. *et al.* 3.5KJPNv2: An allele frequency panel of 3552 Japanese individuals including the X chromosome. *Hum. Genome Var.* **6**, 28. <https://doi.org/10.1038/s41439-019-0059-5> (2019).
20. Karczewski, K. J. *et al.* The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature* **581**, 434–443. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7> (2020).
21. Wang, J. & Shete, S. Testing departure from Hardy–Weinberg proportions. *Methods Mol. Biol.* **1666**, 83–115. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7274-6_6 (2017).

Acknowledgements

We thank Catherine Perfect, MA (Cantab), from Edanz (<https://jp.edanz.com/ac>), for editing a draft of this manuscript.

Author contributions

A.K., H.T., H.N., and K.I. designed the study concept and wrote the manuscript. K.No. interpreted the data and wrote the manuscript. C.N., S.I., A.O., R.R., N.S., T.H., T.Y., S.N., T.N., and H.K. collected and interpreted the data. T.O. interpreted the data and conducted the statistical analyses. Y.S. and K.Na. critically reviewed the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Funding

This work was funded by Health and Labor Sciences research grants for childhood-onset, rare, and intractable kidney diseases and research on rare and intractable diseases, from the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan (20FC1028); and Grants-in-Aid for Scientific Research (KAKENHI) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (subject ID: 19K08726 to Kandai Nozu).

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95521-6>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to A.K.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

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



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/>.

© The Author(s) 2021

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

Naoya Fujita¹, Osamu Uemura, Ryoko Harada, Chieko Matsumura, Tomoyuki Sakai, Yuko Hamasaki, Koichi Kamei, Kentaro Nishi, Tetsuji Kaneko, Kenji Ishikura, Yoshimitsu Gotoh

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

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

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 1,984 participants (3,968 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) $\times$ 5 + 2", and that for predicting the lower limit of normal kidney length in children under 130 cm was calculated as "lower limit (cm) = $0.85 \times [\text{body height (m)} \times 5 + 2]$ ".

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

Introduction

Assessing kidney size is essential for treating children with kidney disease. Ultrasonography is the most common diagnostic imaging method used to investigate kidneys and urinary tracts and can provide information on kidney size in children. 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

In this study, we reviewed the medical records of pediatric participants aged 18 years or younger who underwent ultrasonography at each institution between January 1991 and September 2018. We obtained the following data from medical records retrospectively: kidney length measured by ultrasonography, body height, etc. Both detailed and simple practical Reference values of kidney length for ultrasonography for each age and body height were calculated from the collected data. 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 formula for estimating the lower limit of normal kidney length was developed using the prediction formula for kidney length.

Results

Tables 1 and 2 show the simple reference values for kidney length, regardless of sex or kidney position, for each age and body height group. The regression formula and coefficient of determination of kidney length (cm) and body height (cm) for 1,771 participants (3,542 kidneys) was $y = 0.496x + 2.0836$ ($R^2 = 0.8234$). Based on this regression equation, we set a simple and practical formula for estimating the average value of kidney length by body height as “body height (m) $\times$ 5 + 2”(Fig. 1). The formula for calculating the value of the lower limit of kidney length for children with body height up to 130 cm was set as “mean $\times$ 0.85” i.e. “ $0.85 \times [\text{body height (m)} \times 5 + 2]$ ”.

Discussion

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 time of ultrasonography. We propose “the estimated average kidney length (cm) = body height (m) $\times$ 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) = $0.85 \times [\text{body height (m)} \times 5 + 2]$ ” to estimate the lower limit of normal kidney length for children up to 130 cm tall.

Table 1 Simple and practical reference values of kidney length by ultrasonography for practical clinical use by age

age	(m/y)	kidney length(cm)			
		n	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

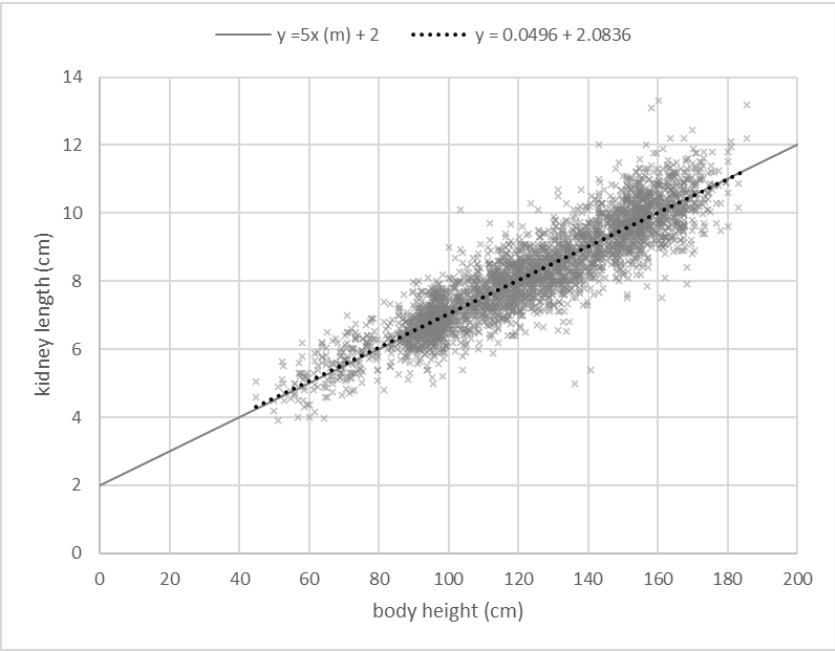
SD, standard deviation; m, months; y, years.

Table 2 Simple and practical reference values of kidney length by ultrasonography for practical clinical use by body height

body height(cm)	kidney length(cm)			
	n	mean	mean	mean
			+2SD	-2SD
50 - <60	36	4.9	5.9	3.9
60 - <70	62	5.4	6.5	4.3
70 - <80	90	5.9	7.0	4.8
80 - <90	130	6.4	7.4	5.4
90 - <100	520	6.8	7.8	5.7
100 - <110	288	7.3	8.6	6.1
110 - <120	418	7.8	9.0	6.5
120 - <130	426	8.2	9.4	7.0
130 - <140	350	8.6	10.1	7.2
140 - <150	352	9.3	10.7	7.9
150 - <160	474	9.9	11.3	8.4
160 - <170	302	10.2	11.7	8.7
170 - <180	82	10.6	12.0	9.2
180 - <190	10	11.4	13.6	9.2

SD, standard deviation.

Fig. 1





This is the overview page

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

Journal:	<i>Nephrology Dialysis Transplantation</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article - Clinical Research
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Nishi, Kentaro; National Center for Child Health and Development, Nephrology and Rheumatology; Osamu, Uemura; Ichinomiya Medical Treatment and Habilitation Center, Department of Pediatrics Harada, Ryoko; Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Department of Nephrology and Rheumatology Yamamoto, Masaki; Seirei Hamamatsu General Hospital, Department of Pediatrics Okuda, Yusuke; Kitasato University School of Medicine, Department of Pediatrics Miura, Kenichiro ; Tokyo Women's Medical University, Department of Pediatric Nephrology Gotoh, Yoshimitsu ; Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daini Hospital, Pediatric Nephrology Kise, Tomoo; Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center and Children's Medical Center, Department of Pediatric Nephrology Hirano, Daishi; The Jikei University School of Medicine, Pediatrics Hamasaki, Yuko; Toho University Faculty of Medicine, Pediatric Nephrology Fujita, Naoya; Aichi Children's Health & Medical Center, Pediatric Nephrology Uchimura, Toru; Yokohama City University Medical Center, Department of Pediatrics Ninchoji, Takeshi; Kobe University Graduate School of Medicine School of Medicine, Department of Pediatrics Isayama, Tetsuya; National Center for Child Health and Development, Division of Neonatology, Center of Maternal-Fetal Neonatal and Reproductive Medicine Hamada, Riku; Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Department of Nephrology and Rheumatology Kamei, Koichi; National Center for Child Health and development, Nephrology Kaneko, Tetsuji; Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Division of Clinical Research Support Center Ishikura, Kenji; Kitasato University School of Medicine, Department of

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

	Pediatrics
Keyword list:	chronic kidney disease, Dialysis, kidney transplantation, congenital anomalies of the kidney and urinary tract, children



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 Nishi¹, Osamu Uemura², Ryoko Harada³, Masaki Yamamoto⁴, Yusuke Okuda⁵, Kenichiro Miura⁶, Yoshimitsu Gotoh⁷, Tomoo Kise⁸, Daishi Hirano⁹, Yuko Hamasaki¹⁰, Naoya Fujita¹¹, Toru Uchimura¹², Takeshi Ninchoji¹³, Tetsuya Isayama¹⁴, Riku Hamada³, Koichi Kamei¹, Tetsuji Kaneko¹⁵, Kenji Ishikura⁵

Affiliations

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

² Department of Pediatrics, 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: kenzo@ii.e-mansion.com; k-ishikura@umin.ac.jp

Tel: +814247788111; Fax: +814247789371

ORCID: 0000-0003-2692-6437

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

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 in 12 centers between 2009 and 2020. Patients with a maximum serum creatinine (SCr) level of 1.0 mg/dL or lower during the first three days, who died within neonatal period due to respiratory failure, those who progressed to KFRT within the first three days, and those who were lacking of the sufficient data were excluded.

Results: Of 2187 patients with CAKUT, 92 patients were finally analyzed. During the median observation period of 52 (1–139) months, 25 patients (27%) progressed to KFRT and 24 (26%) had stage 3–5 CKD without replacement therapy. Among them, 22 (24%) progressed to infantile KFRT. The free survival probability of infantile KFRT in patients with maximum SCr level during the first three days ($\text{Cr-day3-max} \geq 2.5 \text{ mg/dL}$) (21.8%) was significantly lower than those with $\text{Cr-day3-max} < 2.5 \text{ mg/dL}$ (95.2%) (Log-rank, $P < 0.001$). In the multivariate analysis, Cr-day3-max ($P < 0.0001$) and oligohydramnios ($P = 0.04$) were associated with higher risk for infantile KFRT.

Conclusion: Neonatal kidney function, such as Cr-day3-max, was strongly associated with kidney outcome in patients with severe CAKUT. Future prospective studies with larger cohorts are warranted.

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

What is already known about this subject:

- Most common cause of both chronic kidney disease and kidney failure is congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in children.
- Most of patients with CAKUT progressed to kidney failure after school age and adolescent.
- Although severe CAKUT progressed to kidney failure during neonatal or infantile period, early predictive factors for its progression remain unknown.

What this study adds:

- Patients with CAKUT who had kidney dysfunction during neonatal had poor kidney outcome.
- Maximum serum creatinine level during the first three days ($\text{Cr-day3-max} \geq 2.5 \text{ mg/dL}$) and oligohydramnios were associated with higher risk for infantile kidney failure with replacement therapy.
- A life outcome of severe CAKUT was never poor by treatment in tertiary pediatric nephrology centers, if respiratory failure was overcome in neonatal period.

What impact this may have on practice or policy:

- These results showed early prediction for infantile kidney failure in severe CAKUT.

- Prompt and precise prediction of the timing and indications for dialysis initiation in infants with severe CAKUT can lead to improvement of prognosis.
- Aggressive therapy for severe CAKUT may be expected to have a good life outcome through infantile dialysis and kidney transplantation.

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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Introduction

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) comprises a broad range of congenital disorders of the kidney and urinary tract, such as 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), the most common cause of both chronic kidney disease (CKD) and KFRT is CAKUT in children.³⁻⁵

Patients with CAKUT that complicated kidney dysfunction during neonatal period can be required initiation of dialysis and systemic management from early age.^{6,7} Although the management for neonates and infants with kidney failure remains challenging and demanding even in pediatric nephrology center, the mortality rate has significantly improved with advancements in dialysis technology and clinical expertise in recent decades.^{6,8} Accordingly, the early prediction of the timing and indications for dialysis initiation in infant with kidney failure is important for appropriate judgement of early transference to a treatable center. However, early predictive factors of progression to infantile KFRT have yet to be clarified in a large study cohort.

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

Materials and Methods

Study design, site, and participants

This was a retrospective cohort study that 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. The corresponding hospital included six university hospitals, three children's hospitals, and three local basal hospitals. Patients who were diagnosed with the hypoplastic kidney, dysplastic kidney including multicystic dysplastic kidney, kidney agenesis, and urinary tract obstruction were included. Patients with hydronephrosis alone and reflux nephropathy alone were not included in present study. Patients with a maximum serum creatinine (SCr) level of 1.0 mg/dL or lower during the first three days, those who died within neonatal period due to respiratory failure, those who progressed to KFRT within the first three days, and those who had lack of the sufficient data of SCr level during the first three days were excluded.

Data collection

Anonymized data were remotely extracted from 12 center using hospital's patient administration system. We identified subjects by first querying each hospital's electronic medical record system for insurance names of disease. After subsequent medical record review, patients were included if they were satisfied inclusion criteria. For all included

patients, the following data were collected from the medical records to determine the clinical course of patients: sex, birth information, oligohydramnios, primary kidney diagnosis and associated disease 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 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 1 year of life. 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, Stage 1–5 CKD was classified as GFR >90, 60–90, 30–59, 15–29, <15 mL/min/1.73 m², respectively.⁹

Definitions

CAKUT were diagnosed from using combined data including kidney ultrasonography, kidney scintigraphy, and/or voiding cystourethrogram by nephrologists at each institution.

Voiding cystourethrogram was performed only in a selected subgroup of patients. Syndromic
CAKUT were defined as CAKUT with congenital extrarenal complications.

The patients with kidney failure included those who died due to kidney-associated
death without initiation of dialysis. The estimated GFR (eGFR) was calculated using the
creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children with
CKD.^{10,11} The eGFR was used for staging of CKD. Neonatal AKI was defined as an SCr
greater than 1.5 mg/dL or an increase of at least 0.2 to 0.3 mg/dL per day from a previous
lower value and the elevation of SCr unexplained by natural history of progression to kidney
failure on CAKUT.¹²

We defined Cr-day3-max as maximum SCr level during the first three days. SCr
was measured by the enzymatic method. Infantile dialysis was necessary for patient with
inadequate nutrition, uncontrollable metabolic acidosis and electrolyte abnormality, fluid
overvolume.⁶ Only Low eGFR was not indicated for dialysis.

Gene mutations were identified using single-gene screening, multiplex ligation-
dependent probe amplification assay, array-based comparative genome hybridization, gene
panel, or next-generation sequencing.

Statistical analysis

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Continuous variables were expressed as medians with ranges and categorical variables were expressed as a number (%). To compare continuous variables *t*- test when normally distributed or a *Mann-Whitney U* test when not normally distributed was used. χ^2 test was used to compare categorical variables. Infantile and neonatal kidney survival analyses were performed by the Kaplan–Meier method to evaluate time until occurrence of outcome. Difference between groups were compared using the log-rank test. For multivariate analysis, cox proportional hazard regression analysis was performed to determine risk factors for infantile KFRT.

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

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 from each site’s institutional ethics committee. In agreement with the abovementioned guidelines,

1
2
3
4 informed consent was not required for participating in the study. For genetic analyses,
5
6
7 informed consent was obtained from all patients or their parents or legal guardians of all
8
9
10 patients.
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

Results

Patient characteristics

During the study period, 2187 patients with CAKUT was born in 12 centers. Of them, 104 children with CAKUT fulfilled the inclusion criteria. Six patients who died within neonatal period due to respiratory failure, two patients who progressed to KFRT within the first three days, and four patients who lacked of the data of SCr level during the first three days were excluded from the study. Therefore, the final analyses included 92 patients, including 56 male and 36 female patients (Figure 1).

Table 1 summarizes the clinical characteristics of the study cohort of 92 patients. Briefly, approximately 50% of the patients were low birth weight infant, including five and two patients with very low birth weight infant and extremely low birth weight infant. Most common primary diagnosis of CAKUT was bilateral hypoplastic dysplastic kidney. Bilateral kidney lesion was observed in 61 patients (66%), whereas 31 patients (34%) had unilateral kidney lesion. Identified syndromes associated with CAKUT were present in the 29 cases (32%). Oligohydramnios was complicated in 29 patients (32%). Lower tract obstruction was immediate conducted intervention before initiation of dialysis in all patients.

The comparison between patients with and without infantile KFRT was shown in Table 1. Bilateral kidney lesion ($P = 0.0001$), oligohydramnios ($P < 0.0001$), neonatal AKI

($P = 0.04$), neonatal infection ($P = 0.002$), neonatal ventilator ($P < 0.0001$), and neonatal inotrope ($P = 0.005$) were significantly related to infantile KFRT.

Neonatal and infantile KFRT

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

Kidney outcome at last follow-up time

Of 70 patients who did not progress to infantile KFRT, 17 patients (24%) had stage 1 CKD and 26 patients (37%) had stage 2 CKD, whereas 16 (23%) had stage 3, 6 (9%) had stage 4, 2 (3%) had stage 5 without replacement therapy, and 3 (4%) progressed to KFRT at last follow-up time. 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 by the last follow-up evaluation in this study. (Figure 2)

Transplantation

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

During study period, 11 patients (44%) were transplanted at a median age of 54 (32–67) months. Of 11 patients, 2 (8%) received pre-emptive kidney transplantation at age of 52 and 67 months, respectively.

Death

During study period, 10 patients (11%) died and the median age of death was 10 (0–77) months. In infantile KFRT group, the cause of death was kidney failure without initiation of dialysis, sepsis, encapsulating peritoneal sclerosis, and interstitial lung disease in 3, 1, 1, 1 patient, respectively. In non-infantileKFRT group, the cause of death was sepsis, respiratory failure after Glenn anastomosis, pneumonia, and sudden death in 1, 1, 1, 1 patient, respectively.

Predictors for infantile and neonatal KFRT

The median value of Cr-day3-max in infantile KFRT group (3.2 (range, 2.1–4.8) mg/dL) was significant larger than that in non-infantile KFRT group (1.3 (range, 1.0–3.3) mg/dL) ($P < 0.0001$). In multivariable Cox proportional hazard analyses, Cr-day3-max ($P < 0.0001$) and oligohydramnios ($P = 0.03$) were each associated with higher risk for infantile KFRT (Table 2). Kaplan–Meier curves for time to progression to infantile KFRT from birth according to cut off values of Cr-day3-max were shown in Fig. 3A and Supplement Fig 1. The free

1
2
3
4 survival probability of infantile KFRT in patients with Cr-day3-max ≥ 2.5 mg/dL (21.8%)
5
6
7 was significantly lower than those with Cr-day3-max < 2.5 mg/dL (95.2%) ($P < 0.0001$) (Fig.
8
9
10 3A). Fifty-percent event-free survival was 1.3 months in the Cr-day3-max ≥ 2.5 mg/dL
11
12
13 group.
14

15
16 Kaplan—Meier curves for time to progression to neonatal KFRT from birth
17
18 according to cut off values of Cr-day3-max were shown in Fig. 3B and Supplement Fig. 2.
19
20
21 The free survival probability of neonatal KFRT in patients with Cr-day3-max ≥ 3.0 mg/dL
22
23
24 (58.8%) was significantly lower than those with Cr-day3-max < 3.0 mg/dL (96%) ($P <$
25
26
27
28 0.0001) (Fig. 3B).
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Discussion

In this a multicenter retrospective cohort study of children with severe CAKUT, we evaluated the kidney outcome and associated early predictive factors of infantile KFRT. Twenty-two patients (24%) progressed to infantile KFRT in 92 patients. In the multivariate analysis, Cr-day3-max ≥ 2.5 mg/dL and oligohydramnios remained a significant risk factor for infantile KFRT after adjusting for other risk factors, such as gestational age, bilateral kidney lesion, and neonatal AKI. Prompt and precise prediction of the timing and indications for dialysis initiation in infants with severe CAKUT can lead to improvement of prognosis.

During study period, 22 patients (24%) progressed to infantile KFRT, including 10 (11%) patients progressed during neonatal period. In general, CAKUT had much longer progression time to KFRT than other causes of kidney failure, most of which is progressed after school age and adolescent in some large cohort studies.¹³⁻¹⁶ However, present study showed that sever CAKUT that complicated kidney dysfunction during neonatal period progressed rapidly to KFRT. At last follow-up time, 82 (89%) patients were alive in present study. Additionally, 11 patients (44%) who progressed KFRT were transplanted. These results suggested that the long outcome was never poor by treatment in tertiary pediatric nephrology centers, even if severe CAKUT.

More prompt and precise prediction of the timing and indications for dialysis initiation in infants with severe CAKUT is required. In present study, we selected Cr-day3-

max as a prognostic indicator of KFRT. This can lead to prediction for neonatal and infantile KFRT within the first three days. In the cox proportional hazard regression analysis, Cr-day3-max and oligohydramnios were significantly associated with infantile KFRT risk in the present study. In particular, we think that the useful cut-off values of Cr-day3-max was 2.5 mg/dL for infantile KFRT and 3.0 mg/dL for neonatal KFRT. Katsoufis et al. reported that a neonatal cystatin C ≥ 3.0 mg/dL and Peak SCr (the maximum rise in SCr after birth) ≥ 2.0 mg/dL predicted progression to KFRT during the average age of 6.1 ± 2.8 years.⁷ This was consistent with our results in that kidney function during neonatal period reflected future kidney outcome. Although cut-off value of SCr in present study was higher than the one in previous study, this difference may be due to aspects of our policy that aim to manage to avoid dialysis for as long as feasible.

In the univariate analysis, the ratio of bilateral kidney lesion, oligohydramnios, neonatal ventilator, neonatal inotrope, neonatal AKI, and neonatal infection were significantly higher in the infantile KFRT group. Because these factors were relevant confounding factors each other, we did not add neonatal ventilator, neonatal inotrope, and neonatal infection to the multivariate logistic analysis. It is known that bilateral kidney lesion is risk for kidney failure in patients with CAKUT.^{17,18} In particular, congenital bilateral kidney lesion including the most critically CAKUT result in Potter sequence, which leads to fetal oligohydramnios, and fatal respiratory distress by pulmonary hypoplasia within an hour

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

of birth.^{19,20} We speculated that neonatal ventilator and inotrope were associated with these fatal states. If compensatory hypertrophy of the contralateral kidney is present in contralateral kidney, kidney outcome is generally good.^{18,21} In fact, none patients with unilateral kidney lesion progressed to KFRT in the present study. They might be included due to other factors such as maternal SCr. However, predict for compensatory hypertrophy is not easy in neonatal period. We considered that neonatal AKI and infection are associated the results by complication of severe case.

The present study has several limitations. First, SCr was not measured at every day in all patients due to the retrospective study design. However, the timing of the measurement of SCr was determined by the experts of neonatology and pediatric nephrology. As a result, all patients in infantile KFRT group were measured every day during first three days. Second, approximately 50% of the patients were low birth weight infant in present study. However, CAKUT with CKD is a potential cause of low birth weight infant²². Third, the diagnosis of AKI based on CAKUT during neonate period was very difficult. Moreover, the influence of AKI after neonatal period was not fully considered in present study.

In conclusion, patients with CAKUT who had kidney dysfunction during neonatal had poor kidney outcome. Additionally, kidney function during neonatal period, including Cr-day3-max ≥ 2.5 mg/dL, was strongly associated with infantile KFRT. Prompt and precise prediction of kidney outcome in infants with severe CAKUT leads to management of well-

prepared dialysis and management which preserves residual kidney function and promotes if
feasible. Our findings should be confirmed in future prospective studies with larger cohorts.

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Acknowledgments

The authors would like to thank Dr. Naoya Morisada for conducting the genetic diagnosis, 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.

Funding: There was no external funding for this manuscript. The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Conflicts of Interest Statement: The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

Authors' Contributions: KN prepared the first draft of the manuscript, oversaw the data collection, and performed the data analysis. 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 and analyzed the data and revised the manuscript for important intellectual content. OU supervised, designed the study and critically revised the manuscript. KK and KI designed the study, critically revised the manuscript for important intellectual content and oversaw the work. 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. Paradigm shift from classic anatomic theories to contemporary cell biological views of CAKUT. *Kidney Int* 2020; 61: 889098
2. Murugapoopathy V, Gupta IR. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *J Urol Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15: 723–731
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. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2345–2355
4. 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: 933–938
5. 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* [Epub ahead of print].
6. Zurowska AM, Fischbach M, Watson AR, Edefonti A, Stefanidis CJ; European Paediatric Dialysis Working Group. Clinical practice recommendations for the care of infants with stage 5 chronic kidney disease (CKD5). *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1739–1748

- 1
2
3
4 7. Katsoufis CP, DeFreitas MJ, Infante JC et al. Risk Assessment of Severe Congenital
5
6
7 Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT): A Birth Cohort. *Front Pediatr*
8
9
10 2019; 7: 182
11
- 12
13 8. Carey WA, Martz KL, Warady BA. Outcome of Patients Initiating Chronic Peritoneal
14
15
16 Dialysis During the First Year of Life. *Pediatrics* 2015; 136: e615–622
17
- 18
19 9. Kidney Disease Improving Global Outcomes (2013) KDIGO 2012 clinical practice
20
21
22 guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.
23
- 24
25 10. Uemura O, Nagai T, Ishikura K et al. Creatinine-based equation to estimate the
26
27
28 glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney
29
30
31 disease. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 626–633
32
- 33
34 11. Uemura O, Ishikura K, Gotoh Y, Honda M. Creatinine-based estimated glomerular
35
36
37 filtration rate for children younger than 2 years. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22: 483–484
38
- 39
40 12. Askenazi D, Abitbol C, Boohaker L et al. Optimizing the AKI definition during first
41
42
43 postnatal week using Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in
44
45
46 Neonates (AWAKEN) cohort. *Pediatr Res* 2019; 85: 329
47
- 48
49 13. González Celedón C, Bitsori M, Tullus K. Progression of chronic renal failure in children
50
51
52 with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 1014–1020
53
- 54
55 14. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V et al. Renal outcome in patients with congenital
56
57
58 anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* 2009; 76: 528–533
59
60

- 1
2
3
4 15. Quirino IG, Diniz JS, Bouzada MC et al. Clinical Course of 822 Children with Prenatally
5
6
7 Detected Nephrouropathies. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7: 444–451
8
9
- 10 16. Tsai TC, Chen YC, Lo CW et al. Incidence and Renal Survival of ESRD in the Young
11
12
13 Taiwanese Population. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 302–309
14
15
- 16 17. Nef S, Neuhaus TJ, Spartà G et al. Outcome after prenatal diagnosis of congenital
17
18
19 anomalies of the kidney and urinary tract. Eur J Pediatr 2016; 175 :667–676
20
21
- 22 18. Mansoor O, Chandar J, Rodriguez MM et al. Long-term risk of chronic kidney disease in
23
24
25 unilateral multicystic dysplastic kidney. Pediatr Nephrol 2011; 26: 597–603
26
27
- 28 19. Potter EL. Facial characteristics of infants with bilateral renal agenesis. Am J Obstet
29
30
31 Gynecol. 1946; 51: 885–888
32
33
- 34 20. Sarkar S, DasGupta S, Barua M et al. Potter's sequence: A story of the rare, rarer and the
35
36
37 rarest. Indian J. Pathol. Microbiol 2015; 58: 102–104
38
39
- 40 21. Aubert J. Compensatory hypertrophy of the kidney. Experimental data and applications to
41
42
43 man (author's transl). Nouv Presse Med 1980; 9: 3535–3539
44
45
- 46 22. Hirano D, Ishikura K, Uemura O. Association between low birth weight and childhood-
47
48
49 onset chronic kidney disease in Japan: a combined analysis of a nationwide survey for
50
51
52 paediatric chronic kidney disease and the National Vital Statistics Report. Nephrol Dial
53
54
55 Transplant 2016; 31:1895-1900
56
57
58
59
60

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%)	0.76
Gestational age (weeks)	37(29–42)	37 (33–41)	37 (29–42)	0.45
<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 (816–3734)	2389 (1398–3464)	2523 (816–3734)	0.82
<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	0.50 (0.33–1.32)	0.48 (0.33–0.58)	0.53 (0.35–1.32)	0.01
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%)	0.0001
Unilateral	31 (34%)	0 (0%)	31 (44%)	0.0001
Syndromic CAKUT	29 (32%)	4 (18%)	25 (36%)	0.12
VACTERL association	6 (7%)	1 (5%)	5 (7%)	
4p deletion	4 (4%)	0 (0%)	4 (6%)	
<i>HNF1B</i> 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%)	
<i>PAX2</i> 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%)	< 0.0001
Neonatal complications				
AKI	13 (14%)	6 (27%)	7 (10%)	0.04
Infections	17 (18%)	9 (41%)	8 (11%)	0.002
Neonatal treatments				
Ventilator	44 (49%)	21 (95%)	23 (33%)	< 0.0001
Inotrope	28 (30%)	12 (55%)	16 (59%)	0.005
Observation period (months)	52 (1–139)	54 (1–139)	48 (1–138)	0.75

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. Results of multivariable Cox proportional hazard analyses for infantile KFRT

Factors	Multivariate analysis		
	HR	95% CI	<i>P</i> value
Gestational age	0.8	0.6–1.2	0.30
Oligohydramnios	4.5	1.2–16.9	0.03
Cr-day3-max	6.5	3.2–14.1	<0.0001
Bilateral kidney lesion	1.5	0.2–12.3	0.70
Neonatal AKI	1.1	0.3–3.6	0.85

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 SCr level during the first three days

Figure 3. Kaplan–Meier curve for (3A) time to progression to infantile KFRT from birth according to Cr-day3-max, (3B) time to neonatal KFRT from birth according to Cr-day3-max
Cr-day3-max, maximum SCr level during the first three days; KFRT, kidney failure with replacement therapy

Supplement Figure 1. Kaplan–Meier curve for (A) time to progression to infantile KFRT from birth according to Cr-day2.0-max, (B) time to progression to infantile KFRT from birth according to Cr-day3.0-max, (C) time to progression to infantile KFRT from birth according to Cr-day3.5-max
Cr-day3-max, maximum SCr level during the first three days; KFRT, kidney failure with replacement therapy

Supplement Figure 2. Kaplan–Meier curve for (A) time to progression to neonatal KFRT from birth according to Cr-day2.0-max, (B) time to progression to neonatal KFRT from birth according to Cr-day2.5-max, (C) time to progression to neonatal KFRT from birth according to Cr-day3.5-max

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

For Peer Review

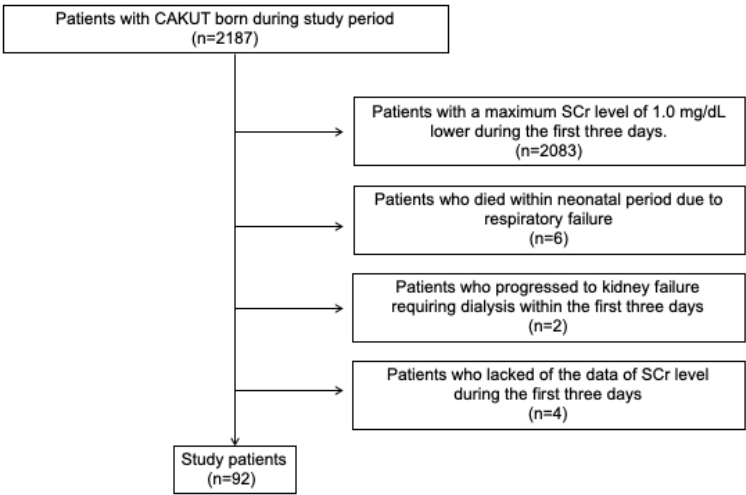


Fig. 1

338x190mm (54 x 54 DPI)

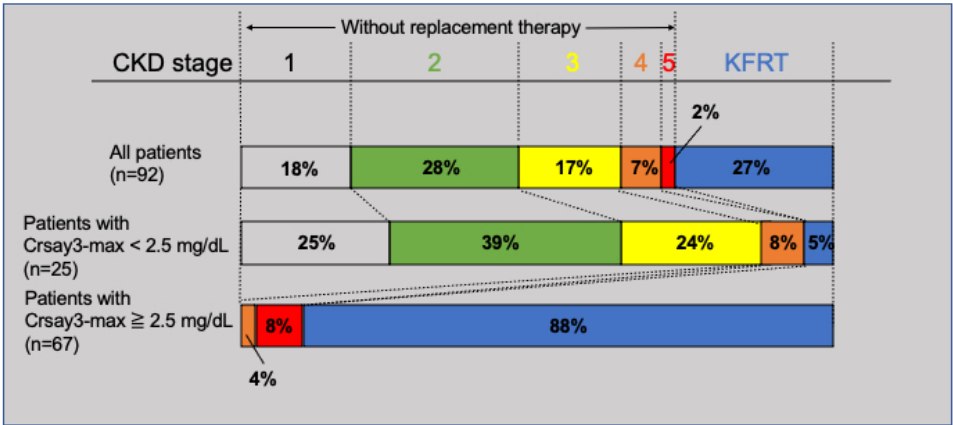


Fig 2.

338x190mm (54 x 54 DPI)

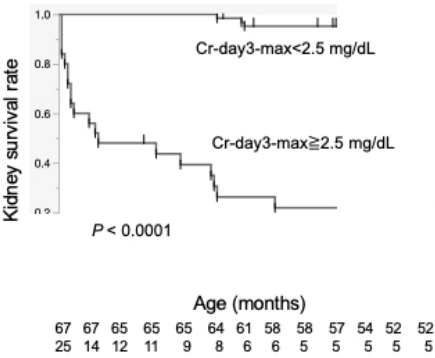


Fig.3A

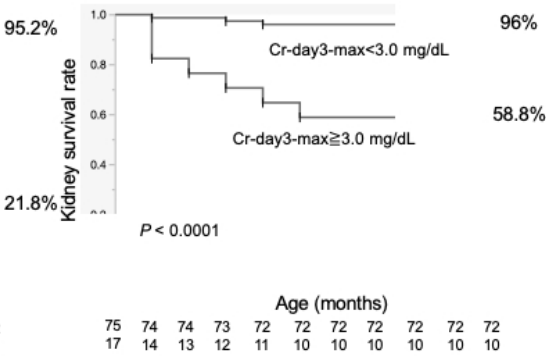
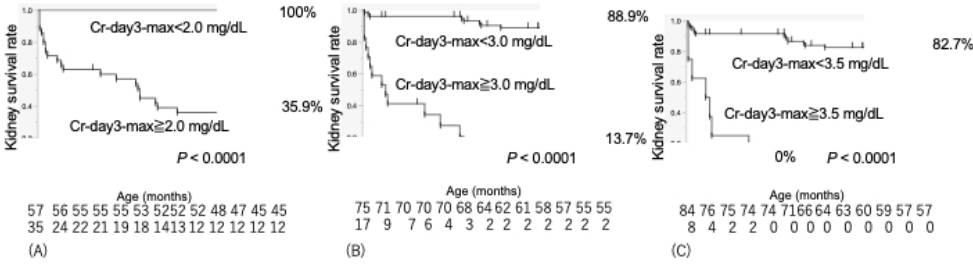


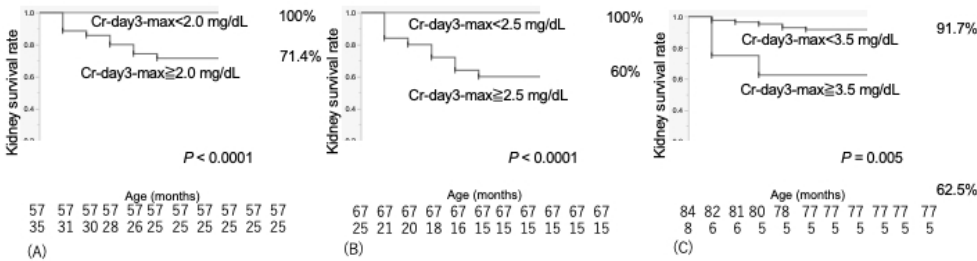
Fig.3B

338x190mm (54 x 54 DPI)



Supplemental Figure 1

338x190mm (54 x 54 DPI)



Supplemental Figure 2

338x190mm (54 x 54 DPI)

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）

研究代表者

北里大学医学部小児科学

石倉健司

作成日：2022 年 10 月 28 日 計画書 第 1.0 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.....	8
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.....	8
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）	8
5.2. 研究対象者に起こり得る危険・有害事象の可能性.....	8
5.3. 健康被害が生じた場合の補償.....	8
5.4. 予測される利益.....	8
6. 研究期間および実施場所.....	8
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	9
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.....	9
7.4.1 個人情報の加工に関する事項	9
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	10
9. 研究の資金源および利益相反	10
10. 知的財産権.....	10
11. 研究結果の公表	10
12. 情報の授受記録の媒体について	10
12.1 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. 研究継続及び終了時の報告	10
14. 研究実施体制.....	10
15. その他.....	11
16. 引用文献	11

書式

整理番号 B22-098

西暦 2022年12月08日

審査結果通知書

研究機関の長
北里大学病院 病院長 殿

北里大学医学部・病院倫理委員会
観察・疫学研究審査委員会
熊谷 雄治

審査依頼のあった研究の審査結果を下記のとおり通知いたします。

記

実施計画番号	B22-098
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
審査事項 (審査資料)	■研究の実施の適否（研究申請書（西暦 2022年12月08日付）） □研究の継続の適否 □研究の変更（変更申請書（西暦 年 月 日付）） □重篤な有害事象の報告 （□重篤な有害事象報告書（西暦 年 月 日付）） □進捗状況報告（進捗状況報告書（西暦 年 月 日付）） □研究計画書からの逸脱 （研究計画書からの逸脱報告書（西暦 年 月 日付）） □その他（ ）
審査区分	■委員会審査（審査日：西暦 2022年09月28日） □迅速審査（審査日：西暦 年 月 日） □緊急審査（審査日：西暦 年 月 日）
審査結果	■承認 □条件付承認 □不承認 □その他（ ）
「承認」以外の 場合の理由等	
意見	
備考	

承認資料

資料名	作成年月日	版表示
■ 研究計画書(観察・疫学)		
	2022年10月28日	1.0
■ 多施設共同研究北里大学内実施計画書（多施設共同研究の場合：北里大学での実施内容等を記載）		
	2022年10月05日	1.0
□ 説明文書・同意文書（ある場合）		
□ 同意撤回書（ある場合）		
■ オプトアウト用資料（ある場合）		
	2022年10月05日	1.0
■ 試料/情報の授受に関する記録		
	2022年09月12日	1.0
□ 医薬品等の概要を記載した文書（添付文書等）（ある場合）		
□ 症例報告書（ある場合）		
□ 質問票・調査票（ある場合）		
□ モニタリングに関する計画書（ある場合）		
□ 監査に関する手順書（ある場合）		
□ 臨床研究等保険に加入：見積書または付保証明書の写し		
□ 多施設共同研究（分担施設の場合）：研究代表施設の倫理審査結果		
□ 主管施設の研究計画書		
■ その他		
CRMチェックリスト	2022年08月15日	1.0
フロー図(北里大学内実施計画書)	2022年08月15日	1.0
東京都立小児総合医療センター オプトアウト用書類	2022年10月05日	1.0
東京都立小児総合医療センター 審査依頼書類	2022年09月08日	1.0
東邦大学医療センター大森病院 オプトアウト用資料	2022年10月05日	1.0
東邦大学医療センター大森病院 審査依頼書類	2022年09月08日	1.0
福岡市立こども病院 オプトアウト用資料	2022年10月05日	1.0
福岡市立こども病院 審査依頼書類	2022年09月07日	1.0
別紙研究実施体制	2022年10月05日	1.0
琉球大学病院 オプトアウト用資料	2022年10月05日	1.0
琉球大学病院 審査依頼書類	2022年09月06日	1.0

- ・性別：男/女を記載
- ・構成要件：以下の番号を記載
 - 1 医学・医療の専門家等、自然科学の有識者
 - 2 倫理学・法学の専門家等、人文・社会科学の有識者
 - 3 研究対象者の観点も含めて一般の立場から意見を述べることのできる者
 - 4 倫理審査委員会の設置者の所属機関に所属しない者
- ・出欠：以下の記号を記載
 - （出席し、かつ当該研究等に関与しない委員）
 - －（出席したが、当該研究等に関与するため審議及び採決に参加の委員）
 - ×（欠席した委員）
- ・以下の要件を確認し☑する
 - ☐男女両性で構成
 - ☐5名以上かつ委員の過半数

小児特発性ネフローゼ症候群レジストリ研究

小児特発性ネフローゼ症候群レジストリ研究：小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展



試験状況

全施設 Japan

問題

解決されたクエリ	未解決のクエリ	フォーム
5	0	108

統計

追加された患者数：	56
FPA:	2022/05/10
LPA:	2022/12/14

メッセージ

●

9日後にパスワードの有効期限が切れます。パスワードを変更するには画面右上のアカウント設定メニューから「パスワードの変更」を選択してください。
約 11 日前 → System

全メッセージを表示

レビュー

CRAレビュー率 (%)	DMLレビュー率 (%)	SDV率 (%)
0	0	0