

## Japanese translation of the IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome

Pediatric Nephrology  
<https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>

### GUIDELINES



## IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome

Agnes Trautmann<sup>1</sup> · Marina Vivarelli<sup>2</sup> · Susan Samuel<sup>3</sup> · Debbie Gipson<sup>4</sup> · Aditi Sinha<sup>5</sup> · Franz Schaefer<sup>1</sup> · Ng Kar Hui<sup>6</sup> · Olivia Boyer<sup>7,8</sup> · Moin A Saleem<sup>9</sup> · Luciana Feltran<sup>10</sup> · Janina Müller-Deile<sup>11</sup> · Jan Ulrich Becker<sup>12</sup> · Francisco Cano<sup>13</sup> · Hong Xu<sup>14</sup> · Yam Ngo Lim<sup>15</sup> · William Smoyer<sup>16</sup> · Ifeoma Anochie<sup>17</sup> · Koichi Nakanishi<sup>18</sup> · Elisabeth Hodson<sup>19</sup> · Dieter Haffner<sup>20,21,22</sup> · on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Received: 21 December 2019 / Revised: 7 February 2020 / Accepted: 21 February 2020  
© The Author(s) 2020

### Abstract

Idiopathic nephrotic syndrome newly affects 1–3 per 100,000 children per year. Approximately 85% of cases show complete remission of proteinuria following glucocorticoid treatment. Patients who do not achieve complete remission within 4–6 weeks of glucocorticoid treatment have steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). In 10–30% of steroid-resistant patients, mutations in podocyte-associated genes can be detected, whereas an undefined circulating factor of immune origin is assumed in the remaining ones. Diagnosis and management of SRNS is a great challenge due to its heterogeneous etiology, frequent lack of remission by further immunosuppressive treatment, and severe complications including the development of end-stage kidney disease and recurrence after renal transplantation. A team of experts including pediatric nephrologists and renal geneticists from the International Pediatric Nephrology Association (IPNA), a renal pathologist, and an adult nephrologist have now developed comprehensive clinical practice recommendations on the diagnosis and management of SRNS in children. The team performed a systematic literature review on 9 clinically relevant PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome) questions, formulated recommendations and formally graded them at a consensus meeting, with input from patient representatives and a dietician acting as external advisors and a voting panel of pediatric nephrologists. Research recommendations are also given.

**Keywords** Steroid-resistant nephrotic syndrome · Children · Chronic kidney disease · Genetics · Outcome · Pediatrics · Immunosuppressive treatment

Please, to cite this article, use the citation provided below including doi:

Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, Hui NK, Boyer O, Saleem MA, Feltran L, Müller-Deile J, Becker JU, Cano F, Xu H, Lim YN, Smoyer W, Anochie I, Nakanishi K, Hodson E, Haffner D; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020 May 7. doi: 10.1007/s00467-020-04519-1.

## 小児 SRNS の診断と治療に関する IPNA 診療ガイドライン

Coordinator of translation: Koichi Nakanishi, MD, PhD (Professor & Chair, Department of Child Health and Welfare [Pediatrics], Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Vice-Director, University of the Ryukyus Hospital)

Translator: Wataru Shimabukuro, MD (Department of Child Health and Welfare [Pediatrics], Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus)

July 3, 2020

### 日本語翻訳

島袋渡, 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

### 翻訳者連絡先

島袋渡 E-mail: [h200152@med.u-ryukyu.ac.jp](mailto:h200152@med.u-ryukyu.ac.jp)

中西浩一 E-mail: [knakanis@med.u-ryukyu.ac.jp](mailto:knakanis@med.u-ryukyu.ac.jp)

翻訳日: 2020年7月3日

## 要旨

特発性ネフローゼ症候群は、1 年間に小児 10 万人あたり 1~3 人が発症する。グルココルチコイド治療により約 85%は完全寛解に至る。グルココルチコイド治療開始後 4~6 週間以内に完全寛解しない患者は、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (steroid-resistant nephrotic syndrome: SRNS) である。SRNS の 10~30%では、ポドサイト関連の遺伝子変異が検出され、一方で、残りの患者では免疫に関与する未知の循環因子が想定されている。SRNS の診断と管理は、その病因が多様であること、免疫抑制療法を追加しても多くが寛解を得られないこと、末期腎臓病への進行や腎移植後再発などの重篤な合併症を伴うことから、大きな課題となっている。このたび、国際小児腎臓学会 (International Pediatric Nephrology Association: IPNA) の小児腎臓内科医と腎臓遺伝学者、腎臓病理医、成人腎臓内科医を含む専門家チームが、小児 SRNS の診断と管理に関する包括的な診療ガイドラインを作成した。臨床関連の 9 つの PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome) についてシステマティックレビューを行い、推奨を作成し、外部アドバイザーとして患者代表と栄養士、そして小児腎臓専門医からなる議決委員会によるコンセンサス会議で、正式に推奨グレードを決定した。また、推奨される将来の研究も提示している。

**Keywords:** Steroid-resistant nephrotic syndrome, Children, Chronic kidney disease, Genetics, Outcome, Pediatrics, Immunosuppressive treatment

## はじめに

特発性ネフローゼ症候群(nephrotic syndrome: NS)は、高度蛋白尿、低アルブミン血症、および/または浮腫を特徴とし[1, 2], 16 歳未満の小児 10 万人あたり約 1~3 人が発症する[3-5]。約 85%の症例では、標準用量のプレドニゾロン/プレドニゾン(PDN)連日内服により完全寛解に至る[6]。4~6 週間の治療で寛解に至らない患者は、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(steroid-resistant nephrotic syndrome: SRNS)とされる[7]。SRNS と判断されるまでに必要な PDN の期間については議論の余地があり、より長い治療期間(6~8 週間)やメチルプレドニゾロン(methylprednisolone: MPDN)パルス追加の報告もある[6]。

非家族性 SRNS の 10~30%では、ポドサイト関連の遺伝子変異が検出されるが、一方で、残りの症例では未知の循環因子が想定されている[8-10]。SRNS でみられる主な病理組織学的分類は、巣状分節性糸球体硬化症(focal and segmental glomerulosclerosis: FSGS)、微小変化型(minimal change disease: MCD)、およびびまん性メサンギウム硬化症(diffuse mesangial sclerosis: DMS)である。非遺伝性 SRNS の治療は、通常レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬(inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system: RAASi)およびカルシニューリン阻害薬(calcineurin inhibitors: CNI)が使用される。この治療方法で、50~70%の症例で完全寛解または部分寛解に至る[6, 7]。

SRNS の管理は、その病因が多様であること、免疫抑制療法を行っても多くが寛解を得られないこと、および薬物毒性、感染症、血栓症、末期腎臓病(end-stage renal disease: ESKD)への進行、腎移植後の再発などの合併症を伴うことから、大きな課題となっている[11]。現在のところ、KDIGO(Kidney Disease: Improving Global Outcomes)の糸球体腎炎ガイドライン[6]を除いて、小児 SRNS の診断および管理に関する、エビデンスに基づき体系的に作成されたガイドラインは存在しない。そのため、国際小児腎臓学会(International Pediatric Nephrology Association: IPNA)は 2018 年 12 月に診療ガイドライン(clinical practice recommendation: CPR)ワーキンググループを招集し、小児 SRNS の診断と管理のための診療ガイドラインを作成した。また、SRNS における主要評価項目に関する今後推奨される研究についても提示している。

## 方法

### ガイドラインプロジェクトの概要

我々は、診療ガイドラインの RIGHT(Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare)ステートメントに従った[12]。コアリーダーグループ、外部専門家グループ、議決委員会の 3 つのグループを編成した。コアグループは、小児腎臓専門医、腎臓遺伝専門医、疫学者、成人腎臓専門医、腎臓病理専門医を含む 18 名の IPNA メンバーで構成された。コアグループの各メンバーの専門性と分担については、補足表 S1 に示した。外部専門家グループは、患者代表 3 名と栄養士 1 名

で構成された。患者代表は、コアグループメンバーから提供された原稿を地域の父母会内で議論し、その推奨を原稿に反映させた。議決委員会には、小児 SRNS の管理を専門とする、IPNA の地域学会の代表者各 3~5 名を含む 23 名の小児腎臓専門医が参加した。投票グループのメンバーは、Web アンケートにより、5 点満点(強く同意しない, 同意しない, どちらでもない, 同意する, 強く同意する)で同意度を求められた(デルファイ法)。70%以上のコンセンサスを達成できなかったトピックについては、コアグループによって推奨事項が再評価、修正され、70%以上のコンセンサスレベルが達成されるまで、議決委員会によって再評価された。

### PICO の決定

PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome)を以下のように決定した[13]。対象母集団(Population): SRNS の小児(> 生後 3 か月, < 18 歳), 介入(Intervention) および比較対象(Comparator): 無治療群, 他の治療群, およびプラセボ群と比較した治療群, 対象となった転帰(Outcome): 小児 SRNS の診断, 治療, およびフォローアップに関する推奨事項(寛解導入の有効性および薬物の副作用を含む)。

### 文献検索

2019 年 9 月 15 日までに発表された研究を PubMed データベースで検索した。小児 SRNS の治療に関するランダム化比較試験(randomized controlled trials: RCTs)のすべてのシステマティックレビュー, ランダム化比較試験, 前向き非対照試験, 観察研究, および小児 SRNS の診断と治療に関するレジストリ研究を, 英語のヒト研究に限定して検索した。リスク比を用いたランダム化比較試験のメタアナリシスは, 可能な限り, 小児 SRNS への介入に関する最新のコクラン系統的レビューから引用した[14]。この診療ガイドラインに使用した出版物の詳細と要約は, 補足資料(補足表 S2-S5)に記載した。

### グレーディングシステム

我々は, 米国小児科学会のグレーディングシステムに従った(図 1; [16])。エビデンスの質は, 高い(A), 中程度(B), 低い(C), 非常に低い(D), 該当しない(X)で評価した。「該当しない」は, 有益性または有害性が明らかであるため, 検証試験を実施できない例外的な状況を指し, 治療法や安全性パラメータの禁忌事項を評価するために使用された。推奨の強さは, 強い, 中程度, 弱い, または裁量(推奨ができない場合)で等級付けされた。

### ガイドラインプロセスの限界

SRNS は稀な疾患である。したがって, いくつかのランダム化比較試験においては規模と数が少なく, 試験の質が低いため, ほとんどの推奨事項は弱い~中程度となっている。この IPNA の新たな取り組みへの予算が限られていたため, 外部専門家として患者代表と栄養士のみが参加した。

## 診療ガイドライン

### 定義と診断

#### 定義

- ・ SRNS と定義し、および/または代替の免疫抑制を開始する前に、少なくとも 1 回、早朝尿のタンパク質/クレアチニン比(urinary protein creatinine ratio:UPCR)または 24 時間蓄尿のいずれかで蛋白尿の定量検査を行うことを推奨する。その後の反応の評価にこの基準値を使用することを推奨する(グレード A, 強い推奨)。
- ・ SRNS の診断と管理には、表 1 に記載された定義を使用することを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ 標準用量の PDN 内服開始後 4~6 週目の「確認期間」を利用して、グルココルチコイドによる追加治療の有効性を評価し、また RAAS 阻害薬を開始することを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。また、この時点で遺伝子検査および/または腎生検を行うことを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ すべての SRNS 患者の組織学的、臨床的、遺伝学的データを患者レジストリや遺伝学的データベースに登録し、疾患とその治療法の理解を深めることを推奨する(グレードなし)。

### エビデンスと根拠

#### 蛋白尿の評価

小児における従来のネフローゼ症候群の定義は、蛋白尿  $> 40 \text{ mg/h/m}^2$ ,  $\geq 1000 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ , UPCR  $\geq 200 \text{ mg/mmol}$  (2 mg/mg), 尿試験紙(3+)に加えて低アルブミン血症 ( $< 30 \text{ g/L}$ ) または浮腫を認める、のいずれかを満たすものである[17]。尿試験紙は、蛋白尿のスクリーニングおよび自宅でのモニターに有用であるが、治療上の決定には、少なくとも 1 回は正確な尿蛋白定量、すなわち、フルドーズ PDN で 4 週間以上の治療後に早朝尿の UPCR または 24 時間蓄尿に基づいて行われるべきである。起立性蛋白尿の影響を軽減するために、随時尿よりも早朝尿が好ましい[18, 19]。随時尿の UPCR と 24 時間蓄尿の蛋白量との間に直線関係があることを考えると、UPCR の測定が推奨される。UPCR が  $200 \text{ mg/mmol}$  (2 mg/mg) 以上であれば、SRNS の治療を開始すべきである。尿試験紙の半定量的値は、補足表 S6 に示すとおりである。

#### SRNS の定義

小児特発性ネフローゼ症候群の初期治療は、通常、PDN  $60 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  または  $2 \text{ mg/kg/日}$  (最大  $60 \text{ mg/日}$ ) を 4~6 週間連日内服し、その後  $40 \text{ mg/m}^2$  または  $1.5 \text{ mg/kg}$  を 4~6 週間隔日内服



(QOD)する。フルドーズ PDN の内服開始後 4 週間で完全寛解 (UPCR  $\leq$  20 mg/mmol (0.2 mg/mg) または尿試験紙で、3 回以上連続して陰性か微量) に至ると、ステロイド感受性ネフローゼ症候群であると確認できる。部分寛解の場合は、少ない割合だが 2 週間の追加治療を行えば完全寛解する患者がいることを考え、「確認期間」を開始する。この期間中に、追加の PDN 連日内服、または PDN 連日内服とメチルプレドニゾンパルス (500 mg/m<sup>2</sup> または 15 mg/kg) 3 クールの併用、および RAAS 阻害薬に対する反応を確認する (図 2)。6 週までに完全寛解に至った場合、「late responder」ステロイド感受性ネフローゼ症候群と定義され、ステロイド感受性として治療する。6 週までに寛解が得られなかった場合は、SRNS と診断される (図 2)。可能な限り早く、理想的には 2 週間の確認期間内に腎生検を行うとともに、(可能であれば) 遺伝子検査を実施する。確認期間終了時まで遺伝子検査の結果が得られない場合は、カルシニューリン阻害薬による治療を開始し、遺伝子検査の結果判明後に治療を再検討することを推奨する。遺伝子検査や病理組織検査ができない低資源国では、直ちにカルシニューリン阻害薬による免疫抑制療法を開始してもよい。カルシニューリン阻害薬が使用できない場合は、経静脈または経口シクロホスファミド (cyclophosphamide: CPH) を開始してもよい (下記参照)。これらの定義のエビデンスや根拠の詳細は補足資料に記載した。

#### カルシニューリン阻害薬抵抗性ネフローゼ症候群の定義

遺伝的要因がない小児 SRNS のうち、かなりの割合が一定の期間 (数週間から数か月) でカルシニューリン阻害薬に反応を示す。カルシニューリン阻害薬に反応を示した初期 SRNS の小児は、その後は、再発なしまたは非頻回再発と安定した寛解状態を維持するか、または二次性にステロイド感受性となることがある。カルシニューリン阻害薬抵抗性の定義は、適切な用量および血中濃度で最低 6 か月間カルシニューリン阻害薬治療を行っても、少なくとも部分寛解が得られない場合である。

#### 多剤耐性ネフローゼ症候群の定義

カルシニューリン阻害薬抵抗性の小児は、他のステロイド温存薬で治療することができる (「PICO の質問の決定」; 図 2 および補足表 S2 参照)。SRNS において、標準用量で投与された 2 種類の作用機序の異なるステロイド温存薬 (カルシニューリン阻害薬を含む) による治療を 12 か月間行っても完全寛解が得られない場合、「多剤耐性」と定義される。

#### 小児 SRNS の初期診断

- 腎および腎外徴候についての家族歴を、血縁関係を尋ねることを含め、慎重に聴取することを推奨する。家族に腎疾患がある場合には、可能な限り、発症年齢、治療薬への反応を含む臨床経過、腎機能、腎生検や遺伝子検査の結果を得るべきである (グレード A, 強い推奨)。

- ・ 骨格異常, 神経異常, 眼異常, 耳異常, 泌尿器異常などの腎外徴候, ネフローゼ症候群の二次的原因(主に感染性)の検索を含めた, 慎重な身体診察を推奨する(表 2)(グレード A, 強い推奨)。
- ・ SRNS の免疫学的または感染性の原因を検索し, 蛋白尿の程度, eGFR (estimated glomerular filtration rate), および腎組織学的評価を行うために, 表 2 に記載されている血液検査, および尿検査を行うことを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ 遺伝子検査を行う前であっても, SRNS 患者の兄弟に尿検査を行うことを推奨する(グレード C, 中程度の推奨)。

### エビデンスと根拠

SRNS の原因遺伝子(表 3 に記載)を早期に同定することは重要である。なぜなら, これらの患者は免疫抑制の恩恵を受ける可能性が低く, 逆に投与が長期化し, 害を及ぼす可能性があるためである。家族性を確認するために家族歴を明確化し, 遺伝性疾患の腎外徴候(補足表 S7)を特定するために慎重な身体診察を行うことが不可欠である。SRNS は時々, 主にサイトメガロウイルス(cytomegalovirus:CMV), ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus:HIV), B 型肝炎, マラリア, パルボウイルス B19, 梅毒などの感染症に続発することがある。SRNS の他の原因としては, 鎌状赤血球症, リンパ腫, 膜性腎症, 膜増殖性糸球体腎炎, C3 腎症, IgA 腎症, 全身性エリテマトーデス, アルポート症候群/コラーゲン IV 腎症, アミロイドーシス, 血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy:TMA)などがある。特に eGFR が低下している患者では, これらの疾患に対する検査を考慮すべきであり, 腎生検, 遺伝子検査, および/または補体(C3, C4), 抗核抗体, 抗ストレプトコッカス抗体, および ANCA の評価も検討する。疾患経過の後半では, eGFR の低下が疾患の進行, 急性腎障害(acute kidney injury:AKI), または薬物毒性を示唆することがある。ドップラー評価を含む腎臓超音波検査は, 蛋白尿の原因となり得る先天性腎尿路異常や血栓症の評価に役立つ。常染色体劣性 SRNS の場合, 兄弟が発症するリスクは 25%であるため, 兄弟の尿検査を行うことを推奨する。

### 遺伝子検査と腎生検の適応

- ・ 可能であれば, 原発性 SRNS と診断されたすべての小児に対して遺伝子検査を実施することを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ 家族性の症例(蛋白尿/血尿の家族歴, または原因不明の慢性腎臓病), 腎外徴候を有する症例, および腎移植を準備中の症例では, 遺伝子検査を優先することを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。



- ・ SRNS と診断されたすべての小児に対して腎生検を行うことを推奨する。ただし、感染症や悪性腫瘍関連の二次性の場合、家族性および/または症候性の場合、SRNS の遺伝的要因を有する可能性がある場合は除く(グレード A, 強い推奨)。
- ・ 小児 SRNS では、特に優先症例(上記参照)で結果がすぐに(数週間以内に)入手できることを条件に、腎生検前に遺伝子検査を行うことを推奨する(グレード D, 弱い推奨)。
- ・ 初期はステロイド感受性であったが、疾患経過で後に SRNS を発症した患者(すなわち、二次性ステロイド抵抗性)に遺伝子検査を行うことを推奨しない(グレード C, 中程度の推奨)。

## エビデンスと根拠

### 遺伝子検査

SRNS 患者における遺伝子検査は、(i) 患者とその家族に明確な診断を与え、(ii) 治療可能な SRNS の形式(例えば、コエンザイム Q10)を明らかにし、(iii) 腎生検を回避し、免疫抑制療法の早期離脱を可能にし、(iv) 腎移植後の再発リスクを含む、正確で十分な情報に基づいた遺伝カウンセリングを可能にし[23, 24]、(v) 腎外徴候の適切な診断と管理を可能にする[25, 26]。全エクソームシーケンシング(hole exome sequencing: WES)技術により、現在、小児の 10~30%が単一遺伝子疾患と診断されている[8]。*NPHS2*, *WT1*, *NPHS1* 変異は、ヨーロッパでは最も一般的な遺伝性 SRNS の原因であり、遺伝的要因がある症例のそれぞれ 42, 16, 13%を占めている[26]。*NPHS2* 変異は、コーカサス人における散発例の 20~30%以下で、SRNS を引き起こす[23]。原因となる突然変異を同定できる可能性は、発症時の年齢に反比例しており、家族歴または腎外徴候を有すると増加するが[27]、ある集団では一般的に関与している遺伝子が、別の集団では一般的ではない場合がある[28-30]。単一遺伝疾患の遺伝形式をとる SRNS では、治療効果がないことを裏付けるエビデンスがあるため、免疫抑制療法を中止すべきである[31]。

### 腎生検

腎生検では、上記の他の鑑別診断(例えば膜性腎症)を除外し、原発性ポドサイトパチー(微小変化型、巣状分節性糸球体硬化症、またはびまん性メサンギウム硬化症)を確認することが可能である。さらに、予後マーカーとして、尿細管萎縮、間質の線維化、糸球体硬化の検出とグレーディングが可能である[32, 33]。したがって、小児 SRNS と診断したら、免疫抑制に反応しないことが知られている単一遺伝疾患の遺伝形式をとる SRNS が明確に同定されない限り、カルシニューリン阻害薬による治療開始前に、基礎病理を決定するための腎生検を、補足資料に記載している現行基準に従って実施すべきである。これは、遺伝子検査の実施が難しい環境では特に重要である。

### 遺伝子検査とカウンセリング

- ・ 臨床表現型が特定の状態を示唆する場合を除き、包括的な遺伝子パネル解析(すなわち、現在知られているすべての SRNS の遺伝子を含む次世代シーケンシングパネル、これは今のところ遺伝子検査に対する最も費用対効果の高いアプローチである)を推奨する(遺伝子は表 3 に記載)。臨床表現型が特定の状態を示唆する場合は、単一遺伝子解析を行うことを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ American College of Medical Genetics [34]のガイドラインに従って、同定された遺伝子変異の病原性を決定することを推奨する。症例を選択して、家族分析を実施してもよい(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ 予想される、および予想されない遺伝学的所見を、患者とその家族が解釈するための補助として、遺伝カウンセリングを行うことを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。

### エビデンスと根拠

現在の標準に従って遺伝子検査を行うことを推奨する[24, 35]。これには、サンガーシーケンシングによる病原性、あるいは病原性の可能性が高い変異の確認が含まれる。既知の遺伝子パネルで原因となる変異が見つからない場合、特に遺伝的要因の疑いが高ければ、全エクソームシーケンシングまたは全ゲノムシーケンシングを検討してもよい。意義が不明な変異の解釈には注意と専門知識が必要である[36]。遺伝カウンセリングを行わなければ、患者とその家族は遺伝的所見の意義を理解できないかもしれない[37]。

### 感染症のスクリーニング

- ・ 臨床的に潜在性結核感染症が疑われる場合、または流行地域に居住あるいは旅行している場合には、国別のガイドラインにしたがって評価を行う(すなわち胸部 X 線撮影、ツベルクリン反応検査、クオンフェロン測定など)ことを推奨する(グレード C, 中程度の推奨)。
- ・ B 型肝炎, C 型肝炎, 梅毒, HIV の検査を推奨する。(i) ネフローゼ症候群の二次的原因を除外するため、また、(ii) 免疫抑制、特にリツキシマブ投与の前に、これらの感染症が各国で流行していることを考慮して、検査することを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。

### エビデンスと根拠

各国ごとの疾患有病率と個人のリスクを考慮して、SRNS の二次的原因となる感染症の評価を完了させるべきである。

## 治療

### SRNS における第一選択の非免疫抑制療法

- SRNS と診断された時点で、RAAS 阻害薬のアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin converting enzyme inhibitors : ACEi) またはアンジオテンシン受容体阻害薬 (angiotensin receptor blockers : ARB) を開始することを推奨する (図 2) (グレード B, 中程度の推奨)。
- RAAS 阻害薬開始後に、早朝尿で尿蛋白量の変化を確認することを推奨する (グレード D, 弱い推奨)。
- 忍容できる限り、補足表 S8 に記載されている最大承認用量を目指すことを推奨する (グレード C, 弱い推奨)。
- ACE 阻害薬や ARB は CKD ステージ 4 の患者には注意して使用すべきであり、血管内血液量減少、急性腎障害、高カリウム血症、頻回の嘔吐・下痢がある場合には、投与を開始しないか、投与を中止すべきである (グレード X, 強い推奨)。
- 腎不全であっても蓄積しないため、腎代謝ではない RAAS 阻害薬 (ラミプリルや ARB など) を使用することを推奨する (グレード D, 弱い推奨)。
- RAAS 阻害薬の催奇形性作用を避けるために、思春期の女性は確実な避妊を行うべきである (グレード X, 強い推奨)。

## エビデンスと根拠

CKD 患者において、RAAS 阻害薬の ACE 阻害薬または ARB は、糸球体内圧を低下させ、CKD の進行を抑制し、蛋白尿を減少させる[38-42]。ACE 阻害薬は用量依存性で、最大 30% 程度の尿蛋白量減少効果が期待されるため、忍容できる限り、承認されている最大用量を目標とすることを推奨する[39]。小児 SRNS では、PDN 以外の追加薬を使用せずに、ACE 阻害薬または ARB による治療で完全寛解したとの報告がある[43]。したがって、SRNS が確定または疑われる小児では、PDN 開始から早ければ 4 週間、いわゆる確認期間中に ACE 阻害薬または ARB を開始してもよい。しかし、特に CKD が進行している患者や血管内血液量が減少している患者では、ACE 阻害薬/ARB は急性腎障害のリスクを増加させる可能性がある[44, 45]。急性腎障害や死亡を含む有害事象のリスクが高まるため、ACE 阻害薬と ARB の併用は推奨されない[46]。CKD でも蓄積しない腎代謝以外の薬剤を選択すべきである (補足表 S8) [44]。RAAS 阻害薬の催奇形性を避けるために、思春期の女性は避妊が不可欠である[47]。

### 小児 SRNS における第一選択免疫抑制療法

- ・ SRNS では、カルシニューリン阻害薬(シクロスポリンまたはタクロリムス)を第一選択の免疫抑制療法とし、診断が確定した時点で開始することを推奨する(図 2)(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ SRNS の診断が確定した時点で PDN 治療を漸減し、6 か月後に中止することを推奨する(グレード D, 弱い推奨)。
- ・ eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 急性腎障害, および/またはコントロール不良の高血圧患者には、カルシニューリン阻害薬を保留または延期することを推奨する(グレード X, 強い推奨)。
- ・ SRNS が単一遺伝疾患の遺伝形式をとることが確認されている患者では、カルシニューリン阻害薬を保留し、PDN 治療を中止することを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ カルシニューリン阻害薬が利用できない場合や、費用が負担できない場合には、シクロホスファミド(経静脈または経口投与)単独、またはシクロホスファミドと高用量ステロイドの併用を推奨する(グレード D, 弱い推奨)。
- ・ 表 4 に示すように、免疫抑制薬の潜在的な副作用について患者および家族に認識させることを推奨する(グレード X, 強い推奨)。

### エビデンスと根拠

#### カルシニューリン阻害薬

小児 SRNS における第一選択療法であるカルシニューリン阻害薬の使用は、プラセボ[48], 無治療[49, 50], メチルプレドニゾロン経静脈投与[51], ミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil:MMF)とデキサメタゾンの併用[52], タクロリムス(tacrolimus:TAC)[53, 54], およびシクロスポリン(cyclosporine:CsA)またはタクロリムスとシクロホスファミド経静脈投与[55, 56], のいずれかとシクロスポリンの有効性を比較した 8 つの RCT で評価され、「完全寛解または部分寛解した人数」の転帰が評価された(補足表 S2)。プラセボ, 無治療, メチルプレドニゾロン経静脈投与と比較した場合, シクロスポリンは病理組織学的所見に関係なく優れた転帰(～75% vs 22%)を示した(リスク比 3.50 [95%CI 1.04～9.57])[14]。タクロリムスとシクロスポリンを比較した場合, 転帰に差はなかった(リスク比 1.05 [95%CI 0.87～1.25])[14, 53, 54]。シクロスポリンまたはタクロリムスはシクロホスファミド経静脈投与よりも効果的であった(78% vs 40%;リスク比 1.98 [95% CI 1.25～3.13])[55, 56]。ミコフェノール酸モフェチルとデキサメタゾンの併用と比較して, シクロスポリンの有効性は同等であった(46% vs 33%;リスク比 1.38 [95% CI 0.9～2.10])[52]。寛解維持に関

しては、タクロリムスはミコフェノール酸モフェチルと比較してより効果的であった(90% vs 45%; リスク比 2.01 [95%CI 1.32-3.07])[57]。シクロスポリンをプラセボ、無治療、またはメチルプレドニゾンと比較した場合、末期腎臓病を発症する患者数に差はなかったが、末期腎臓病の発症数は非常に少なかった[48, 51, 58]。カルシニューリン阻害薬をシクロホスファミド経静脈投与と比較した場合、シクロホスファミドでは重篤な副作用が増加したが、持続的腎毒性または死亡について差はなかった[55]。シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルとデキサメタゾンの併用、タクロリムスと比較した場合、末期腎臓病の転帰、またはeGFRの50%低下について差はなかった[52, 53, 55, 57]。

腎毒性があるため、eGFRが低下している患者、急性腎障害、および/またはコントロール不良の高血圧患者では、カルシニューリン阻害薬による治療は推奨されない。しかし、CKDであっても他に疾患管理の選択肢がない患者では、カルシニューリン阻害薬が蛋白尿を改善し、長期腎生存率を改善させる可能性がある[59]。

カルシニューリン阻害薬で6か月以内に少なくとも部分寛解を示さないSRNSは、カルシニューリン阻害薬抵抗性とみなされ、また、カルシニューリン阻害薬とは作用機序が異なる薬剤を併用し、累積12か月間の治療を行っても、治療に反応しない患者は多剤耐性と判断される(上記参照)。免疫抑制に反応しないことが知られている単一遺伝疾患の遺伝形式をとるSRNSであることが確認され、以前に免疫抑制に反応しなかった場合は、免疫抑制を中止すべきである。これらのカテゴリーの患者には、免疫抑制を中止したまま、CKDの進行により忍容できなくなるまでRAAS阻害薬を継続することを推奨する(図2)。

### アルキル化薬と低資源環境

PDN/プラセボと比較した場合、シクロホスファミドは完全寛解の転帰に差を認めなかった(リスク比 1.06 [95%CI 0.61-1.87])[60, 61]。全体では、PDN群の35%に対してシクロホスファミド群では36%の小児が完全寛解に至った[60]。シクロホスファミドを経静脈または経口投与されている患者でも同様の寛解率(それぞれ最大50%)が認められた[14, 62-64]。いくつかの観察研究で報告されたシクロホスファミドに対する反応は、ステロイド感受性ネフローゼ症候群とSRNSの、ある程度のオーバーラップを示しているかもしれない[65, 66]。遺伝子検査が一般的に行われていなかった2000~2010年以前の研究では、単一遺伝疾患の遺伝形式をとるネフローゼ症候群の原因を持つ小児が含まれていたため、シクロホスファミドの反応率が悪かった可能性がある。資源が限られた環境では、寛解導入するためにシクロホスファミドを試みてもよいが、反応がない場合は中止すべきである。クロラムブシルはRCTで評価されていないため、使用についての推奨はない。

### カルシニューリン阻害薬の投与計画, モニター

- ・ シクロスポリンの開始用量は3~5 mg/kg/日(最大250 mg/日)を1日2回経口投与することを推奨する(グレードB, 弱い推奨)。



- ・ タンデム質量分析法で測定された結果に基づき、全血中のトラフ値が 80~120 ng/mL となるように、少なくとも 1 日間隔でシクロスポリンの用量を漸増することを推奨する(グレード B, 弱い推奨)。
- ・ タクロリムスの開始用量は 0.1~0.2 mg/kg/日(最大 5 mg/日)を 1 日 2 回経口投与することを推奨する(グレード B, 弱い推奨)。
- ・ トラフ値が 4~8 ng/mL になるようにタクロリムスの用量を漸増することを推奨する。また、少なくとも 3 日間隔で漸増することを推奨する(グレード B, 弱い推奨)。
- ・ シクロスポリン/タクロリムスのトラフ値が目標値に達するまで、少なくとも週 1 回、その後は 1~3 か月ごとに、シクロスポリン/タクロリムスのトラフ値および安全性パラメータとして血清クレアチニン値をモニターすることを推奨する(グレード D, 弱い推奨)(表 2)。
- ・ eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以下に低下した場合、カルシニューリン阻害薬の減量あるいは中止を推奨する(グレード X, 強い推奨)。

### エビデンスと根拠

服用 2 時間後(C2)のシクロスポリンモニターは、最も正確に血中濃度を評価するための単一タイムポイントであるが[67], SRNS の C2 目標血中濃度は広く確立されておらず、日常的に使用するのには実用的ではない。代わりに、タンデム質量分析法によるトラフ値の全血測定が推奨される。これらの測定法は、以前使用されていた免疫学的測定法よりも測定値が低くなる。RCT で報告されたシクロスポリン血中濃度の範囲は大きく異なる[48, 49, 52, 53, 56, 58]。最近の研究では、5~6 mg/kg/日の初期開始用量で、低いシクロスポリン血中濃度(80~150 ng/mL のトラフ値)を使用している[53-55, 57]。高いシクロスポリントラフ値の方が効果は強くなるかもしれないが、たとえシクロスポリンのトラフ値が低くても長期的な腎毒性と関連する可能性があるため、シクロスポリンのトラフ値目標を 80~120 ng/mL とし、安全パラメータとして血清クレアチニン値も合わせて検査することを推奨する。シクロスポリンの高用量(C2 値 > 600 ng/mL)は、特に小児ステロイド依存性ネフローゼ症候群で ACE 阻害薬/ARB と併用した場合、シクロスポリン腎毒性のリスクが高くなることが示されている[68]。血中濃度が定常状態になるまでは毎週、その後は 1~3 か月ごとにモニターすべきである。

### カルシニューリン阻害薬の治療期間

- ・ カルシニューリン阻害薬に対する反応を判断するために、最低でも 6 か月の治療期間を設定することを推奨する(グレード B, 弱い推奨)。



- ・ 6 か月の時点で部分寛解に至らなかった場合は、カルシニューリン阻害薬を中止すべきである(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ 完全寛解に至った場合には、寛解を維持するために必要な最低用量までカルシニューリン阻害薬を減量すべきである。また、これらの患者では腎毒性のリスクを軽減するために 12~24 か月後にカルシニューリン阻害薬の中止を検討することを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。これらの患者では、腎毒性を最小限に抑えつつ寛解を維持するためにミコフェノール酸モフェチルへの変更を検討してもよい(下記参照)。
- ・ 部分寛解に至った場合は、カルシニューリン阻害薬を同一用量で最低 12 か月間継続することを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。

### エビデンスと根拠

長期の免疫抑制に関連した腎毒性や副作用のリスクがあるため(表 4 参照)、少なくとも部分寛解が得られない場合は、6 か月後にカルシニューリン阻害薬を中止すべきである。完全寛解に至った場合は、12~24 か月後にカルシニューリン阻害薬の中止を検討することを推奨する。再発治療については「再発の治療」を参照のこと。

#### ミコフェノール酸モフェチル

- ・ eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満である SRNS の小児で免疫抑制を検討した場合、カルシニューリン阻害薬による腎毒性のリスクを考慮して、ミコフェノール酸モフェチルを使用することを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ 小児 SRNS において、カルシニューリン阻害薬投与後に寛解し、再発時にステロイド感受性となった場合には、寛解を維持するためにミコフェノール酸モフェチルの使用を検討することを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ カルシニューリン阻害薬で少なくとも 12 か月間完全寛解を維持した SRNS は、カルシニューリン阻害薬を継続するのではなく、代替の免疫抑制薬としてミコフェノール酸モフェチルへの変更を検討することを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。

### エビデンスと根拠

eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満である SRNS の小児で免疫抑制を考慮する場合は、カルシニューリン阻害薬の腎毒性を避けるために、ミコフェノール酸モフェチルを使用することができる。シクロスポリンの寛解率は、ミコフェノール酸モフェチルとデキサメタゾンの併用と比較して、優位性

はなかった(45% vs 33%)[52]。SRNSの小児で、カルシニューリン阻害薬投与後に寛解に至り、その後の再発がステロイド感受性であった場合、ステロイド感受性の再発におけるミコフェノール酸モフェチルを評価したRCT[22, 69, 70]に基づいて、寛解維持のためにミコフェノール酸モフェチルを使用してもよい。カルシニューリン阻害薬以外の免疫抑制薬に切り替える理由は、長期的なカルシニューリン阻害薬の毒性を避けるためである。小児SRNSにおいて、定期的な薬物モニターを行いながら平均1.7年のカルシニューリン阻害薬治療を行った後、プロトコールでカルシニューリン阻害薬からミコフェノール酸モフェチルへの変更を行ったところ、結果は良好であった[71]。しかし、タクロリムスで寛解した患者では、タクロリムスからミコフェノール酸モフェチルへ変更すると、寛解維持効果が悪化することがRTCで示された[57]。ステロイド感受性ネフローゼ症候群での結果を踏まえ、SRNS患者ではミコフェノール酸モフェチルの開始用量を1200 mg/m<sup>2</sup>/日とし、ミコフェノール酸曝露量(AUC) > 50 μg×h/mLを目標に治療薬モニターを行うことを推奨する[22]。

### 腎生検の再検

- ・ フォローアップ中に原因不明のeGFR低下や蛋白尿の増加があった場合、カルシニューリン阻害薬による腎毒性を評価するために、腎生検の再検を検討することを推奨する(グレードC, 弱い推奨)。
- ・ カルシニューリン阻害薬に長期間(2年以上)曝露されている患者や、カルシニューリン阻害薬治療を再開して2回目の治療を受けている患者は、腎生検を検討することを推奨する(グレードC, 弱い推奨)。

### エビデンスと根拠

原因不明のeGFR低下または蛋白尿増加は、特にカルシニューリン阻害薬の長期治療を受けている患者では、疾患の進行または薬剤毒性によるものである可能性がある。腎毒性は、光学顕微鏡での動脈硝子化、平滑筋空胞化、虚血性系球体虚脱、傍系球体装置過形成、(縞状の間質線維化および尿細管萎縮の存在で裏付けられ、また電子顕微鏡でのミトコンドリア障害の存在で裏付けられる[72]。

### グルココルチコイドの併用

- ・ カルシニューリン阻害薬とRAAS阻害薬を併用した、ルーチンでの長期(6か月以上)PDN治療を推奨しない(グレードC, 中程度の推奨)。
- ・ カルシニューリン阻害薬開始後のPDNは以下のように漸減することを推奨する。40 mg/m<sup>2</sup> 隔日投与を4週間、30 mg/m<sup>2</sup> 隔日投与を4週間、20 mg/m<sup>2</sup> 隔日投与を4週間、10 mg/m<sup>2</sup> 隔日投与を8週間、その後中止する(グレードD, 弱い推奨)。

## エビデンスと根拠

プレドニゾンはいくつかの RCT で併用薬として使用されている[52, 53, 55, 56]。PDN の用量と期間は、1 mg/kg/日の隔日内服を 6 か月間で投与するものから、0.3 mg/kg/日を 6 か月間投与するものまで様々であった。SRNS において、PDN 内服による長期間治療が有益であるか、また、ステロイド毒性を引き起こすかについてのエビデンスはない。したがって、上記のレジメンを使用して PDN を段階的に減量することを推奨する[73, 74]。PDN は、特にグルココルチコイド毒性を呈する患者では、より早期に中止してもよい。しかし、これはカルシニューリン阻害薬で完全寛解に至った後にステロイド依存性となった、一部の SRNS には当てはまらない。このような患者には、状況に応じて低用量 PDN の隔日内服による追加治療を行う。

## セカンドラインアプローチ

- ・ 遺伝性疾患、症候群性疾患ではない SRNS で、カルシニューリン阻害薬で少なくとも部分寛解に至らなかった患者には、SRNS に対する効果が期待される新しい治療法を評価する臨床試験への参加を依頼すべきである(グレードなし)。
- ・ 臨床試験が利用できない場合は、リツキシマブの使用を検討してもよい(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ CD19 細胞数を  $5/\mu\text{L}$  以下または 1%以下にするために、リツキシマブを 1 回用量  $375\text{ mg/m}^2$  で 2 回点滴投与することを推奨する(通常、2 週間以内に 1~2 回点滴投与する)(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ 結核、B 型肝炎、JC ウイルス感染症がある場合は、リツキシマブを投与してはならない。臨床的に疑いがあり、地域で流行している場合には、胸部 X 線検査、結核の皮膚検査または血液検査、肝酵素が上昇している場合には血清 HBs 抗原検査、JC ウイルス感染を示唆する神経症状がある場合には髄液検査によるスクリーニングを行ってからリツキシマブを開始すべきである(グレード X, 強い推奨)。
- ・ リツキシマブ抵抗性またはリツキシマブ不耐性の患者では、オフアツマブの使用や血漿交換、免疫吸着、脂質アフエレーシスなどの血液浄化療法を検討してもよい(グレード C, 弱い推奨)。

## エビデンスと根拠

観察研究では、多剤耐性 SRNS に対するレスキュー治療としてリツキシマブを投与された患者の 30%程度で完全寛解が認められた[75-85]。しかし、リツキシマブは血漿交換や免疫吸着を含む治療プロトコールと比較して優れたものではなかった[85]。ほとんどの多剤耐性 SRNS の研究

において、CD19 細胞数を  $5/\mu\text{L}$  以下、またはリンパ球数の 1% 以下に減少させるために、1 回用量  $375\text{ mg}/\text{m}^2$  のリツキシマブが点滴投与され、通常は 2 週間以内の 1~2 回の点滴投与で十分であった。部分寛解または完全寛解に至った患者では、早朝尿の蛋白尿と B 細胞数をモニターし、B 細胞数回復後に蛋白尿が大幅に増加した場合 (CD19 細胞数  $> 5/\mu\text{L}$ 、またはリンパ球数の 1% 以上) には、2 回目のリツキシマブ投与を行うべきである。リツキシマブの禁忌には、B 型肝炎、結核、JC ウイルス感染症が含まれる。コトリモキサゾールの予防投与と年齢に応じた予防接種の完了が推奨される(「抗菌薬予防投与と予防接種」のセクションを参照)。リツキシマブ治療後に血清 IgG 値をモニターすべきであり、30% の患者で低値となる[86, 87]。

いくつかの小規模な小児の研究において、リツキシマブ抵抗性またはリツキシマブ不耐性の症例、およびリツキシマブ治療を受けていない患者が、CD20 細胞を破壊する代替薬であるオファツムマブで完全寛解したことが報告されている[88-90]。オファツムマブは、2 つの研究では初回用量  $300\text{ mg}/1.73\text{ m}^2$  (最大  $300\text{ mg}$ )、その後  $2000\text{ mg}/1.73\text{ m}^2$  (最大  $2000\text{ mg}$ ) を週 5 回投与され[89, 90]、また 1 つの症例報告では  $750\text{ mg}/1.73\text{ m}^2$  で投与されている[88]。

多剤耐性 SRNS 患者には、様々な薬理学的および体外療法が試験的に適用されてきた。血漿浄化療法、血漿交換、免疫吸着、脂質アフェレーシス[91-93]、B7-1 阻害薬アバタセプト[94-96]、および経口ガラクトースによる治療を受けた症例報告[97-99]、または小規模なケースシリーズ中の少数例で、部分寛解または完全寛解に至ったと報告されている。これらの治療、およびその他の新規治療法を試験する臨床試験への患者の参加が強く奨励されている(現在進行中の研究は、以下にリストアップされている: <https://kidneyhealthgateway.com/trials-research/>)。

#### 無効例における免疫抑制薬の中止

- ・ さらなる免疫抑制を行うか否かを決定するために、既知のポドサイトパチー遺伝子のスクリーニングを行うことを推奨する(グレード X, 強い推奨)。
- ・ 遺伝性および/または多剤耐性 SRNS では末期腎不全への進行リスクが高いことについて、患者および両親にカウンセリングを行うことを推奨する(グレード X, 強い推奨)。
- ・ 効果のない免疫抑制療法を中止し、RAAS 阻害薬やその他の支持療法を含む免疫抑制以外の管理を継続することを推奨する(グレード X, 強い推奨)。
- ・ 遺伝的要因がない患者では、臨床試験が行われている新規治療法を選択肢として検討することを推奨する(グレード X, 強い推奨)。
- ・ 遺伝性を示す患者が、免疫抑制により部分寛解または完全寛解に至った場合は、以下のことを推奨する。

本当に病原性を持っているのかを確認するために、遺伝子変異を再検討すべきである(グレード A, 強い推奨)。

免疫抑制療法を継続するか中止するかの決定は、寛解により期待される利益(症状の緩和, 疾患増悪リスクの低下), 潜在的なリスク(治療関連の毒性, 感染症), および治療費についてのカウンセリングを親と行った後になされるべきである(グレード A, 強い推奨)。

### エビデンスと根拠

治療無反応は末期腎不全への急速な進行と関連している[11, 100, 101]。遺伝性 SRNS では、免疫抑制で完全寛解(2.7~3.0%)または部分寛解(10.8~16%)に至る割合が低いことが報告されている[9, 11, 101, 102]。遺伝性 SRNS は、遺伝的要因がない患者に比べて末期腎不全へ進行する頻度が高く(71~74% vs 4~29%), 腎生存期間の中央値が短い(45~48 か月 vs 58~205 か月)ことが示されている[11, 100-102]。不利益と利益のバランスを考えると、単一遺伝疾患の遺伝形式をとる SRNS では、治療反応性がないため、免疫抑制を中止することを推奨する。COQ 経路に欠陥のある患者では、COQ10 の補充を検討してもよい[103-105]。多剤耐性の患者では試験的治療に反応する確率が低いため、治療の有益性が低い可能性、および治療による毒性の可能性について、患者および両親に直接カウンセリングを行った後に治療を決定する[89, 91, 106-108]。

### 症状軽減と浮腫管理のための追加対策

#### 塩分

- ・ 小児 SRNS(補足表 S11)では、過剰な塩分摂取を避けることを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ 可能であれば栄養士から患者および家族に、適切な低塩食品および避けるべき高塩分食品について食事指導をすべきである(グレード D, 弱い推奨)。

#### 水分

- ・ SRNS では、ルーチンの水分制限を推奨しない(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ 尿量, 水分バランス, 血清ナトリウム値を考慮し、バランスのとれた水分摂取を推奨する(グレード C, 弱い推奨)。



## 利尿薬

- ・ 重度の浮腫を有する患者では、ループ利尿薬(フロセミドなど)による治療を検討することを推奨する。難治性浮腫の患者では、メトラゾン、サイアザイド系利尿薬、またはカリウム保持性利尿薬の追加も検討してもよい(グレード C, 中程度の推奨)。
- ・ 血栓症および急性腎障害のリスクがあるため、毛細血管再充満時間(capillary refill time)の延長、頻脈、血圧低下、乏尿などの血管内血液量減少の徴候がある患者には、利尿薬を投与すべきではない(グレード X, 強い推奨)。

## アルブミン投与

- ・ 難治性浮腫(心嚢液・胸水貯留, 全身浮腫, 性器浮腫)および/または症候性の循環血液量減少, または腎前性危機(血管内血液量減少による乏尿)を有する患者には, ヒトアルブミンの投与を推奨する(グレード C, 中程度の推奨)。
- ・ 20~25%のアルブミン 0.5~1 g/kg を 4~8 時間かけて経静脈投与し, 投与の途中および/または終了時にフロセミド(1~2 mg/kg を経静脈投与)を併用することを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ アルブミン投与を受けている小児は, 最初は血圧と心拍数を 30 分ごとに測定し, 血管内の水分過剰を示唆する症状が現れた場合は, 投与速度を緩めるか中止するべきである(グレード X, 強い推奨)。

## タンパク摂取

- ・ SRNS では, タンパク摂取量の増量を推奨するエビデンスは不十分である(グレードなし)。

## エビデンスと根拠

ネフローゼ症候群における重度の浮腫は, 血管内容量減少(“underfilled patient”)または容量過剰(“overfilled patient”)のいずれかに関連している可能性がある[109]。したがって, 浮腫の程度と血管内容量の状態に応じて, すべての治療を調整する必要がある。尿がナトリウム保持(ナトリウム排泄率[FeNa] < 0.2%)の場合, 末梢血管収縮(毛細血管再充満時間の延長), 頻脈, 低血圧, 乏尿が血管内容量減少の臨床指標となる。対照的に, 高血圧および FeNa > 0.2%は, 容量過剰を示唆する[110-112]。

## 塩分

“underfilled”および“overfilled”仮説によると, 特発性ネフローゼ症候群における浮腫形成は, 塩



分保持および/または塩分排泄の減少と関連していると考えられている[109]。したがって、小児ネフローゼ症候群ではナトリウム摂取量 $< 2 \text{ mEq/kg/日}$  ( $< 35 \text{ mg/kg/日}$ )の厳格な食事制限が推奨されてきた[110, 113, 114]。しかし、このような強力なナトリウム制限は小児では実行が難しく、多くの患者では希望されないかもしれない。したがって、上限を決めるのではなく、浮腫の程度に応じて過度の塩分摂取を避けることを推奨する(補足表 S11)。これには通常、栄養士による食事指導が必要である。

### 水分

ネフローゼ症候群では、維持量の3分の2まで水分を制限することが推奨されてきた[111]。しかし、これは浮腫を併発しているにもかかわらず、すでに血管内容量が減少している患者(“underfilled patients”)を、症候性の循環血液量減少のリスクにさらす可能性がある。したがって、SRNSではルーチンでの水分制限を推奨しない。その代わりに、尿量、水分バランス、血清ナトリウム(血清ナトリウムが低い場合は体液過剰を示唆する)を考慮に入れた、バランスのとれた水分摂取を推奨する。患者は、のどの渇きを増加させる塩分の多い食品を避けるべきである(補足表 S11)。

### 利尿薬

小児ネフローゼ症候群の血管内容量増加(“overfilled patient”)を伴う重症浮腫に対する利尿薬単独での治療は、安全で効果的であるが[113]、一方で利尿薬による積極的な治療は、“underfilled patients”の場合には、血管内容量減少、急性腎障害、および血栓症のリスクを伴う[115]。したがって、上記の臨床指標に基づいて血管内容量減少が除外された場合にのみ、重症浮腫に対し利尿薬(ループ利尿薬が好ましい)による治療を検討することを推奨する。メトラゾン、サイアザイド、または上皮性ナトリウムチャネル阻害薬のアミロライド、およびアルドステロン拮抗薬のスピロラク톤を含むカリウム保持性利尿薬との併用療法は、ループ利尿薬単独と比較して利尿作用を増強することができるため、難治性浮腫の患者では考慮すべきである[116]。しかし、重度の低カリウム血症、高カリウム血症、循環血液量の減少、およびアルカローシスを避けるために、患者を注意深く観察する必要がある[117-120]。フロセミドは作用時間が短く( $t_{1/2}$  6時間)、経口バイオアベイラビリティに大きなばらつきがあるため(10~100%)、利尿反応が悪い場合には、少なくとも1日2回経口投与するか、経静脈投与する必要がある[121, 122]。

### アルブミン投与

ループ利尿薬と組み合わせたアルブミン投与は、重度の難治性浮腫患者、特に“underfilled patients”においては、膠質浸透圧および腎血行動態が改善することにより利尿を増加させる[123-125]。しかしながら、これらの薬は一過性にしか作用せず[126]、特に急速に投与された場合、“overfilled patients”の場合、および乏尿の場合には[126]、アレルギー反応[127]、呼吸不全、うっ

血性心不全の危険性がある。したがって、患者の血管内容量の状態および尿量の慎重な評価が必須である[110]。20～25%アルブミン、最大投与量 1 g/kg を少なくとも 4 時間かけて投与するのが安全と考えられている[128]。重度の浮腫(心嚢液・胸水貯留、全身浮腫、性器浮腫)、症候性の循環血液量減少、または腎前性危機の患者では、アルブミン投与を制限することを推奨する。アルブミン投与の途中および/または終了時にフロセミドを併用すると、利尿作用が増強される。

### タンパク摂取

低アルブミン血症は、血栓症および急性腎障害のリスクを含む、SRNS におけるいくつかの合併症と関連しているが[115]、経口タンパク摂取量の増加が血清アルブミン値、または患者の転帰を改善するというエビデンスはない[129]。

### 生活習慣に関する推奨

- ・ 小児 SRNS では、身体活動と健康的な栄養をサポートし、患者の能力と CKD ステージに合わせた適応のサポートを推奨する。喫煙を控えることを推奨する(グレード C, 中程度の推奨)。

### エビデンスと根拠

SRNS は心血管疾患[130]および骨の健康障害[131, 132]のリスクが高い。したがって、定期的な身体活動を行うこと、喫煙、電子タバコ、または薬物の使用を控えること、および一般集団と同様の健康的な栄養摂取を行うことを推奨する。栄養士の指導のもと、十分なエネルギー摂取を行い、塩分(上記参照)やリンの過剰摂取を避け、子どもの年齢、身長の高い子どもは身長年齢、および CKD のステージに合わせた栄養指導を行うべきである[133, 134]。缶詰、冷凍食品、加工食品ではなく、新鮮な食材を使用した家庭料理を食べることが好ましい(補足表 S11)。缶詰、冷凍食品、加工食品は、腸で最大 100%吸収される塩分、無機リンの含有量が非常に高いためである[134]。

## ネフローゼ症候群の合併症と薬の副作用のモニターと管理

### 合併症のモニター

- ・ 難治性ネフローゼ症候群の合併症や薬の副作用(表 4 参照)のモニターを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。

### エビデンスと根拠

疾患関連の合併症としては、感染症、低ガンマグロブリン血症、高脂血症、高血圧、甲状腺機能低下症、静脈血栓塞栓症、ビタミン D 欠乏症、成長障害、肥満、栄養不良、急性腎障害、CKD などがある。薬剤の潜在的な副作用を表 4 に示し、登録/研究で使用するための主要評価項目のパ

ラメータを補足表 S9 に示す。

## 介入—予防と治療

### 低ガンマグロブリン血症—免疫グロブリン補充

- ・ 血清 IgG 値が低く、かつ再発および/または重症感染症がある場合には、免疫グロブリン補充を検討することを推奨する(グレード D, 弱い推奨)。

### エビデンスと根拠

血清 IgG 値が低下した患者へ、ルーチンで IgG 補充を行うことに議論がある理由としては、(a) 補充後、急速に尿から喪失する、(b) 市販の免疫グロブリン製剤に含有されている IgG は、敗血症の原因となる主な細菌(ブドウ球菌、連鎖球菌、グラム陰性菌)に対する力価が低い[135]、(c) コストが高い、などが挙げられる。したがって、再発および/または重症感染症を呈する患者には、二次性低ガンマグロブリン血症を呈する他の症例と同様に、予防的 IgG 補充を検討することを推奨する[136]。

### 抗菌薬の予防投与

- ・ 小児 SRNS では、ルーチンでの抗菌薬の予防投与を推奨しない(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ リツキシマブ治療を受けた患者には、B 細胞の回復具合と免疫抑制薬の併用療法に応じて、3~6 か月間コトリモキサゾールによる抗菌薬の予防投与を推奨する(グレード C, 弱い推奨)。

### エビデンスと根拠

ネフローゼ症候群関連死の 60%は感染に起因するものであるが[137]、小児 SRNS において抗菌薬の予防投与を推奨するエビデンスはない[138-142]。感染症の 30~50%は肺炎球菌感染によるもので、残りはグラム陰性桿菌(主に大腸菌)によるものである[2, 114, 137, 143-146]。肺炎球菌性腹膜炎を 1 回予防するためには、110 人の子どもたちを 1 年間治療する必要があると推定されている[147]。ニューモシスチス・イロペチイによる肺炎の死亡率が高いことを考えると、リツキシマブ療法を受けている患者には、B 細胞の回復具合と併用している免疫抑制薬に応じて、3~6 か月間コトリモキサゾールを投与することを推奨する[75]。コトリモキサゾールの予防投与は、乳幼児(少なくとも生後 4 週)および小児には、1 日 1 回の単回投与、または 12 時間ごとに 2 回に分けて週 3 回(3 日連続または隔日)、5~10 mg TMP/kg/日または 150 mg TMP/m<sup>2</sup>/日(最大 TMP 量 320 mg/日)が推奨されている[148]。思春期の経口投与量は、1 日 80~160 mg の TMP を 1 日 1 回、または 160 mg の TMP を週 3 回である[149]。eGFR < 30 mL/m<sup>2</sup>/min の場合コトリモキサゾールの用量は 50%減量が必要であり、eGFR < 15 mL/m<sup>2</sup>/min の場合にはコトリモキサゾールの

使用は推奨されない。このような場合には、予防的にエアゾール化されたペンタミジンを使用することも選択肢として考えられるが、その有効性については十分なエビデンスが得られていない。

### 予防接種

- ・ 発症時に予防接種の状況を確認し、特に有荚膜菌(肺炎球菌, 髄膜炎球菌, インフルエンザ菌)と、可能であれば水痘・帯状疱疹ウイルスを含めて、すべての予防接種を遅滞なく完了させることを推奨する(グレード A, 強い推奨)。
- ・ 不活化インフルエンザワクチンを毎年接種することを推奨する(グレード A, 強い推奨)。
- ・ 免疫抑制状態の患者への不活化ワクチンおよび生ワクチンの投与については、各国のワクチン接種ガイドラインに従うことを推奨する(グレード A, 強い推奨)。
- ・ カルシニューリン阻害薬, ミコフェノール酸モフェチル, PDNを含む免疫抑制薬を連日服用している SRNS の患者には、生ワクチンを投与すべきではない(グレード X, 強い推奨)。

### 水痘の感染予防

- ・ 感受性の高い患者(すなわち、水痘ワクチンを接種していない、または水痘に対する免疫が不十分な状態で水痘に曝露した患者)には、水痘・帯状疱疹免疫グロブリン(varicella-zoster immunoglobulin: VZIG)の投与を推奨する(グレード A, 強い推奨)。
- ・ 水痘・帯状疱疹免疫グロブリンが入手できない場合は、曝露後 7~10 日以内のアシクロビル経口投与(10 mg/kg, 1日4回, 7日間)を推奨する(グレード C, 中程度の推奨)。
- ・ 水痘に対する免疫がない患者は、寛解期かつ免疫抑制薬を内服していない時期に、水痘ワクチンを接種することを推奨する(グレード A, 強い推奨)。

### エビデンスと根拠

小児 SRNS において、水痘感染は生命を脅かす可能性がある。米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)は、感受性の高い患者、すなわちワクチンを接種しておらず、水痘の既往がない患者の水痘症状を軽減するために、水痘・帯状疱疹免疫グロブリンを承認した[150]。水痘・帯状疱疹免疫グロブリンは、できるだけ早く、曝露後 10 日以内に投与すべきである[151-154]。残念ながら、ほとんどの国では水痘・帯状疱疹免疫グロブリンの入手は容易ではない。免疫が正常な 52 人の小児を対象とした 2 つの小規模研究と、コルチコステロイドを投与されている腎臓病の小児 8 人を対象とした研究では、曝露後 7~10 日以内にアシクロビル投与を開始し、7 日間継

続すると、水痘のリスクが減少することが示唆されている[155-157]。寛解し免疫抑制薬を服用していない場合は、水痘に対する免疫のない患者およびその家族へ、水痘ワクチンを接種すべきである。

### 血栓症の予防

- ・ 患者をできるだけ動かし、用途が明らかかつ一時的な必要性がある場合を除き、中心静脈ラインを留置しないことを推奨する(グレード X, 強い推奨)。
- ・ 小児 SRNS では、血栓症の既往歴やリスクがなければ、ルーチンの予防的抗凝固療法を推奨するには十分なエビデンスがない(グレードなし)。
- ・ 静脈血栓塞栓の既往歴がある患者には、低分子ヘパリンまたは経口抗凝固薬による予防的抗凝固療法を行い、追加の危険因子(中心静脈ライン留置, 既知の遺伝性血栓性素因, 入院を伴う急性疾患, 感染症または脱水症のリスク)を有する患者には治療を検討することを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ 中心静脈ライン, 持続的なネフローゼレベルの蛋白尿, および血栓性素因の家族歴があることを含む, 追加の危険因子がある SRNS では、血栓性のスクリーニングを推奨する(表 2)(グレード C, 弱い推奨)。

### エビデンスと根拠

小児ネフローゼ症候群における血栓塞栓性イベントの発生率は 3%と報告されている([158-160]にまとめられている)。危険因子には、疾患関連の凝固亢進, 根本的な血栓性素因, 感染症[161], および中心静脈ラインなどの治療がある。SRNS の小児全員に、基準の凝固検査(表 2 に記載)を初期検査時に実施すべきである。ハイリスク(血栓性イベントの既往, または既知の遺伝性血栓性素因)の患者では、抗凝固タンパク(例えばプロテイン C, プロテイン S, アンチトロンビン)の遺伝的欠損, およびプロトロンビン(factor II G20210A)と第 V 因子遺伝子(factor V G1691A)における一塩基多型のスクリーニングを行い、広く血栓性スクリーニングを行うことを推奨する。また、血栓リスクの高い SRNS の患者には、短期的には低分子ヘパリンによる予防的抗凝固療法を、長期的にはビタミン K 拮抗薬による予防的抗凝固療法を検討することを推奨する[158]。

### 高脂血症や脂質異常症の治療

- ・ 多剤耐性ネフローゼ症候群が持続し、空腹時 LDL コレステロール値が持続的に高い( $> 130$  mg/dL;  $> 3.4$  mmol/L)小児に対しては、年齢に応じた脂質低下療法を検討することを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。



## エビデンスと根拠

長期間にわたる高脂血症/脂質異常症は、持続性ネフローゼ症候群を悪化させ、心血管疾患の危険因子となるが、小児における抗脂質異常症治療の指針となるデータは乏しい[162-166]。小児ネフローゼ症候群を対象とした非対照研究では、スタチンと生活習慣の変更を併用することにより、LDL および総コレステロール値が 30~40%減少することが示されたが、小児 SRNS を対象とした RCT では脂質レベルの有意な減少は示されなかった[167-169]。脂質異常症に関連した心血管系の罹患率が高いことを考えると、LDL コレステロール値が持続的に 130 mg/dL (3.4 mmol/L) を超える小児 SRNS では、食事の変更、身体活動の強化、体重管理などの生活習慣の変更を開始し、脂質低下療法を提案する[166]。ネフローゼ症候群で、脂質低下作用があるスタチンの使用を推奨するエビデンスはない。空腹時 LDL コレステロール値が持続的に 160 mg/dL (4.1 mmol/L) を超える場合[140, 170]、または心血管のリスク因子がある場合には、さらに早い段階 (> 130 mg/dL (3.4 mmol/L)) でスタチンを検討することを推奨する専門家もいる[166]。

## カルシウム、マグネシウム、ビタミン D の補充

- ・ イオン化および/またはアルブミン補正したカルシウム値に基づいて低カルシウム血症が存在する場合は、カルシウムの経口投与を推奨する(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ 25-OH-ビタミン D 値が低い (< 30 ng/mL) 場合には、コレカルシフェロールまたはエルゴカルシフェロールの補充を推奨する(グレード C, 中程度の推奨)。
- ・ 症候性低マグネシウム血症の場合には、経口マグネシウムの投与を推奨する(グレード D, 弱い推奨)。

## エビデンスと根拠

小児 SRNS では、ビタミン D 結合タンパク質と 25-ジヒドロキシビタミン D は尿から喪失し、ビタミン D 欠乏症を発症して低カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症、および骨の石灰化障害を引き起こす可能性がある[171]。これらの患者ではビタミン D の補充は有効であり[172-174]、他の CKD 患者と同様に推奨される[175]。カルシニューリン阻害薬は、下肢のけいれんを引き起こす低マグネシウム血症を来す可能性がある。マグネシウムの経口投与により、症候性低マグネシウム血症を回避可能である。

## 甲状腺ホルモンの補充

- ・ 甲状腺機能低下症の場合はレボチロキシン(T4)を補充することを推奨する(グレード A, 強い推奨)。



### エビデンスと根拠

小児 SRNS に合併する甲状腺機能低下症は、サイロキシン結合蛋白が尿中に損失するためである[176, 177]。したがって、高度蛋白尿が持続する患者では、TSH および遊離 T4 値を定期的にモニターすべきである(表 2)[178, 179]。TSH 値が 10 mU/L を超え、遊離 T4 が低い小児では、レボチロキシン(T4)による治療を推奨する[180]。TSH 値が 4.5~10 mU/L で遊離 T4 が正常な無症候の小児では、甲状腺機能を定期的にモニターし、治療の適応を再評価する[177, 180, 181]。

### 高血圧と CKD 関連合併症の治療

- ・ 高血圧に対し、また貧血、代謝性アシドーシス、副甲状腺機能亢進症などの CKD に関連する合併症に対し、現行のガイドラインに従い治療を行うことを推奨する(グレード A, 強い推奨)。

### エビデンスと根拠

小児 SRNS は、心血管疾患のリスクが著明に増加する[130, 132]。高血圧(>年齢-性別および身長別 95 パーセンタイル)は、他の CKD の小児と同様、蛋白尿がない小児では血圧値が 75 パーセンタイル未満、蛋白尿がある小児では血圧値が 50 パーセンタイル未満になるように治療すべきである[182, 183]。その他の CKD 関連の合併症は、現在のガイドラインに従って治療すべきである[133, 175, 184]。

### 固有腎における SRNS 再発の診断・予防・治療

#### 再発防止

- ・ 初期の臨床的または組織学的パラメータから、SRNS の再発を予測することはできない(グレードなし)。

### エビデンスと根拠

寛解に至った後、どの程度まで薬物の漸減または中止をすべきか不明である[53, 71]。カルシニューリン阻害薬治療が有効であった患者の最大 70%で、中止した 6 か月または 12 か月後に再発がみられた。寛解後もカルシニューリン阻害薬またはミコフェノール酸モフェチルによる免疫抑制療法を、少なくとも 1 年以上継続することを推奨する[6, 57]。急激な中止ではなく、カルシニューリン阻害薬/ミコフェノール酸モフェチルを漸減することで、早期再発を防ぐことができるかもしれない[50]。

### 再発の治療

#### カルシニューリン阻害薬治療中の再発

- ・ 表 2 に示すモニタースケジュールに従い、血清トラフ値を使用してカルシニューリン阻害薬のアドヒアランスをモニターすることを推奨する(グレード C, 中程度の推奨)。

- ・ 寛解に至るまで、または最長で 4 週間、PDN(60 mg/m<sup>2</sup>/日)を連日内服し、寛解後は漸減することを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ カルシニューリン阻害薬に対する反応がない場合、頻回再発する場合、あるいは薬剤の副作用がある場合には、難治性 SRNS のプロトコールに従うことを推奨する(「セカンドラインアプローチ」を参照)(グレードなし)。

#### **免疫抑制療法離脱後の再発**

- ・ 寛解に至るまで、または最長で 4 週間、PDN(60 mg/m<sup>2</sup>/日)を連日内服し、寛解後は漸減することを提案する。あるいは、再発を防止できた免疫抑制薬を再開することを提案する(グレード D, 弱い推奨)。
- ・ 4 週間以内に完全寛解が得られない場合、頻回再発する場合、あるいは薬剤の副作用がある場合には、難治性 SRNS のプロトコールに従うことを推奨する(「セカンドラインアプローチ」を参照)(グレードなし)。

#### **エビデンスと根拠**

##### **SRNS 再発とステロイドの役割**

いくつかの研究では、SRNS の再発時に、寛解導入するための PDN 2 mg/kg/日の内服を行い[52, 53], PDN 隔日内服へ変更後、6 か月かけて漸減する[185, 186]ことの有効性が示されている。再発患者の寛解誘導には、メチルプレドニゾロン経静脈投与も有効であった[71, 74, 187]。特定の患者に有効であった非グルココルチコイド系薬剤を再開することも妥当である。

#### **小児末期腎不全の管理**

##### **透析患者**

- ・ 移植後再発の正確な監視を容易にするために、固有腎の腎機能が残存している患者では、移植前に尿蛋白排泄量を測定することを推奨する(グレード A, 強い推奨)。
- ・ 腎移植後に予想される再発リスクについて、腎代替療法を計画する際に家族と話し合いを行うことを推奨する(グレード A, 強い推奨)。
- ・ 末期腎不全への進行によりネフローゼ症候群が解決される前に腎移植が行われる場合は、移植前に内科的または外科的腎摘出術を検討することを推奨する(グレード D, 弱い推奨)。

### エビデンスと根拠

静脈血栓塞栓症のリスクを最小化し、移植後再発のモニター精度を向上させるために、理想的には移植準備としてネフローゼ症候群の解決が必要である。透析開始後も、24 時間蓄尿において高度蛋白量が十分に解消されない場合は、内科的または外科的腎摘出術を検討することを推奨する。しかし、透析を容易にするために、残腎機能と尿量の利点も考慮すべきである。

### 移植レシピエントの選定

- ・ SRNS の再発リスクを知るために、移植前に遺伝子検査を行うことを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ SRNS の原因が遺伝的か、非遺伝的かにかかわらず、SRNS に続発する末期腎不全に至った小児に対して腎移植を行うことを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ SRNS 再発歴がある患者で再移植を計画する際には、患者および家族を含めた移植チーム内で、再移植のリスクとベネフィットについて話し合うことを推奨する(グレード A, 強い推奨)。

### エビデンスと根拠

SRNS の移植後再発に関連する因子は、非遺伝性 vs 単一遺伝疾患の遺伝形式をとる SRNS (ブラジルのコホートでは再発 24% vs 0% [188], ヨーロッパのコホートでは 50% vs 7% [101]), 初期ステロイド抵抗性 vs 感受性(OR 30, 95%CI 6.6~135.9)[189], 末期腎不全までの期間 < 48 か月 vs > 48 か月(OR 11.7, 95%CI 1.53~89.1), および腎生検時の糸球体硬化率 < 55%(OR 16, 95%CI 1.45~1.76)である[190]。以前の移植で SRNS 再発の既往歴のある小児が、その後の移植で再発する可能性は 80%以上である[188]。完全寛解と部分寛解は、移植後に再発したネフローゼ症候群患者の 63%と 8%で報告されており、10 年の全移植片生存率は 50%であった[191, 192]。

### 移植ドナーの選定

- ・ 生体腎移植ドナー候補者は、遺伝性 SRNS の評価の一環として、可能であれば遺伝子検査を受けることを推奨する(グレード X, 強い推奨)。
- ・ 症状の有無にかかわらず、優性遺伝子に病原性がある、または病原性の可能性がある変異を持つドナー候補は、候補から除外することを推奨する(グレード X, 強い推奨)。
- ・ SRNS の劣性遺伝子変異のヘテロ接合キャリアは、遺伝カウンセリングの後、ドナー候補者となることが可能である(*COL4A5*, *COL4A3*, および *COL4A4* の病原性変異のキャリアを除く)

(グレード C, 弱い推奨)。

- ・ 意義が不明である変異を有する無症候性キャリアは、他に臓器提供の候補者がいない場合には、広範な評価とカウンセリングの後に候補者となることが可能である(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ ドナー候補の検討には、予想される再発および移植腎の早期腎不全のリスクを含めることを推奨する(グレード A, 強い推奨)。

### エビデンスと根拠

遺伝性腎疾患の背景がある生体腎ドナーは、詳細なドナー評価、慎重な疾患の遺伝形式の検討、および遺伝カウンセリングと遺伝検査を行うべきである[193, 194]。常染色体劣性 (autosomal recessive: AR) 遺伝性腎疾患の家族歴は、生体腎ドナーの禁忌とは考えられていないが、長期的な追跡調査データは不足している[193]。常染色体優性 (autosomal dominant: AD) 遺伝の SRNS では、罹患者がいる家族側からの生体腎提供は推奨されない。ドナー候補者が遺伝性腎疾患を有しているかどうか、またその疾患が CKD を引き起こす可能性があるかどうか不明な場合には、腎提供後に疾患が発現した場合のリスクをドナー候補者に伝えた上でのみ、提供を進めるべきである[193, 194]。

*COL4A5* 欠損のヘミ接合キャリア (母親と姉妹) は、末期腎不全を発症することが知られているため、腎提供を控えるべきである[195]。他の *COL4A* (*COL4A3* および *COL4A4*) の病原性ヘテロ接合体欠損を有するドナーにも同様の助言をすべきである。さらに、理論的にはドナーにリスクをもたらす可能性があるドミナントネガティブ変異を有すると考えられる R229Q のような変異体によって、ヘテロ接合の *NPHS2* 変異を有するドナーのリスクは変更される可能性がある[196, 197]。家族性 SRNS では、ドナー評価の一環として行われる蛋白尿や血尿を含む検査を、特に注意して解釈するべきである。ドナー候補者の遺伝学的評価は正常であるが、家族歴を有する場合は、必ず十分なインフォームドコンセントの後に提供を進めるべきである。

### 再発リスクを考慮した生体腎移植ドナーの承認

- ・ 非遺伝性 SRNS の患者が初回の移植を受ける場合は、生体腎または献腎ドナーのいずれでもよい(グレード B, 中程度の推奨)。

### エビデンスと根拠

生体腎と献腎の移植後再発率は同等 (10~50% vs 3~45%) であったが、巣状分節性糸球体硬化症が再発した場合は、献腎と比較して生体腎の腎生存率が優れていた[198-200]。

### 再発した既往がある患者における移植の保留

- ・ 初回の移植で再発した患者には、生体腎移植を行わないことを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ 特に透析の持続が困難な場合や、生命を脅かすイベント、重篤な感染症、成長障害、および/または QOL の低下を伴う場合には、ネフローゼ症候群の再発に伴う移植腎喪失の既往がある患者であっても、献腎移植を行ってよい(グレード C, 弱い推奨)。

### エビデンスと根拠

再発リスクを低下させないので、SRNS では移植を遅らせるべきではない[200-204]。初回の移植腎で再発した場合は、その次の移植腎での再発リスクが 60~80%あることを示唆している[199, 203, 204]。再発の管理に用いられた戦略(高用量カルシニューリン阻害薬, メチルプレドニゾロン経静脈投与, リツキシマブ, および体外療法)は、最大 60%の症例で寛解を誘導した[200, 205, 206]。再発の早期診断と積極的な治療により、再発がない移植腎と同等の転帰が得られる可能性を示唆する報告がいくつかあるが[207, 208], 再発治療に反応しない場合の転帰は、通常不良である[209-214]。したがって、SRNS の再発歴がある場合には、再度生体腎移植を行うことは推奨されず、透析ではなく献腎移植が倫理的に適切であると考えられている。

### 腎移植後の再発防止

- ・ 初回の腎移植を受けた小児において、再発予防のための介入戦略を推奨するエビデンスは不十分である(グレードなし)。
- ・ 以前の腎移植で、ネフローゼ症候群再発による移植腎喪失の既往歴がある小児には、予防的血漿交換、免疫吸着または脂質アフェレーシス、および周術期のリツキシマブ使用を推奨する(グレード C, 弱い推奨)。

### エビデンスと根拠

初回の腎移植を受けた SRNS において、再発を減少させる可能性がある、証明された予防戦略はない。原発性、非遺伝性 SRNS において、移植後 1 年以内に SRNS 再発歴がある場合の再発予防戦略は、症例報告および 8 人の患者を含む小規模シリーズで有効性が示されている。これらには、生体腎移植の 1 週間前または献腎移植の 1 日以内に、週 3 回、2 週間の予防的血漿交換(体内総血漿量の 1.5 倍量)を開始すること、およびリツキシマブを周術期または移植直後に投与し、場合によっては移植後 7 日目に 2 回目の投与を行うことが示されている[93, 215-217]。

### 移植腎の再発(表 1 に定義されている)



- ・ 腎移植当日から UPCR のモニターにより再発の監視を開始し、初回の移植入院期間中は毎日、その後は定期的に(例えば、毎週を 4 週間、毎月を 1 年間、その後は四半期ごとに)継続することを推奨する(グレード C, 中程度の推奨)。
- ・ 以前無尿であった患者において、移植後の UPCR  $\geq 100$  mg/mmol(1 mg/mg)は早期再発、感染症、またはその他の診断を示唆する可能性があり、評価を行うことを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ 移植時に蛋白尿を認める患者において、UPCR  $\geq 100$  mg/mmol(1 mg/mg)への増加は早期再発、感染症、その他の診断を示す可能性があり、評価を行うことを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ 早期発症の急性尿細管壊死(acute tubular necrosis:ATN)や移植腎の非機能・機能不全を再発の初期徴候と考えることを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ 表 1 に定義されているネフローゼ症候群の急速な再発を診断するための移植腎生検は必要ないが、ネフローゼレベルではない蛋白尿、48 時間以降の再発、または移植腎機能発現遅延を認める場合には、鑑別診断を除外するために移植腎生検が推奨される(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ ネフローゼ症候群の晩期再発(移植後 3 か月以上)では、免疫抑制療法の調整を行う前に、感染症の評価、ドナー特異的抗体の血清学的評価、電子顕微鏡を含む病理組織学的評価を行うことを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。

### エビデンスと根拠

ネフローゼ症候群は早ければ移植後 24 時間以内に再発する可能性があり、以前無尿状態にあった患者では UPCR  $\geq 100$  mg/mmol(1 mg/mg)で再発が示唆される(表 1)。早期発症の急性尿細管壊死または移植腎の非機能・機能不全は、移植後再発の初期徴候と考えるべきである[218, 219]。腎生検で、巣状分節性糸球体硬化症を定義する糸球体の癒痕が存在しなくても、他の病理組織学的所見がない場合は、びまん性の足突起消失により巣状分節性糸球体硬化症の再発が推定される。遅発性または潜在性の蛋白尿は、二次性巣状分節性糸球体硬化症を示す可能性がある、新規の血栓性微小血管症や移植糸球体症を伴う抗体関連型拒絶反応などの鑑別診断を除外するために腎生検を必要とする[191, 220-222]。

### 再発の治療

- ・ 診断確定後, できるだけ早くネフローゼ症候群の再発治療を実施することを推奨する(グレード X, 強い推奨)。
- ・ カルシニューリン阻害薬の投与量の増量, メチルプレドニゾロンパルス, および/または血漿交換(または免疫吸着)をリツキシマブ使用の有無にかかわらず行うことを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ 再発治療により完全寛解が得られない場合は, RAAS 阻害薬を開始することを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。

### エビデンスと根拠

高用量カルシニューリン阻害薬, メチルプレドニゾロンパルス, リツキシマブ, 体外循環による血液浄化を含む再発治療により, 移植後再発の最大 60%は寛解した[198, 223]。リツキシマブ治療を行ったが B 細胞枯渇が不完全, および/または蛋白尿の再発がある患者には, 2 回目のリツキシマブ投与(375 mg/m<sup>2</sup>)を行うことを推奨する。

### 謝辞

The authors acknowledge the valuable contributions of the members of the voting panel representing the IPNA regional societies, i.e., ESPN: Elena Levtchenko (Department of Pediatrics, University of Leuven, Belgium), Jun Oh (Pediatric Nephrology Department, University Children's Hospital, Hamburg, Germany), Rezan Topaloglu (Division of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics, School of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey), Georges Deschenes (APHP Robert-Debré, Paris, France), Pierre Cochat (Lyon, France); ANZPNA: Siah Kim (Sydney Children's Hospital Network, Sydney, Australia), Anna Francis (Queensland Children's Hospital, Brisbane, Australia), Nick Larkins (Perth Children's Hospital, Perth, Australia); JSPN: Yutaka Harita (Department of Pediatrics, University of Tokyo, Japan), Riku Hamada (Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan), Hiroshi Kaito (Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital, Kobe, Japan); ASPN: Chia-Shi Wang (Emory University and Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, USA), Rasheed Gbadegesin (Duke University Medical, Durham, USA), Michelle Rheault (Department of Pediatrics, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, USA); ALANEPE: Vera Koch (Instituto da Criança HCFMUSP, Sao Paulo, Brazil), Jaime Restrepo (Fundacion Valle del Lili, Cali, Columbia), Melvin Bonilla-Felix (University of Puerto Rico-Medical School, San Juan, Puerto Rico); AFPNA: Bashir Admani (University of Nairobi, Nairobi, Kenya), Pepe Ekulu (University Hospital of Kinshasa, Kinshasa, DR Congo), Mignon McCulloch (Red Cross

Children's Hospital, Cape Town, South Africa); AsPNA: Arvind Bagga (Division of Nephrology, Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India), Shen Qian (Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, China), and Khalid Alhasan (King Saud University, Pediatric Department, Riyadh,

Saudi Arabia). The authors would also like to thank patient representatives acting as external experts: Chandana Guha (Research Assistant and Patient Partner, Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead, Sydney School of Public Health, The University of Sydney, Australia); Clemens Brauner (Patient Organization for Children with CKD in Lower Saxony, Hannover, Germany); Wendy Cook (director and fundraising coordinator of patient organization "Nephrotic syndrome Trust" (NeST), UK. The authors would also like to thank Stefanie Steinmann (nutrition therapist, Children's Hospital, Hannover Medical School, Germany) for acting as an external expert and discussing this manuscript in the German Nutrition in Children with Renal Disease Working Group.

## 研究助成情報

オープンアクセスの資金提供は、Projekt DEAL が行った。国際小児腎臓学会は、この新たな取り組みを立ち上げ、組織化し、主要グループメンバーの旅費と宿泊費を含む資金を提供した。資金提供者はガイドラインの内容に影響を与えなかった。

## 倫理基準の遵守

### 利益相反

D.H.は、協和キリンおよびアムジェンから研究助成金を受けており、アムジェン、サンド、協和キリン、ファイザー、メルクセローノ、ホライゾン、およびキエシから講演料および／またはコンサルタント料を受けている。O.B.は、アムジェン、キエシ、ノバルティス、および Octapharma から講演料および／またはコンサルタント料を受けている。これらはすべて本ガイドラインのトピックとは無関係である。他の著者は競合する利害関係はないと宣言している。

### オープンアクセス

この論文は Creative Commons Attribution 4.0 International License の下で使用許可を認められており、原著者と出典元に適切なクレジットを与え、Creative Commons licence へのリンクを提供し、変更があったかどうかを示す限り、いかなる媒体または形式での使用、共有、翻案、配布、複製を許可する。この記事に掲載されている画像やその他の第三者の素材は、素材へのクレジット

ラインに別段の記載がない限り、記事の Creative Commons licence に含まれている。素材が記事の Creative Commons licence に含まれておらず、あなたの意図する使用が法的規制によって許可されていない場合、または許可された使用を超えている場合は、著作権者から直接許可を得る必要がある。このライセンスのコピーを見るには、<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> をご覧ください。

## 文献

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R (2018) Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 392(10141):61–74. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30536-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30536-1)
2. Eddy AA, Symons JM (2003) Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 362(9384):629–639. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14184-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14184-0)
3. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM (2001) Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediat Nephrol (Berlin, Germany)* 16(12):1040–1044. <https://doi.org/10.1007/s004670100021>
4. El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, Ket JC, van Wijk JA (2011) Nephrotic syndrome in the Netherlands: a populationbased cohort study and a review of the literature. *Pediat Nephrol (Berlin, Germany)* 26(8):1241–1246. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1851-8>
5. Dossier C, Lapidus N, Bayer F, Sellier–Leclerc AL, Boyer O, de Pontual L, May A, Nathanson S, Orzechowski C, Simon T, Carrat F, Deschenes G (2016) Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic? *Pediat Nephrol (Berlin, Germany)* 31(12):2299–2308. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3509-z>
6. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM (2013) Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediat Nephrol (Berlin, Germany)* 28(3):415–426. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2310-x>
7. Tullus K, Webb H, Bagga A (2018) Management of steroidresistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health* 2(12):880–890. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(18\)30283-9](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(18)30283-9)
8. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, Nabhan MM, Kerecuk L, Hegde S, Hughes D, Marks S, Feather S, Jones C, Webb NJ, Ognjanovic M, Christian M, Gilbert RD, Sinha MD, Lord GM, Simpson M, Koziell AB, Welsh GI, Saleem MA (2017) Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int* 91(4):937–947. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.013>
9. El-Reshaid K, El-Reshaid W, Mada J (2005) Combination of immunosuppressive agents in treatment of steroid-resistant minimal change disease and primary focal segmental glomerulosclerosis. *Ren Fail* 27(5):523–530. <https://doi.org/10.1080/08860220500198623>
10. Sampson MG (2017) The democratization of genomic inquiry empowers our understanding of nephrotic syndrome. *Transplantation* 101(12):2814–2815. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001897>
11. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, Anarat A,



- Melk A, Azocar M, Oh J, Saeed B, Gheisari A, Caliskan S, Gellermann J, Higueta LMS, Jankauskiene A, Drozd D, Mir S, Balat A, Szczepanska M, Paripovic D, Zurowska A, Bogdanovic R, Yilmaz A, Ranchin B, Baskin E, Erdogan O, Remuzzi G, Firszt-Adamczyk A, KuzmaMroczkowska E, Litwin M, Murer L, Tkaczyk M, Jardim H, Wasilewska A, Printza N, Fidan K, Simkova E, Borzecka H, Staude H, Hees K, Schaefer F (2017) Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *J Am Soc Nephrol* 28(10):3055–3065. <https://doi.org/10.1681/asn.2016101121>
12. Chen Y, Yang K, Marusic A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S, Akl EA, Schunemann HJ, Chan ES, Falck-Ytter Y, Ahmed F, Barber S, Chen C, Zhang M, Xu B, Tian J, Song F, Shang H, Tang K, Wang Q, Norris SL (2017) A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement. *Ann Intern Med* 166(2):128–132. <https://doi.org/10.7326/m16-1565>
  13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 64(4):395–400. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.012>
  14. Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM (2019) Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database System Rev* 2019(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003594.pub6>
  15. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wuhl E, Bacchetta J, Santos F, Grenda R, Edefonti A, Harambat J, Shroff R, Tonshoff B, Haffner D (2019) Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *15(9): 577–589*. doi:<https://doi.org/10.1038/s41581-019-0161-4>
  16. Classifying recommendations for clinical practice guidelines (2004). *Pediatrics* 114 (3):874–877. doi:<https://doi.org/10.1542/peds.2004-1260>
  17. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children (1981). *J Pediatr* 98 (4):561–564. doi:[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(81\)80760-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(81)80760-3)
  18. Slev PR, Bunker AM, Owen WE, Roberts WL (2010) Pediatric reference intervals for random urine calcium, phosphorus and total protein. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 25(9):1707–1710. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1544-8>
  19. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J (2000) Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics*

- 105(6): 1242–1249. <https://doi.org/10.1542/peds.105.6.1242>
20. de Onis M, Habicht JP (1996) Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr* 64(4):650–658. <https://doi.org/10.1093/ajcn/64.4.650>
  21. Bjork J, Nyman U (2019) Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicenter European cohort of children 34 6):1087–1098. doi:<https://doi.org/10.1007/s00467-018-4185-y>
  22. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tonshoff B, Hoyer P, Querfeld U (2013) Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 24(10):1689–1697. <https://doi.org/10.1681/asn.2012121200>
  23. Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F (2016) Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrol Dial Transplant* 31(11):1802–1813. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv355>
  24. Preston R, Stuart HM, Lennon R (2019) Genetic testing in steroidresistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 34(2):195–210. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3838-6>
  25. Emma F, Salviati L (2017) Mitochondrial cytopathies and the kidney. *Nephrol Therapeut* 13(Suppl 1):S23–s28. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.01.014>
  26. Trautmann A, Lipska-Zietkiewicz BS, Schaefer F (2018) Exploring the clinical and genetic spectrum of steroid resistant nephrotic syndrome: the PodoNet Registry. *Front Pediatr* 6:200. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00200>
  27. Sen ES, Dean P, Yarram-Smith L, Bierzynska A, Woodward G, Buxton C, Dennis G, Welsh GI, Williams M, Saleem MA (2017) Clinical genetic testing using a custom-designed steroid-resistant nephrotic syndrome gene panel: analysis and recommendations. *J Med Genet* 54(12):795–804. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet2017-104811>
  28. Kitamura A, Tsukaguchi H, Iijima K, Araki J, Hattori M, Ikeda M, Honda M, Nozu K, Nakazato H, Yoshikawa N, Kagami S, Muramatsu M, Choi Y, Cheong HI, Doi T (2006) Genetics and clinical features of 15 Asian families with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 21(11):3133–3138. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl347>
  29. Maruyama K, Iijima K, Ikeda M, Kitamura A, Tsukaguchi H, Yoshiya K, Hoshii S, Wada N, Uemura O, Satomura K, Honda M, Yoshikawa N (2003) NPHS2 mutations in sporadic steroidresistant nephrotic syndrome in Japanese children. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 18(5):412–416. <https://doi.org/10.1007/s00467-003-1120-6>
  30. Yu Z, Ding J, Huang J, Yao Y, Xiao H, Zhang J, Liu J, Yang J (2005) Mutations in NPHS2 in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Chinese children. *Nephrol Dial Transplant*

- 20(5): 902–908. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh769>
31. Anochie IC, Eke FU, Okpere AN (2012) Familial focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in a Nigerian family and exclusion of mutations in NPHS2, WT1 and APOL1. *West Afr J Med* 31(4): 273–276
  32. Hommos MS, Zeng C, Liu Z, Troost JP, Rosenberg AZ, Palmer M, Kremers WK, Cornell LD, Fervenza FC, Barisoni L, Rule AD (2018) Global glomerulosclerosis with nephrotic syndrome; the clinical importance of age adjustment. *Kidney Int* 93(5):1175–1182.  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.09.028>
  33. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, Anarat A, Caliskan S, Emma F, Gellermann J, Oh J, Baskin E, Ksiazek J, Remuzzi G, Erdogan O, Akman S, Dusek J, Davitaia T, Ozkaya O, Papachristou F, Firszt-Adamczyk A, Urasinski T, Testa S, Krmar RT, Hyla-Klekot L, Pasini A, Ozcakar ZB, Sallay P, Cakar N, Galanti M, Terzic J, Aoun B, Caldas Afonso A, Szymanik-Grzelak H, Lipska BS, Schnaidt S, Schaefer F (2015) Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 10(4):592–600. <https://doi.org/10.2215/cjn.06260614>
  34. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the. *Am College Med Genet Genom Assoc Molec Pathol* 17(5):405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
  35. Watanabe A, Feltran LS, Sampson MG (2019) Genetics of nephrotic syndrome presenting in childhood: Core Curriculum 2019. *Genet Med*. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.033>
  36. Weber S, Buscher AK, Hagmann H, Liebau MC, Heberle C, Ludwig M, Rath S, Alberer M, Beissert A, Zenker M, Hoyer PF, Konrad M, Klein HG, Hoefele J (2016) Dealing with the incidental finding of secondary variants by the example of SRNS patients undergoing targeted next-generation sequencing. *Pediat Nephrol (Berlin, Germany)* 31(1):73–81.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-015-3167-6>
  37. Gbadegesin RA, Winn MP, Smoyer WE (2013) Genetic testing in nephrotic syndrome—challenges and opportunities. *Pediat Nephrol (Berlin, Germany)* 9(3):179–184.  
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.286>
  38. Wuhl 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, HohbachHohenfellner 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(17):1639–1650.

- <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902066>
39. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V (2004) Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediat Nephrol* (Berlin, Germany) 19(1):45–50.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-003-1314-y>
40. van den Belt SM, Heerspink HJL, Gracchi V, de Zeeuw D, Wuhl E, Schaefer F (2018) Early proteinuria lowering by angiotensin-converting enzyme inhibition predicts renal survival in children with CKD. *Pediat Nephrol* (Berlin, Germany) 29(8):2225–2233.  
<https://doi.org/10.1681/asn.2018010036>
41. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, Zhao N, Liu L, Lv J, Zhang H, Wang H (2016) Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis* 67(5):728–741. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.10.011>
42. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, Caruso M, Remuzzi G (2017) Achieving remission of proteinuria in childhood. *CKD*. 32(2):321–330. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3495-1>
43. Yi Z, Li Z, Wu XC, He QN, Dang XQ, He XJ (2006) Effect of fosinopril in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediat Nephrol* (Berlin, Germany) 21(7):967–972.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-006-0096-4>
44. Weir MR, Lakkis JI, Jaar B, Rocco MV, Choi MJ, Kramer HJ, Ku E (2018) Use of renin-angiotensin system blockade in advanced CKD: an NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis* 72(6):873–884. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.010>
45. Tullus K (2011) Safety concerns of angiotensin II receptor blockers in preschool children. *Arch Dis Child* 96(9):881–882. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300172>
46. Stotter BR, Ferguson MA (2019) Should ACE inhibitors and ARBs be used in combination in children? *Pediat Nephrol* (Berlin, Germany) 34(9):1521–1532.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-018-4046-8>
47. Polifka JE (2012) Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. *Birth Defects Res A, Clin Molec Teratol* 94(8):576–598.  
<https://doi.org/10.1002/bdra.23027>
48. Lieberman KV, Tejani A (1996) A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 7(1):56–63
49. Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE (1988) Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. *Am J Dis Children* (1960) 142(9):985–988.  
<https://doi.org/10.1001/archpedi.1988.02150090083029>

50. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvardi E, Gusmano R, Locatelli F et al (1993) A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43(6):1377–1384.  
<https://doi.org/10.1038/ki.1993.194>
51. Bhaumik SKMA, Barman SK (2002) Comparison of pulse methylprednisolone vs. cyclosporine based therapy in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis (abstract). *Indian J Nephrol* 12(4):190
52. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, Moxey-Mims MM, Hogg RJ, Watkins SL, Fine RN, Hogan SL, Middleton JP, Vehaskari VM, Flynn PA, Powell LM, Vento SM, McMahan JL, Siegel N, D'Agati VD, Friedman AL (2011) Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 80(8):868–878.  
<https://doi.org/10.1038/ki.2011.195>
53. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A (2009) Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 53(5):760–769.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.033>
54. Valverde S (2010) Efficacy of prednisone-tacrolimus vs. prednisone-cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome [abstract]. *Pediatr Nephrol* 25(9):1804
55. Gulati A, Sinha A, Gupta A, Kanitkar M, Sreenivas V, Sharma J, Mantan M, Agarwal I, Dinda AK, Hari P, Bagga A (2012) Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int* 82(10):1130–1135. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.238>
56. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W (2008) Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 23(9):1483–1493.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-008-0794-1>
57. Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, Hari P, Dinda AK, Bagga A (2017) Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 92(1):248–257.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-017-3634-3.10.1016/j.kint.2017.01.019>
58. Ponticelli C (1993) Cyclosporine in idiopathic nephrotic syndrome. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 15(4):479–489. <https://doi.org/10.3109/08923979309035241>
59. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, Ponticelli C, Saito T, Choukroun G, Nachman P, Praga M, Yoshikawa N (2007) Cyclosporin in idiopathic



- glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. *Kidney Int* 72(12):1429–1447. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002553>
60. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr (1996) Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany) 10(5): 590–593
  61. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children (1974). *Lancet* (London, England) 2 (7878):423–427
  62. Mantan M, Sriram CS, Hari P, Dinda A, Bagga A (2008) Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany) 23(9):1495–1502. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0860-8>
  63. Elhence R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK (1994) Intravenous pulse cyclophosphamide—a new regime for steroidresistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany) 8(1):1–3. <https://doi.org/10.1007/bf00868243>
  64. Shah KM, Ohri AJ, Ali US (2017) A randomized controlled trial of intravenous versus oral cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Indian J Nephrol* 27(6):430–434. [https://doi.org/10.4103/ijn.IJN\\_201\\_16](https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_201_16)
  65. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN (2003) Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany) 18(4):351–356. <https://doi.org/10.1007/s00467-003-1095-3>
  66. Gulati S, Kher V (2000) Intravenous pulse cyclophosphamide—a new regime for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Indian Pediatr* 37(2):141–148
  67. Knight SR, Morris PJ (2007) The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review. *Transplantation* 83(12): 1525–1535. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000268306.41196.2c>
  68. Kengne-Wafo S, Massella L, Diomedì-Camassei F, Gianviti A, Vivarelli M, Greco M, Stringini GR, Emma F (2009) Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroiddependant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 4(9): 1409–1416. <https://doi.org/10.2215/cjn.01520209>
  69. Dorresteyn EM, Kist-van Holthe JE, Levtschenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ (2008) Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany) 23(11):2013–2020. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0899-6>
  70. Uddin GMRM, Rahman MH, Roy RR, Begum A, Huque SS (2016) Comparative efficacy of

- mycophenolate mofetil and cyclosporine in children with frequent relapse nephrotic syndrome [abstract]. *Pediatr Nephrol* 31(10):1852–1853
71. Gellermann J, Ehrich JH, Querfeld U (2012) Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 27(5):1970–1978.  
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfr572>
  72. Singh L, Singh G, Sharma A, Sinha A, Bagga A, Dinda AK (2015) A comparative study on renal biopsy before and after long-term calcineurin inhibitors therapy: an insight for pathogenesis of its toxicity. *Hum Pathol* 46(1):34–39.  
<https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.09.003>
  73. Niaudet P (1994) Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. *J Pediatr* 125(6 Pt 1):981–986. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82020-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82020-7)
  74. Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J (2007) Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant* 22(8):2183–2193. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm092>
  75. Bagga A, Sinha A, Moudgil A (2007) Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 356(26): 2751–2752.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMc063706>
  76. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, Iijima K (2008) Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 23(3):481–485. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0640-x>
  77. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A (2010) Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and – dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol* 5(12):2207–2212. <https://doi.org/10.2215/cjn.03470410>
  78. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sako M, Iijima K (2013) Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 28(2):257–264. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2319-1>
  79. Kamei K, Ishikura K (2016) Rituximab treatment for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 31(2):337–338.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-015-3205-4>
  80. Fujinaga S, Sakuraya K (2017) Repeated administrations of rituximab along with steroids and immunosuppressive agents in refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 54(1): 49–50. <https://doi.org/10.1007/s13312-017-0996-3>

81. Zachwieja J, Silska-Dittmar M (2018) Multicenter analysis of the efficacy and safety of a non-standard immunosuppressive therapy with rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. doi:<https://doi.org/10.1111/1440-1681.13046>
82. Sun L, Xu H, Shen Q, Cao Q, Rao J, Liu HM, Fang XY, Zhou LJ (2014) Efficacy of rituximab therapy in children with refractory nephrotic syndrome: a prospective observational study in Shanghai. *World J Pediatr* 10(1):59–63. <https://doi.org/10.1007/s12519-014-0453-5>
83. Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, Alshaya HO, Rahim KA, Edrees BM (2011) Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 26(5):733–737. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1778-0>
84. Basu B, Mahapatra TK, Mondal N (2015) Mycophenolate mofetil following rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatrics* 136(1):e132–e139. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0486>
85. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, Benetti E, Murtas C, Messina G, Massella L, Porcellini MG, Montagna M, Regazzi M, Scolari F, Ghiggeri GM (2012) Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 23(6):1117–1124. <https://doi.org/10.1681/asn.2011080775>
86. Fujinaga S, Nishino T, Umeda C, Tomii Y, Watanabe Y, Sakuraya K (2019) Long-term outcomes after early treatment with rituximab for Japanese children with cyclosporine- and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 34(2):353–357. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4145-6>
87. Kronbichler A, Gauckler P, Lee KH, Shin JI, Malvezzi P, Mayer G (2019) Immunoabsorption in nephrotic syndrome: where are we now and where are we going from here? *Atheroscler Suppl.* <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2019.08.027>
88. Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M, Serafinelli J, Emma F, Ghiggeri G (2017) Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 32(1):181–184. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3498-y>
89. Wang CS (2017) Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *F1000Research* 32(5):835–841. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3621-8>
90. Basu B (2014) Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 370(13):1268–1270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1308488>
91. Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Takemura T, Yuzawa Y, Ogahara S, Sugiyama S, Iino Y, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Imai E, Matsuo S, Saito T (2015) A prospective observational survey on the long-term effect of LDL apheresis on drug-resistant nephrotic syndrome. *Nephron Extra* 5(2):58–66. <https://doi.org/10.1159/000437338>

92. Shah L (2019) LDL-apheresis-induced remission of focal segmental glomerulosclerosis recurrence in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol.* 2019 Nov; 34(11): 2343–2350. doi:<https://doi.org/10.1007/s00467-019-04296-6>
93. Raina R, Krishnappa V (2019) An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 34(10): 1655–1669. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4061-9>
94. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakrrouch S, Maiguel D, Sageshima J, Chen L, Ciancio G, Faridi MH, Behr D, Campbell KN, Chang JM, Chen HC, Oh J, Faul C, Arnaout MA, Fiorina P, Gupta V, Greka A, Burke GW 3rd, Mundel P (2013) Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med* 369(25):2416–2423. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304572>
95. Jayaraman VK (2016) Thomas M (2016) Abatacept experience in steroid and rituximab-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *BMJ Case Reports.* <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214396>
96. Dado D, Parikh S, Ayoub I, Rovin B, Nadasdy T, Hebert L (2018) Abatacept efficacy in steroid-resistant minimal-change disease revealed by the speed of proteinuria reduction after the start of abatacept. *Clin Nephrol* 89(5):376–380. <https://doi.org/10.5414/cn109290>
97. Mishra OP, Singh AK (2014) Galactose treatment in focal and segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 29(5):935. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2731-1>
98. Sgambat K, Banks M, Moudgil A (2013) Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 28(11): 2131–2135. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2539-z>
99. Trachtman H, Savin VJ (2014) Galactose treatment in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 29(5):931. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2700-8>
100. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, Anarat A, Melk A, Azocar M, Oh J, Saeed B, Gheisari A, Caliskan S, Gellermann J, Higuaita LMS, Jankauskiene A, Drozd D, Mir S, Balat A, Szczepanska M, Paripovic D, Zurowska A, Bogdanovic R, Yilmaz A, Ranchin B, Baskin E, Erdogan O, Remuzzi G, Firszt-Adamczyk A, Kuzma-Mroczkowska E, Litwin M, Murer L, Tkaczyk M, Jardim H, Wasilewska A, Printza N, Fidan K, Simkova E, Borzecka H, Staude H, Hees K, Schaefer F (2017) Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Biomed Res Int* 28(10):3055–3065. <https://doi.org/10.1681/asn.2016101121>
101. 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 (2016) Rapid response to Cyclosporin A and favorable renal outcome in nongenetic versus genetic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 11(2):245–253. <https://doi.org/10.2215/cjn.07370715>

102. 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 (2010) Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 5(11):2075–2084.  
<https://doi.org/10.2215/cjn.01190210>
103. Starr MC, Chang IJ, Finn LS, Sun A, Larson AA, Goebel J, Hanevold C, Thies J, Van Hove JLK, Hingorani SR, Lam C (2018) COQ2 nephropathy: a treatable cause of nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 33(7): 1257–1261.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-018-3937-z>
104. Eroglu FK, Ozaltin F, Gonc N, Nalcacioglu H, Ozcakar ZB, Yalnizoglu D, Gucer S, Orhan D, Eminoglu FT, Gocmen R, Alikasifoglu A, Topaloglu R, Duzova A (2018) Response to early coenzyme Q10 supplementation is not sustained in CoQ10 deficiency caused by CoQ2 mutation. *Pediatr Neurol* 88:71–74. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.07.008>
105. Atmaca M, Gulhan B, Korkmaz E, Inozu M, Soylemezoglu O, Candan C, Bayazit AK, Elmaci AM, Parmaksiz G, Duzova A, Besbas N, Topaloglu R, Ozaltin F (2017) Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment 32(8):1369–1375.  
doi:<https://doi.org/10.1007/s00467-017-3634-3>
106. Lieberman KV, Pavlova-Wolf A (2017) Adrenocorticotrophic hormone therapy for the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children and young adults: a systematic review of early clinical studies with contemporary relevance. *J Nephrol* 30(1):35–44.  
<https://doi.org/10.1007/s40620-016-0308-3>
107. Awanami Y, Fukuda M, Nonaka Y, Takashima T, Matsumoto K, Yamasaki M, Miyazono M, Ikeda Y (2017) Successful treatment of a patient with refractory nephrotic syndrome with PCSK9 inhibitors: a case report. *BMC Nephrol* 18(1):221.  
<https://doi.org/10.1186/s12882-017-0644-0>
108. Suzuki H, Tsukamoto T, Muso E (2017) Rituximab-resistant nephrotic syndrome with successful induction of remission by lowdensity lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial* 21(3):295–296. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12561>
109. Bockenhauer D (2013) Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 28(8):1153–1156. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2435-6>
110. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW (2014) The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 29(7):1159–1167.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-013-2567-8>
111. Schrier RW, Fassett RG (1998) A critique of the overfill hypothesis of sodium and water



retention in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 53(5):1111–1117.

<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00864.x>

112. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, Koomans HA (1999) Pathophysiology of edema formation in children with nephrotic syndrome not due to minimal change disease. *J Am Soc Nephrol* 10(2):323–331
113. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK (2009) Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone—a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 4(5):907–913. <https://doi.org/10.2215/cjn.04390808>
114. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJ (2016) The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 31(9):1383–1402. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3241-0>
115. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, Katsoufis C, Ashoor I, Hernandez J, Supe-Markovina K, D'Alessandri-Silva C, DeJesus-Gonzalez N, Vasylyeva TL, Formeck C, Woll C, Gbadegesin R, Geier P, Devarajan P, Carpenter SL, Kerlin BA, Smoyer WE (2015) AKI in children hospitalized with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 10(12):2110–2118. <https://doi.org/10.2215/cjn.06620615>
116. Gupta S, Pepper RJ, Ashman N, Walsh SB (2018) Nephrotic syndrome: oedema formation and its treatment with diuretics. *Front Physiol* 9:1868. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01868>
117. Fallahzadeh MA, Dormanesh B, Fallahzadeh MK, Roozbeh J, Fallahzadeh MH, Sagheb MM (2017) Acetazolamide and hydrochlorothiazide followed by furosemide versus furosemide and hydrochlorothiazide followed by furosemide for the treatment of adults with nephrotic edema: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 69(3):420–427. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.10.022>
118. Lemieux G, Beauchemin M, Gougoux A, Vinay P (1981) Treatment of nephrotic edema with bumetanide. *Can Med Assoc J* 125(10):1111–1112 1117
119. Garin EH (1987) A comparison of combinations of diuretics in nephrotic edema. *Am J Dis Children (1960)* 141(7):769–771. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1987.04460070071028>
120. Mahdavinia SOH, Hoseini R, Shheikhvatan M (2016) Amiloride vs hydrochlorothiazide therapy in children with nephrotic syndrome: a clinical trial. *Int J Children Adolesc* 2(3):29–31
121. Prandota J (1983) Pharmacokinetics of furosemide urinary elimination by nephrotic children. *Pediatr Res* 17(2):141–147. <https://doi.org/10.1203/00006450-198302000-00012>
122. Engle MA, Lewy JE, Lewy PR, Metcalf J (1978) The use of furosemide in the treatment of edema in infants and children. *Pediatrics* 62(5):811–818
123. Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, Ritz E (1999)

- Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 55(2): 629–634. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00298.x>
124. Dharmaraj R, Hari P, Bagga A (2009) Randomized cross-over trial comparing albumin and frusemide infusions in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany) 24(4):775–782. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-1062-0>
  125. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW (2014) Coadministration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *J Crit Care* 29(2):253–259. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.10.004>
  126. Haws RM, Baum M (1993) Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 91(6):1142–1146
  127. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossettias G (2009) Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus* 7(3):216–234. <https://doi.org/10.2450/2009.0094-09>
  128. Reid CJ, Marsh MJ, Murdoch IM, Clark G (1996) Nephrotic syndrome in childhood complicated by life threatening pulmonary oedema. *BMJ* (Clin Res ed) 312(7022):36–38. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7022.36>
  129. Rodrigo R, Bravo I, Pino M (1996) Proteinuria and albumin homeostasis in the nephrotic syndrome: effect of dietary protein intake. *Nutr Rev* 54(11 Pt 1):337–347. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1996.tb03800.x>
  130. Sethna CB, Ng DK, Jiang S, Saland J, Warady BA, Furth S, Meyers KE (2019) Cardiovascular disease risk among children with focal segmental glomerulosclerosis: a report from the chronic kidney disease in children study. *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany) 34(8):1403–1412. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04229-3>
  131. Ribeiro D, Zawadzinski S, Pittet LF, Chevalley T, Girardin E, Parvex P (2015) Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 174(7):911–917. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2479-z>
  132. Lee JM, Kronbichler A (2019) Review on long-term non-renal complications of childhood nephrotic syndrome. <https://doi.org/10.1111/apa.15035>
  133. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary (2009). *American Journal of Kidney Diseases* 53 (3 Suppl 2):S11–104. doi:<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.017>
  134. McAlister L, Pugh P, Greenbaum L, Haffner D, Rees L, Anderson C, Desloovere A, Nelms C, Oosterveld M, Paglialonga F, Polderman N, Qizalbash L, Renken-Terhaerd J, Tuokkola J, Warady B, Walle JV, Shaw V, Shroff R (2019) The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2–5 and on dialysis—clinical practice recommendation

from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce.

doi:<https://doi.org/10.1007/s00467-019-04370-z>

135. Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H (1997) Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany) 11(2):148–152.  
<https://doi.org/10.1007/s004670050246>
136. Karim MYBBP (2018) Hypogammaglobulinemia. *BMJ Best Practices* (bestpracticesbmj.com) Mar 21, 2018
137. Minimal change nephrotic syndrome in children: Deaths during the first 5 to 15 years' observation. Report of the International Study of Kidney Disease in Children (1984). *Pediatrics* 73(4): 497–501
138. Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, Molino D, Peruzzi L, Emma F, Fede C, Trivelli A, Maringhini S, Materassi M, Messina G, Montini G, Murer L, Pecoraro C, Pennesi M (2017) The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: part I – diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. *Ital J Pediatr* 43(1):41.  
<https://doi.org/10.1186/s13052-017-0356-x>
139. Nuorti JP, Whitney CG (2010) Prevention of pneumococcal disease among infants and children – use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 59 (Rr-11):1–18
140. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin JJ, Trachtman H, Greenbaum LA (2009) Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 124(2):747–757. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1559>
141. Wu HM, Tang JL, Cao L, Sha ZH, Li Y (2012) Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (4):Cd003964.  
doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003964.pub3>
142. Bagga A (2008) Revised guidelines for management of steroidsensitive nephrotic syndrome. *Indian J Nephrol* 18(1):31–39. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.41289>
143. Uncu N, Bulbul M, Yildiz N, Noyan A, Kosan C, Kavukcu S, Caliskan S, Gunduz Z, Besbas N, Gur Guven A (2010) Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome: results of a 5-year multicenter study. *Eur J Pediatr* 169(1):73–76.  
<https://doi.org/10.1007/s00431-009-0989-x>
144. Goresek MJ, Lebel MH, Nelson JD (1988) Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 81(6):849–856

145. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE (1982) Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970–1980. *Am J Dis Children* (1960) 136(8):732–736.  
<https://doi.org/10.1001/archpedi.1982.03970440076023>
146. Gulati S, Kher V, Arora P, Gupta S, Kale S (1996) Urinary tract infection in nephrotic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 15(3):237–240.  
<https://doi.org/10.1097/00006454-199603000-00012>
147. McIntyre P, Craig JC (1998) Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health* 34(4):314–317.  
<https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.1998.00232.x>
148. HHS (2016) HHS Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services Available at  
[http://aidsinfonih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi\\_guidelines\\_pediatrics.pdf](http://aidsinfonih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf) Accessed 2016
149. HHS (2017) HHS Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-infected Adults and Adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at  
[http://aidsinfonih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfonih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). Accessed 2017
150. FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella (2012). *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 61(12):212
151. Updated recommendations for use of VariZIG–United States, 2013 (2013). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62 (28):574–576
152. Administration FaD (2012) FDA approves VariZIG for reducing chickenpox symptoms. Food and Drug Administration, Silver Spring, p 2012
153. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF (2007) Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports: morbidity and mortality weekly report. Recomm Reports* 56(Rr-4):1–40
154. Levin MJ, Duchon JM, Swamy GK, Gershon AA (2019) Varicella zoster immune globulin (VARIZIG) administration up to 10 days after varicella exposure in pregnant women, immunocompromised participants, and infants: varicella outcomes and safety results from a large, open-label, expanded-access program. *PLoS One* 14(7):e0217749.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217749>

155. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C (1997) Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *Pediatr Infect Dis J* 16(12):1162–1165.  
<https://doi.org/10.1097/00006454-199712000-00012>
156. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, Ozaki T, Yamada A, Imanishi J (1993) Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 92(2):219–222
157. Goldstein SL, Somers MJ, Lande MB, Brewer ED, Jabs KL (2000) Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. *Pediat Nephrol (Berlin, Germany)* 14(4):305–308. <https://doi.org/10.1007/s004670050764>
158. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE (2014) Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediat Nephrol (Berlin, Germany)* 29(6):989–997.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-013-2525-5>
159. Andrew M, Brooker LA (1996) Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediat Nephrol (Berlin, Germany)* 10(1): 88–99. <https://doi.org/10.1007/bf00863459>
160. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB (2000) Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974–1996). *Pediat Nephrol (Berlin, Germany)* 15(1–2):74–78. <https://doi.org/10.1007/s004679900253>
161. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, Katsoufis C, Ashoor I, Hernandez J, Supemarkovina K, D'Alessandri-Silva C, DeJesus-Gonzalez N, Vasylyeva TL, Formeck C, Woll C, Gbadegesin R, Geier P, Devarajan P, Smoyer WE, Kerlin BA, Rheault MN (2019) Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. 34(2):261–267.  
doi:<https://doi.org/10.1007/s00467-018-4072-6>
162. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE (2018) Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 14(1):57–70.  
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.155>
163. Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L (2013) Lipidlowering agents for nephrotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* (12):Cd005425.  
doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005425.pub2>
164. Suryawanshi SP, Das B, Patnaik AN (2011) Myocardial infarction in children: two interesting cases. *Ann Pediatr Cardiol* 4(1):81–83. <https://doi.org/10.4103/0974-2069.79633>
165. Silva JM, Oliveira EA, Marino VS, Oliveira JS, Torres RM, Ribeiro AL, Simal CJ, Ribeiro MC (2002) Premature acute myocardial infarction in a child with nephrotic syndrome. *Pediat Nephrol (Berlin, Germany)* 17(3):169–172. <https://doi.org/10.1007/s00467-001-0793-y>
166. Hari P, Khandelwal P, Smoyer WE (2019) Dyslipidemia and cardiovascular health in childhood

- nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (Berlin).  
<https://doi.org/10.1007/s00467-019-04301-y>
167. Coleman JE, Watson AR (1996) Hyperlipidaemia, diet and simvastatin therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany) 10(2):171–174.  
<https://doi.org/10.1007/bf00862065>
168. Sanjad SA, al-Abbad A, al-Shorafa S (1997) Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: the effect of statin therapy. *J Pediatr* 130(3):470–474.  
[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(97\)70213-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(97)70213-0)
169. Hari P, Khandelwal P, Satpathy A, Hari S, Thergaonkar R, Lakshmy R, Sinha A, Bagga A (2018) Effect of atorvastatin on dyslipidemia and carotid intima-media thickness in children with refractory nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany) 33(12):2299–2309. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4036-x>
170. Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y, Kai H, Kiyomoto H, Goto S, Konta T, Sasatomi Y, Sato Y, Nishino T, Tsuruya K, Furuichi K, Hoshino J, Watanabe Y, Kimura K, Matsuo S (2016) Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clin Exp Nephrol* 20(3):342–370. <https://doi.org/10.1007/s10157-015-1216-x>
171. Alon U, Chan JC (1984) Calcium and vitamin D homeostasis in the nephrotic syndrome: current status. *Nephron* 36(1):1–4. <https://doi.org/10.1159/000183106>
172. Selewski DT, Chen A, Shatat IF, Pais P, Greenbaum LA, Geier P, Nelson RD, Kiessling SG, Brophy PD, Quiroga A, Seifert ME, Straatmann CE, Mahan JD, Ferris ME, Troost JP, Gipson DS (2016) Vitamin D in incident nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany) 31(3):465–472.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-015-3236-x>
173. Denburg MR (2016) Skeletal manifestations of renal disease in childhood. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 25(4):292–300. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000233>
174. Singh DN, Krishnamurthy S, Kamalanathan SK, Harichandrakumar KT, Sivamurukan P (2018) Three-monthly bolus vitamin D supplements (1000 vs 400 IU/day) for prevention of bone loss in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome: a randomised clinical trial. *Paediatr Int Child Health* 38(4):251–260. <https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1505589>
175. Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakaloglu S, Cozzolino M, Bacchetta J, Edefonti A, Stefanidis CJ, Vande Walle J, Ariceta G, Klaus G, Haffner D, Schmitt CP (2017) Clinical practice recommendations for treatment with active vitamin D analogues in children with chronic kidney disease stages 2–5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 32(7):1114–1127.  
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfx080>
176. Ito S, Kano K, Ando T, Ichimura T (1994) Thyroid function in children with nephrotic



- syndrome. *Pediat Nephrol* (Berlin, Germany) 8(4):412–415.  
<https://doi.org/10.1007/bf00856516>
177. Dagan A, Cleper R, Krause I, Blumenthal D, Davidovits M (2012) Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 27(6):2171–2175.  
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfr665>
178. Kapoor K, Saha A, Dubey NK, Goyal P, Suresh CP, Batra V, Upadhayay AD (2014) Subclinical non-autoimmune hypothyroidism in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 18(1):113–117. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0800-1>
179. Sharma S, Dabla PK, Kumar M (2015) Evaluation of thyroid hormone status in children with steroid resistant nephrotic syndrome: a North India study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 15(4):321–324
180. Vigone MC, Capalbo D, Weber G, Salerno M (2018) Mild hypothyroidism in childhood: who, when, and how should be treated? *J Endocrine Soc* 2(9):1024–1039.  
<https://doi.org/10.1210/js.2017-00471>
181. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F (2016) Subclinical hypothyroidism in childhood – current knowledge and open issues. *Nat Rev Endocrinol* 12(12):734–746.  
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.100>
182. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wuhl E, Zanchetti A (2009) Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 27(9):1719–1742.  
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b>
183. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wuhl E, Zanchetti A (2016) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 34(10):1887–1920. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001039>
184. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Vervloet MG, Leonard MB (2017) Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD) Guideline Update: what’s changed and why it matters. *Kidney Int* 92(1):26–36.  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.006>
185. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Yata N, Kaneko T, Honda M (2009) Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediat Nephrol* (Berlin, Germany) 24(11):2177–2185.

<https://doi.org/10.1007/s00467-009-1264-0>

186. Prasad N, Manjunath R, Rangaswamy D, Jaiswal A, Agarwal V, Bhadauria D, Kaul A, Sharma R, Gupta A (2018) Efficacy and safety of cyclosporine versus tacrolimus in steroid and cyclophosphamide resistant nephrotic syndrome: a prospective study. *Indian J Nephrol* 28(1):46–52. [https://doi.org/10.4103/ijn.IJN\\_240\\_16](https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_240_16)
187. Montane B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G (2003) Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 18(8):772–777. <https://doi.org/10.1007/s00467-003-1174-5>
188. Feltran LS, Varela P, Silva ED, Veronez CL, Franco MC, Filho AP, Camargo MF, Koch Nogueira PC, Pesquero JB (2017) Targeted next-generation sequencing in Brazilian children with nephrotic syndrome submitted to renal transplant. *Transplantation* 101(12): 2905–2912. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001846>
189. Ding WY, Koziell A, McCarthy HJ, Bierzynska A, Bhagavatula MK, Dudley JA, Inward CD, Coward RJ, Tizard J, Reid C, Antignac C, Boyer O, Saleem MA (2014) Initial steroid sensitivity in children with steroid-resistant nephrotic syndrome predicts post-transplant recurrence. *J Am Soc Nephrol* 25(6):1342–1348. <https://doi.org/10.1681/asn.2013080852>
190. Kim SJ, Ha J, Jung IM, Ahn MS, Kim M, Lee HS, Cheong HI, Choi Y (2001) Recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in Korean pediatric patients. *Pediatr Transplant* 5(2):105–111
191. Francis A, Didsbury M, McCarthy H, Kara T (2018) Treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis post-kidney transplantation in Australian and New Zealand children: a retrospective cohort study. *Pediatr Transplant* 22(5):e13185. <https://doi.org/10.1111/petr.13185>
192. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ (2002) Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 347(2):103–109. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013036>
193. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberu J, Bakr MA, Gallon L, Garvey CA, Guleria S, Li PK, Segev DL, Taler SJ, Tanabe K, Wright L, Zeier MG, Cheung M, Garg AX (2017) KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation* 101(8S Suppl 1):S1–s109. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001769>
194. Andrews PA, Burnapp L, Manas D, Bradley JA, Dudley C (2012) Summary of the British Transplantation Society/Renal Association U.K. guidelines for living donor kidney transplantation. *Transplantation* 93(7):666–673. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318247a7b7>

195. Gross O, Weber M, Fries JW, Muller GA (2009) Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 24(5):1626–1630. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn635>
196. Hidebrandt F, Heeringa SF (2009) Specific podocin mutations determine age of onset of nephrotic syndrome all the way into adult life. *Kidney Int* 75(7):669–671. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.693>
197. Straner P, Balogh E, Schay G, Arrondel C, Miko A, L'Aune G, Benmerah A, Perczel A, D KM, Antignac C, Mollet G, Tory K (2018) C-terminal oligomerization of podocin mediates interallelic interactions. *Biochim Biophys Acta Mol basis Dis* 1864(7):2448–2457. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.04.008>
198. Trachtman R, Sran SS, Trachtman H (2015) Recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 30(10):1793–1802. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3062-1>
199. Striegel JE, Sibley RK, Fryd DS, Mauer SM (1986) Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation. *Kidney Int Suppl* 19:S44–S50
200. Lee SE, Min SI, Kim YS, Ha J, Ha IS, Cheong HI, Kim SJ, Choi Y, Kang HG (2014) Recurrence of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: experience of a Korean tertiary center. *Pediatr Transplant* 18(4):369–376. <https://doi.org/10.1111/petr.12257>
201. Donckerwolcke RA, Broyer M, Brunner FP, Brynger H, Jacobs C, Kramer P, Selwood NH, Wing AJ (1983) Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, XI, 1981. *Proc Eur Dial Transpl Assoc Eur Dial Transpl Assoc* 19: 61–91
202. Cameron JS, Senguttuvan P, Hartley B, Rigden SP, Chantler C, Koffman G, Williams DG, Ogg CS (1989) Focal segmental glomerulosclerosis in fifty-nine renal allografts from a single centre; analysis of risk factors for recurrence. *Transplant Proc* 21(1 Pt 2):2117–2118
203. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Montagnino G, Messa P (2010) Long-term outcome of renal transplantation in adults with focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int* 23(2):208–216. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00977.x>
204. Newstead CG (2003) Recurrent disease in renal transplants. *Nephrol Dial Transplant* 18 Suppl 6:vi68–vi74. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg1068>
205. Garrouste C, Canaud G, Buchler M, Rivalan J, Colosio C, Martinez F, Aniort J, Dudreuilh C, Pereira B, Caillard S, Philipponnet C, Anglicheau D, Heng AE (2017) Rituximab for recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: clinical outcomes. *Transplantation* 101(3):649–656. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001160>
206. Kashgary A, Sontrop JM, Li L, Al-Jaishi AA, Habibullah ZN, Alsolaimani R, Clark WF (2016)

- The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and caseseries. *BMC Nephrol* 17(1):104. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0322-7>
207. Sener A, Bella AJ, Nguan C, Luke PP, House AA (2009) Focal segmental glomerular sclerosis in renal transplant recipients: predicting early disease recurrence may prolong allograft function. *Clin Transpl* 23(1):96–100. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2008.00908.x>
208. Fencel F, Vondrak K, Rosik T, Zieg J, Chadimova M, Hacek J, Dusek J, Seeman T (2016) Recurrence of nephrotic proteinuria in children with focal segmental glomerulosclerosis: early treatment with plasmapheresis and immunoadsorption should be associated with better prognosis. *Minerva Pediatr* 68(5):348–354
209. Ingulli E, Tejani A (1991) Incidence, treatment, and outcome of recurrent focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation in 42 allografts in children—a single-center experience. *Transplantation* 51(2):401–405. <https://doi.org/10.1097/00007890-199102000-00025>
210. Staeck O, Halleck F, Budde K, Khadzhynov D (2017) Long-term outcomes of kidney transplant recipients with primary idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant Proc* 49(10): 2256–2259. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.10.001>
211. Francis A, Trnka P, McTaggart SJ (2016) Long-term outcome of kidney transplantation in recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 11(11):2041–2046. <https://doi.org/10.2215/cjn.03060316>
212. Tejani A, Stablein DH (1992) Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Am Soc Nephrol* 2(12 Suppl):S258–S263
213. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, Lim WH, Allen RDM, Clayton PA, Teixeira-Pinto A, Wong G (2017) Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney Int* 92(2):461–469. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.03.015>
214. Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD 3rd, Ko CW, Kirk AD, Welch PG, Peters TG, Agodoa LY (2001) Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *Am J Kidney Dis* 37(2):366–373. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.21311>
215. Meyer TN, Thaiss F, Stahl RA (2007) Immunoadsorption and rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int* 20(12):1066–1071. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2007.00562.x>
216. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, McCarthy ET, Savin VJ (2005) Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant

- recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transplant Surg* 5(12):2907–2912. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01112.x>
217. Audard V, Kamar N, Sahali D, Cardeau-Desangles I, Homs S, Remy P, Aouizerate J, Matignon M, Rostaing L, Lang P, Grimbert P (2012) Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transpl Int* 25(5):e62–e66. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2012.01462.x>
218. Cleper R, Krause I, Bar Nathan N, Mor M, Dagan A, Weissman I, Frishberg Y, Rachamimov R, Mor E, Davidovits M (2016) Focal segmental glomerulosclerosis in pediatric kidney transplantation: 30 years' experience. *Clin Transpl* 30(10):1324–1331. <https://doi.org/10.1111/ctr.12825>
219. Kim EM, Striegel J, Kim Y, Matas AJ, Najarian JS, Mauer SM (1994) Recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome in kidney transplants is associated with increased acute renal failure and acute rejection. *Kidney Int* 45(5):1440–1445. <https://doi.org/10.1038/ki.1994.188>
220. Pelletier JH, Kumar KR, Engen R, Bensimhon A, Varner JD, Rheault MN, Srivastava T, Straatmann C, Silva C, Davis TK, Wenderfer SE, Gibson K, Selewski D, Barcia J, Weng P, Licht C, Jawa N, Kallash M, Foreman JW, Wigfall DR, Chua AN, Chambers E, Hornik CP, Brewer ED, Nagaraj SK, Greenbaum LA, Gbadegesin RA (2018) Recurrence of nephrotic syndrome following kidney transplantation is associated with initial native kidney biopsy findings. *33(10):1773–1780*. doi:<https://doi.org/10.1007/s00467-018-3994-3>
221. Pardon A, Audard V, Gaillard S, Moulin B, Desvaux D, Bentaarit B, Remy P, Sahali D, Roudot-Thoraval F, Lang P, Grimbert P (2006) Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 21(4):1053–1059. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfk005>
222. Myslak M, Amer H, Morales P, Fidler ME, Gloor JM, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG (2006) Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transplant Surg* 6(7):1660–1665. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01361.x>
223. Araya CE, Dharnidharka VR (2011) The factors that may predict response to rituximab therapy in recurrent focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. *J Transplant* 2011: 374213. <https://doi.org/10.1155/2011/374213>

**発行者注:**

Springer Nature は、出版された地図や機関の所属機関における管轄権の主張に関しては中立的な立場をとっている。

**著者情報:**

**Division of Pediatric Nephrology, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, Heidelberg, Germany**

Agnes Trautmann & Franz Schaefer

**Department of Pediatric Subspecialties, Division of Nephrology and Dialysis, Bambino Gesù Pediatric Hospital and Research Center, Rome, Italy**

Marina Vivarelli

**Department of Pediatrics, Section of Pediatric Nephrology, Alberta Children's Hospital, University of Calgary, Calgary, Canada**

Susan Samuel

**Division of Nephrology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA**

Debbie Gipson

**Department of Pediatrics, Division of Nephrology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India**

Aditi Sinha

**Department of Paediatrics, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore, Singapore**

Ng Kar Hui

**Laboratory of Hereditary Kidney Diseases, Imagine Institute, INSERM U1163, Paris Descartes University, Paris, France**

Olivia Boyer

**Department of Pediatric Nephrology, Reference Center for Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children and Adults, Necker Hospital, APHP, 75015, Paris, France**

Olivia Boyer



**Department of Pediatric Nephrology, Bristol Royal Hospital for Children, University of Bristol,  
Bristol, UK**

Moin A Saleem

**Hospital Samaritano and HRim/UNIFESP, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil**

Luciana Feltran

**Department of Nephrology, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany**

Janina Müller-Deile

**Institute of Pathology, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany**

Jan Ulrich Becker

**Department of Nephrology, Luis Calvo Mackenna Children's Hospital, University of Chile, Santiago,  
Chile**

Francisco Cano

**Department of Nephrology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, China**

Hong Xu

**Department of Pediatrics, Prince Court Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia**

Yam Ngo Lim

**The Research Institute at Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University, Columbus,  
OH, USA**

William Smoyer

**Department of Paediatrics, University of Port Harcourt Teaching Hospital, Port Harcourt, Rivers  
State, Nigeria**

Ifeoma Anochie

**Department of Child Health and Welfare (Pediatrics), Graduate School of Medicine, University of  
the Ryukyus, Okinawa, Japan**

Koichi Nakanishi

**Cochrane Kidney and Transplant, Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead and the Sydney School of Public Health, University of Sydney, Sydney, Australia**

Elisabeth Hodson

**Department of Paediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Hannover Medical School Children's Hospital, Hannover, Germany**

Dieter Haffner

**Department of Paediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Paediatric Research Center, Hannover Medical School, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625, Hannover, Germany**

Dieter Haffner

**Center for Rare Diseases, Hannover Medical School Children's Hospital, Hannover, Germany**

Dieter Haffner

エビデンスの質の集合	有益性または有害性が優位	有益性と有害性が同等
<b>レベル A</b> ・ 介入:十分に設計された実施済みの試験, および適切な集団で行われたメタ解析 ・ 診断:適切な母集団で行われた, 独立したゴールドスタンダード研究	強い推奨	弱い推奨 (有益性と有害性のバランスに基づく)
<b>レベル B</b> 小さな制限がある試験または診断的研究; 複数の観察研究での一致した所見	中程度の推奨	
<b>レベル C</b> 単一または少数の観察研究, または一致しない所見や大きな制限がある複数の研究		
<b>レベル D</b> 専門家の意見, 症例報告, 基本原理からの推論	弱い推奨 (質の低いエビデンスに基づく)	推奨ができない
<b>レベル X</b> 検証研究が実施できず, 有益性や有害性が明らかである, 例外的な状況	強い推奨 中程度の推奨	

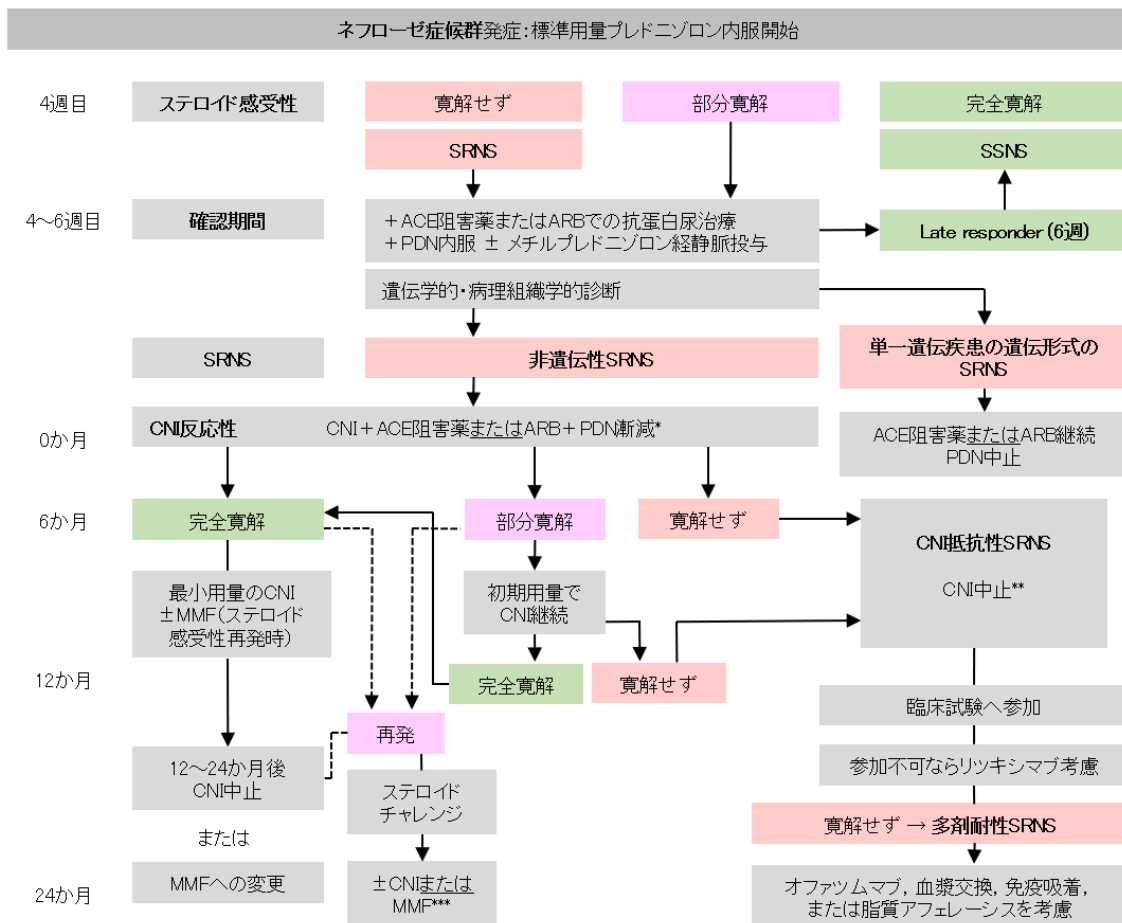
図 1 米国小児科学会で現在使用されている, エビデンスの評価と推奨の強さを割り当てるためのマトリックス図。  
[15]から許可を得て転載。

表 1 小児ネフローゼ症候群に関連する定義

用語	定義
ネフローゼレベルの蛋白尿	早朝尿で UPCR $\geq 200$ mg/mmol (2 mg/mg), または 24 時間蓄尿で $\geq 1000$ mg/m <sup>2</sup> /日, これは尿試験紙で 3+または 4+に相当
ネフローゼ症候群	ネフローゼレベルの蛋白尿, かつ低アルブミン血症 (血清アルブミン値 $< 30$ g/L), または血清アルブミン値が得られない場合は浮腫
SSNS	標準用量 (60 mg/m <sup>2</sup> /日または 2 mg/kg/日, 最大 60 mg/日) のプレドニゾン/プレドニゾン (PDN) 治療で 4 週間以内に完全寛解するもの
SRNS	標準用量の PDN 治療で 4 週間以内に完全寛解しないもの
確認期間	4 週間で部分寛解へ至った患者において, 追加の PDN 内服, または PDN 内服とメチルプレドニゾンパルスの併用, および RAAS 阻害薬に対する反応を確認するための, PDN 内服開始後 4 ~6 週目の期間。6 週までに完全寛解したものを「late responder」と定義する。4 週間で部分寛解へ至ったにもかかわらず, 6 週までに完全寛解しないものを SRNS と定義する。
完全完解	UPCR (早朝尿または 24 時間蓄尿に基づく) $\leq 20$ mg/mmol (0.2 mg/mg) または尿検査紙で陰性か微量を 3 回以上連続して示すもの
部分寛解	UPCR (早朝尿または 24 時間蓄尿に基づく) $> 20$ かつ $< 200$ mg/mmol, および血清アルブミン値 $\geq 30$ g/L
再発	ネフローゼレベルの蛋白尿の再発。小児の再発は一般的に尿検査紙で評価される。以前, 部分寛解または完全寛解に至った小児において, 浮腫の再発の有無にかかわらず, 3 日間連続で尿検査紙 3+以上または早朝尿の UPCR $\geq 200$ mg/mmol (2 mg/mg) と定義される。
CNI 抵抗性 SRNS	適切な用量および/または血中濃度でカルシニューリン阻害薬を 6 か月間投与しても, 少なくとも部分寛解が得られないもの
多剤耐性 SRNS	標準用量で投与された 2 種類の作用機序の異なるステロイド温存薬による治療を 12 か月行っても完全寛解しないもの (本文参照)。
二次性ステロイド抵抗性	初期はステロイド感受性であったが, その後の再発で SRNS を発症したもの
腎移植後の再発	腎移植を受けた小児 SRNS において, 他の明らかな原因および/または腎生検でポドサイトの足突起消失がない, ネフローゼレベルの蛋白尿の再発。以前, 無尿状態にあった患者で蛋白尿 (UPCR $\geq 100$ mg/mmol (1 mg/mg)) が持続する場合に, または移植時に他の明らかな原因がないにもかかわらず蛋白尿を有する患者では UPCR $\geq 100$ mg/mmol (1 mg/mg) へ増加する場合に, この診断を考慮すべきである。

UPCR urine protein/creatinine ratio, SSNS steroid sensitive nephrotic syndrome, SRNS steroid-resistant nephrotic syndrome, PDN prednisolone or prednisone, RAAS<sub>i</sub> renin-angiotensin-aldosterone system, CNI calcineurin inhibitor

図 2



小児ネフローゼ症候群における管理のアルゴリズム。患者は 4 週間のプレドニゾロン (PDN) 内服治療に対する反応に応じて特徴づけられる。完全寛解に至らない患者は確認期間に入り、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEi) またはアンジオテンシン受容体阻害薬 (ARB) のいずれかを併用して、追加の PDN 内服、または PDN 内服とメチルプレドニゾロン (MPDN) パルスの併用に対する反応を確認し、また遺伝学および病理組織学的評価を行う。非遺伝性 SRNS では追加の免疫抑制を考慮すべきであるが、単一遺伝子疾患の遺伝形式をとる患者では追加の免疫抑制を行うべきではない (詳細は本文に記載)。遺伝学および/または病理組織学的評価ができない低資源国では、直ちにカルシニューリン阻害薬による免疫抑制治療を開始してもよい。カルシニューリン阻害薬が使用できない場合は、経静脈または経口シクロホスファミドを開始してもよい。\*カルシニューリン阻害薬開始後に、以下のように PDN を漸減することを推奨する。40 mg/m<sup>2</sup> 隔日投与を 4 週間、30 mg/m<sup>2</sup> 隔日投与を 4 週間、20 mg/m<sup>2</sup> 隔日投与を 4 週間、10 mg/m<sup>2</sup> 隔日投与を 8 週間、その後中止する。\*\*部分寛解の場合はカルシニューリン阻害薬を継続してもよい。\*\*\*4 週間以内に完全寛解しない場合、頻回再発した場合、または薬剤の副作用がある場合は、難治性 SRNS プロトコルに従うことを推奨する。SRNS steroid-resistant nephrotic syndrome, ACEi angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB angiotensin-receptor blocker, PDN prednisolone, IV intravenous, CNI calcineurin inhibitor, MMF mycophenolate mofetil

表2 小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の初期検査とフォローアップ

調査	初期精査	フォローアップモニター
<b>臨床評価</b>		
患者病歴	✓	3 か月毎
- 家庭での尿試験紙の結果, 身体活動, 発熱エピソード, 疼痛, 腹部不快感, むくみ, 疲労, 登校, 服薬アドヒアランス, 思春期女性の月経周期を含む		
- 二次的原因(鎌状赤血球症, HIV, SLE, B 型肝炎, マラリア, パルボウイルス B19)の危険因子の検索	✓	適宜
- 流行地域では, 免疫抑制薬開始前に結核を評価	✓	適宜
身体診察	✓	3 か月毎
- 浮腫を含む体液(例: 腹水, 心嚢液および胸水), テタニー, リンパ節腫の評価		
- 薬物毒性(例: 目, 皮膚)		3 か月毎
- 骨格の状態	✓	3 か月毎
- 腎外徴候, 例えば, 特徴的顔貌または外性器異常	✓ ✓	適宜
十分な神経学的検査, および標準化された認知状態評価	✓	12 か月毎, または適宜
思春期: タンナー分類, (10 歳以上の) 男児の精巣容積	✓	12 か月毎
バイタルサイン: 血圧	✓	3 か月毎, 可能なら高血圧患者は年 1 回 24 時間外来血圧モニター
体格測定 <sup>a</sup>	✓	3 か月毎(幼児では1か月毎)
- 成長曲線: 身長, 体重		
- 頭囲(2 歳未満)		
- BMI, および年間成長速度の計算		
ワクチン接種状況	✓	12 か月毎, または適宜
- 可能であれば, 特に肺炎球菌, 髄膜炎球菌, hemophilus influenzae などの有荚膜菌と水痘・带状疱疹の接種を完了する		
家族歴	✓	12 か月毎, または適宜
- 腎および腎外徴候		
- 血縁関係		
<b>生化学</b>		
尿	✓	3 か月毎(寛解までは, より頻回に)
随時尿(早朝尿)または 24 時間蓄尿: タンパク質/クレアチニン比	必須	
血尿を含めた尿検査	✓	6~12 か月毎
随時尿: カルシウム/クレアチニン比, 低分子量蛋白尿(例: $\alpha$ 1-ミクログロブリン/クレアチニン比)	条件次第	
血液	✓	3 か月毎(寛解まで, CKD ステージ 4~5 ではより頻回に)
全血球計算(CBC)	必須	
クレアチニン, BUN, または尿素		高用量の利尿剤を使用している場合は毎日または隔日
電解質(イオン化カルシウム, カリウム*, 可能ならアルブミン補正カルシウム(翻訳者訂正)を含む)		
血清アルブミン, 総蛋白		
血液ガス分析(HCO <sub>3</sub> )		
CRP	✓	必要時(臨床判断)
推定 GFR	✓	3 か月毎(CKD ステージ 4 では, より頻回に)
ALP, PTH, 25(OH) vitamin D	✓	12 か月毎(CKD ステージ 3~5 では, より頻回に)
脂質プロファイル(LDL-, HDL-コレステロール, 中性脂肪)	✓	12 か月毎, または適宜



基準の凝固検査(プロトロンビン時間(INR), aPTT, フィブリノゲン, ATIII), 血栓性イベントの既往, 中心静脈ライン, ネフローゼレベルの蛋白尿の持続, および/または血栓性イベントの家族歴の増加がある患者での詳細な血栓性スクリーニング	✓	診断時, 以後は適宜(例:再発時)
甲状腺機能(T3, FT4, TSH)	✓	12 か月毎, または適宜, 特に長期間蛋白尿が持続する場合
IgG	✓	再発感染した場合
血糖/空腹時血糖	✓	6 か月毎, または適宜
HbA1c	✓	12 か月毎, または適宜
C3, 抗核抗体 ds-DNA, ENA, ANCA	✓ 条件次第	適宜 適宜
HBs 抗原, 抗 HCV-IgG, 梅毒, および HIV 検査	✓	プレドニゾロン開始前, および適宜
血中力価検査を含むワクチン接種状況	✓	年 1 回, または適宜
<b>遺伝学</b>		
次世代シーケンシング(NGS)/全エクソームシーケンシング(WES)	✓	新たな研究結果に基づいた SRNS に対する遺伝子スクリーニングを拡大適用(表 3), 必要に応じて全エクソームシーケンシング以前に行っていなければ移植前に
<b>薬剤別モニター</b>		
シクロスポリンとタクロリムス:血中濃度(トラフ値)	—	調整期間は週 1 回(4 週間), その後は 3 か月毎, または適宜
MMF:ミコフェノール酸動態(2 時間) <sup>o</sup>	—	開始 4 週後に AUC, その後は 6~12 か月毎, または適宜
リツキシマブ	—	CD19 B 細胞数:ベースライン, 初回投与後 1 か月(最低値), B 細胞が回復するまで 1~3 か月毎
スタチン:クレアチンキナーゼ(CK)	—	スタチン系薬剤を服用している場合は 6 か月毎
グルココルチコイド治療の長期化	— 条件次第	白内障・眼圧の眼科検査 腰椎 DEXA による骨密度
<b>画像</b>		
腎超音波検査:腎臓のエコー輝度と大きさ	✓	初診時(腎生検前は必須)
腹部および胸腔の超音波検査(腹水, 胸水, 血栓症)	✓	適宜
心臓超音波検査(左室心筋重量, 浸出液)	✓	高血圧患者または重度浮腫の場合は 12 か月毎
胸部レントゲン検査	✓ オプション	必要に応じて
左手首レントゲン(5 歳以上の小児の骨年齢評価, 骨石灰化)	✓	12 か月毎, または適宜
<b>病理組織学</b>		
腎生検	✓	本文参照:診断時, その後は必要に応じて:原因不明の eGFR 低下, 原因不明の蛋白尿増加の場合には除外診断のため, および/または CNI 治療が長期化(> 2 年)する場合, 腎毒性を監視するため
<b>食事の評価</b>		
塩分・カリウム・カロリー・たんぱく質の摂取量に関して, 栄養士によるレビューとアドバイス	✓	3 か月毎(乳幼児, 栄養失調の患者, CKD ステージ 4~5 の患者ではより頻回に)
<b>腎外徴候の評価</b>		
基礎疾患および臨床的に明白な腎外徴候に応じて	✓	必要に応じて

<ul style="list-style-type: none"> <li>- 脳 MRI(例:小頭症, 精神運動遅滞, 精神遅滞, ミオクロニー てんかん, 振戦, 運動失調, 低血圧症など)</li> <li>- 眼科による総合的評価(例:小瞳孔, 白内障, 緑内障, 視神経萎縮, 円錐角膜, 黄斑点, 円錐水晶体, 眼振)</li> <li>- 循環器科(例:先天性心疾患)</li> <li>- 内分泌科(外性器異常, 思春期遅延症, 原発性無月経, 仮性半陰陽, 糖尿病)</li> <li>- 皮膚科(例:表皮水疱症)</li> <li>- 整形外科(膝蓋骨の欠損/低形成, 脊椎骨端異形成症)</li> <li>- 免疫学(細胞性免疫不全)</li> <li>- 血液学(巨大血小板を伴う血小板減少症, デーレ小体)</li> <li>- 聴覚学(感音性難聴)</li> </ul>	<p>必要に応じて</p>	
--	---------------	--

ALP alkaline phosphatase, PTH parathyroid hormone, CNI calcineurin inhibitor, CsA cyclosporine A, BP blood pressure, MMF mycophenolate mofetil

<sup>a</sup> 身体測定値は, 最新の国内または国際的基準(WHO チャート[20])と比較されるべきである

<sup>b</sup>  $eGFR (ml/min/1.73 m^2) = k \times \text{身長}(cm) / \text{血漿クレアチニン}(mg/dl)$ , ここで  $k$  は定数 = 0.413。栄養不良または肥満患者では, シスタチンに基づく式を使用すべきである[21]。

<sup>c</sup> Gellerman らによる[22]

表3 小児 SRNS の次世代シーケンシングに含めるべき遺伝子 ([8]より)

遺伝子	遺伝	アクセッション番号	疾患
<i>ACTN4</i> <sup>*</sup>	AD	NM_004924	家族性および散発性 SRNS (通常成人)
<i>ADCK4</i> <sup>*</sup>	AR	NM_024876	SRNS
<i>ALG1</i>	AR	NM_019109	先天性耐糖能異常
<i>ANKFY1</i>	AR	NM_001330063.2	小児 SRNS
<i>ANLN</i>	AD	NM_018685	FSGS (主に成人)
<i>ARHGAP24</i>	AD	NM_001025616	FSGS
<i>ARHGDI1A</i>	AR	NM_001185078	CNS
<i>AVIL</i>	AR	NM_006576.3	SRNS
<i>CD151</i>	AR	NM_004357	NS, 前脛骨水疱性病変, 感音性難聴, 両側涙管狭窄症, 爪ジストロフィー, およびサラセミアマイナー
<i>CD2AP</i>	AD/AR	NM_012120	FSGS/SRNS
<i>CFH</i>	AR	NM_000186	MPGN type II+NS
<i>CLCN5</i>	XR	NM_001127898.4	Dent 病 ± FSGS ± 高カルシウム尿症および腎結石
<i>COL4A3</i> <sup>*</sup>	AR	NM_000091	アルポート症候群/FSGS
<i>COL4A4</i>	AR	NM_000092	アルポート症候群/FSGS
<i>COL4A5</i> <sup>*</sup>	XR	NM_000495	アルポート症候群/FSGS
<i>COQ2</i>	AR	NM_015697	ミトコンドリア病/孤発性腎炎
<i>COQ6</i>	AR	NM_182476	NS ± 感音性難聴; DMS
<i>CRB2</i> <sup>*</sup>	AR	NM_173689	SRNS
<i>CUBN</i>	AR	NM_001081	間欠性ネフローゼレベル蛋白尿 ± てんかん
<i>DGKE</i> <sup>*</sup>	AR	NM_003647	溶血性尿毒症症候群, SRNS
<i>DLC1</i>	AR	NM_182643.3	小児および成人の SSNS, SRNS
<i>E2F3</i>	AD	NM_001949	FSGS + 精神発達遅滞 (全遺伝子欠損)
<i>EMP2</i>	AR	NM_001424	小児発症 SRNS および SSNS
<i>FAT1</i>	AR	NM_005245.4	SRNS, 尿細管拡張, 血尿の合併
<i>FN1</i>	AD?	NM_212482.3	フィブロネクチン腎症
<i>GAPVD1</i>	AR	NM_001282680.3	早期発症 NS
<i>INF2</i>	AD	NM_022489	Charcot-Marie-Tooth ニューロパチーに関連する, 家族性および散発性 SRNS, FSGS
<i>ITGA3</i>	AR	NM_002204	先天性間質性肺疾患, NS, および軽度の表皮水疱症
<i>ITGB4</i>	AR	NM_000213	表皮水疱症および幽門閉鎖症 + FSGS
<i>ITSN1</i>	AR	NM_003024.3	CNS/SRNS/SSNS (腎生検で MCD/FSGS を示す)
<i>ITSN2</i>	AR	NM_019595.4	SSNS/SDNS (腎生検で MCD/MPGN を示す)
<i>KANK1</i>	AR	NM_015158	SSNS
<i>KANK2</i>	AR	NM_015493	SSNS/SDNS ± 血尿
<i>KANK4</i>	AR	NM_181712	SRNS + 血尿
<i>KIRREL1</i>	AR	NM_018240.7	SRNS
<i>LAGE3</i>	AR	NM_006014.4	原発性小頭症を伴う NS
<i>LAMA5</i>	AR	NM_005560.6	小児 NS
<i>LAMB2</i> <sup>*</sup>	AR	NM_002292	Pierson 症候群
<i>LCAT</i>	AR	NM_000229.2	Norum 病
<i>LMNA</i>	AD	NM_170707	家族性部分性脂肪萎縮症 + FSGS
<i>LMX1B</i> <sup>*</sup>	AD	NM_002316	Nail patella 症候群; 腎外徴候を伴わない FSGS もある
<i>MAFB</i>	AD	NM_005461.5	Duane 眼球後退症候群を伴う FSGS
<i>MAGI2</i>	AR	NM_012301.4	NS ± 神経学的障害
<i>MMACHC</i>	AR	NM_015506.3	コバラミン C 欠損症, 血栓性微小血管症および NS
<i>MYO1E</i> <sup>*</sup>	AR	NM_004998	家族性 SRNS
<i>NEU1</i>	AR	NM_000434.4	腎シアリドーシス (シアリドーシス II 型 + 小児 NS)

<i>NPHP4</i>	AR	NM_015102.5	FSGS を示すネフロン癆, およびネフローゼレベルの蛋白尿
<i>NPHS1</i> *	AR	NM_004646	CNS/SRNS
<i>NPHS2</i> *	AR	NM_014625	CNS, SRNS
<i>NUP85</i>	AR	NM_024844.5	SRNS
<i>NUP93</i> *	AR	NM_014669	小児 SRNS
<i>NUP107</i> *	AR	NM_020401	小児 SRNS
<i>NUP160</i>	AR	NM_015231.2	SRNS
<i>NUP205</i>	AR	NM_015135	小児 SRNS
<i>NXF5</i>	XR	NM_032946	共分離心ブロックを伴う FSGS
<i>OCRL</i> *	XR	NM_000276	デント病 2 型, Lowe 症候群, ± FSGS, ± ネフローゼレベルの蛋白尿
<i>OSGEP</i>	AR	NM_017807.4	原発性小頭症を伴う NS
<i>PAX2</i>	AD	NM_003987	腎外徴候を伴わない成人発症 FSGS
<i>PDSS2</i>	AR	NM_020381	Leigh 症候群
<i>PLCe1</i>	AR	NM_016341	CNS/SRNS
<i>PMM2</i>	AR	NM_000303	先天性グルコシル化異常症
<i>PODXL</i> *	AD	NM_005397	FSGS
<i>PTPRO</i>	AR	NM_030667	NS
<i>SCARB2</i>	AR	NM_005506	動作性ミオクローヌス腎不全症候群 ± 難聴
<i>SGPL1</i>	AR	NM_003901.4	原発性副腎不全および SRNS
<i>SMARCAL1</i>	AR	NM_014140	Schimke 免疫性骨形成不全
<i>SYNPO</i>	AD	NM_007286	散発性 FSGS (プロモーター変異)
<i>TBC1D8B</i>	XR	NM_017752.3	FSGS を伴う早期発症 SRNS
<i>TNS2</i>	AR	NM_170754.3	SSNS/SDNS (腎生検で MCD/FSGS/DMS を示す)
<i>TP53RK</i>	AR	NM_033550.4	原発性小頭症を伴う NS
<i>TPRKB</i>	AR	NM_001330389.1	原発性小頭症を伴う NS
<i>TRPC6</i> *	AD	NM_004621	家族性および散発性 SRNS (主に成人)
<i>TTC21B</i>	AR	NM_024753	尿細管間質性障害を伴う FSGS
<i>WDR73</i>	AR	NM_032856	Galloway-Mowat 症候群 (小頭症と SRNS)
<i>WT1</i> *	AD	NM_024426	散発性 SRNS (小児では外性器異常が関連する可能性がある); Denys-Drash 症候群および Frasier 症候群
<i>XPO5</i>	AR	NM_020750	小児 SRNS
<i>ZMPSTE24</i>	AR	NM_005857	FSGS を伴う下顎骨異形成
<i>MYH9</i>	AD/assoc.	NM_002473	MYH9 関連疾患; Epstein 症候群および Fechtner 症候群
<i>APOL1</i> *	G1, G2 risk alleles	NM_003661	アフリカ系アメリカ人, ヒスパニック系アメリカ人, アフリカ出身者では, FSGS および ESRD への感受性が増加する

AD autosomal dominant, AR autosomal recessive, CNS congenital nephrotic syndrome, DMS diffuse mesangial sclerosis, ESRD end-stage renal disease, FSGS focal segmental glomerulosclerosis,

MPGN membranoproliferative glomerulonephritis, NS nephrotic syndrome, SDNS steroid-dependent nephrotic syndrome, SRNS steroid resistant nephrotic syndrome, SSNS steroid sensitive nephrotic syndrome

\*このコホートにおいて, 突然変異の可能性のある遺伝子, または既知の突然変異を持つ遺伝子, またはリスク対立遺伝子

表 4 患者のモニターのために評価すべき一般的な薬剤関連合併症と副作用

薬剤の種類	一般的な薬剤関連の副作用	予防
全て	再発感染(細菌性, ウイルス性, 真菌性)	免疫抑制薬の適切かつ最小限の投与量 ワクチン接種(可能な場合)
グルココルチコイド	クッシング症候群 高血圧症 耐糖能異常 成長遅延 骨密度の低下 白内障, 緑内障 行動の問題	グルココルチコイドの慎重な使用 治療の長期化を避ける ステロイド温存薬の使用
CNI	高血圧症 腎毒性 神経毒性(振戦) 下肢のけいれん 低マグネシウム血症 他の薬剤との相互作用	薬物モニターにより調整された免疫抑制薬の 適切かつ最小限の投与 重大な副作用があった場合は減量
タクロリムス 特異的:	耐糖能異常と糖尿病	
シクロスポリン A 特異的:	多毛症 歯肉増殖症	
MMF	血液学 - 白血球減少・好中球減少 - 汎血球減少 消化管不耐症(吐気, 嘔吐, 腹痛, 下痢) 体重減少	薬物モニターにより調整された免疫抑制薬の 適切かつ最小限の投与
	皮膚科的問題 - 疣贅 - 皮膚癌 神経学的問題 - 頭痛 - 麻酔-下肢のけいれん	日光/紫外線防御の追加
リツキシマブ	特定の感染症 - B型肝炎と劇症肝炎 - ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	B型肝炎ワクチン接種 コトリモキサゾールによる予防
	低ガンマグロブリン血症 白血球減少・好中球減少症 汎血球減少	
	急性輸液反応 - 血管性浮腫 - 気管支けいれん - 蕁麻疹 JC ウイルスによる進行性多巣性白質脳症 (PML)	前投薬

CNS congenital nephrotic syndrome, MMF mycophenolate mofetil

補足表 S1-S5 翻訳略

補足表 S6 典型的な尿試験紙の半定量値 (van der Watt, Ped Neph 7th ed. 2016)

尿試験紙結果	蛋白尿
陰性	0 ~ < 15 mg/dl
微量	15 ~ < 30 mg/dl
1+	30 ~ < 100 mg/dl
2+	100 ~ < 300 mg/dl
3+	300 ~ < 1000 mg/dl
4+	$\geq$ 1000 mg/dl



補足表 S7 遺伝型 SRNS に関連した腎外徴候

遺伝子	遺伝	症候群	腎外徴候
<i>WT1</i>	AD	Denys Drash Frasier	男性仮性半陰陽(外性器異常, 思春期遅延, 原発性無月経) 泌尿生殖器異常 腎芽細胞腫, 性腺芽腫 [141]
<i>LAMB2</i>	AR	Pierson 症候群	眼球奇形(小瞳孔症, 白内障, その他水晶体や網膜の異常)  神経症状(低血圧, 精神運動発達遅滞) [142]
<i>WDR73</i> <i>LAGE3</i> <i>OSGEP</i> <i>TP53RK</i> <i>TPRKB</i> <i>WDR4</i> <i>NUP107</i> <i>NUP133</i>	AR, except <i>LAGE3</i> (X-linked)	Galloway-Mowat 症候群	中枢神経系異常(小頭症, 脳の構造的異常, てんかん) 裂孔ヘルニア 顔面異形症 骨格異常  [143]
<i>ITGA3</i>	AR	間質性肺疾患, ネフローゼ症候群, および表皮水疱症	間質性肺疾患 表皮水疱症 腎低形成・異形成  [144]
<i>ITGB4</i>	AR	先天性幽門閉鎖症合併型接合部型表皮水疱症	表皮水疱症 幽門閉鎖症  [145]
<i>PMM2</i> <i>ALG1</i>	AR	先天性グルコシル化異常症	神経学的異常(発作, 神経症状増悪, 小頭症, 大脳または小脳萎縮) 骨格, 心臓, 肝臓, 消化器, 内分泌, 凝固異常  [146, 147]
<i>CD151</i>	AR		脛骨前型表皮水疱症 感音性難聴 爪と歯のジストロフィー  [148]
<i>CRB2</i>	AR		出生前発症の脳室拡大 尿管-腎盂異常 肺低形成 心奇形  [149, 150]
<i>MTTL1</i>	Mitochondrial	MELAS	神経学的異常(脳筋症, 運動失調, 発作, ジストニア, 精神発達遅滞) 感音性難聴 網膜症 糖尿病 副甲状腺機能低下症 乳酸アシドーシス  [151]

COQ2 COQ4 COQ6 COQ7 ADCK3 PDSS1 PDSS2	AR	CoQ10 欠損症	神経学的異常(脳筋症, 運動失調, 発作, ジストニア, 精神発達遅滞) 感音性難聴  [151]
SGPL1	AR	Nephrotic syndrome type 14 (NPHS14)	副腎不全 魚鱗癬 免疫不全 神経・骨格の異常  [152, 153]
COL4A3 COL4A4 COL4A5 COL4A6*	AR AR XD XD	アルポート症候群	眼球異常(前部円錐水晶体, 角膜病変, 網膜病変) 感音性難聴 平滑筋腫*  [154]
INF2	AD	Charcot-Marie-Tooth (腎症を伴う)	末梢神経障害(遠位筋萎縮・筋力低下) 感音性難聴  [155]
LMX1B	AD	Nail-patella 症候群	爪欠損または爪ジストロフィー(三角状の爪半月を含む)および指尖異常  四肢・骨盤の異常(膝蓋骨の欠損・低形成, 肘の異常, 腸骨フレア, 腸骨角状突起)  感音性難聴 緑内障を含む眼異常  [156, 157]
SMARCAL1	AR	Schimke 免疫性骨形成不全	低身長(出生前の成長障害) 脊椎骨端異形成症(体幹の不均衡な短縮, 腰椎前弯, 特徴的なX線上の骨異常) 細胞性免疫不全(CD4+細胞数減少を伴うリンパ球減少症, T細胞機能低下) 液性異常, 汎血球減少症など, 他の血液学的異常特に体幹の黒子 角膜混濁とその他の眼科的異常  脳梗塞および/または虚血を伴う動脈障害  [158, 159]
ZMPSTE24	AR	下顎骨異形成	全身性脂肪萎縮症 出生後の成長遅延 頭蓋顔面異常(鳥のような顔面形成異常) 骨格異常(下顎・鎖骨低形成, 頭蓋骨縫合閉鎖遅延, 先端骨融解症, 関節拘縮) 歯の異常 拘束性皮膚障害, 皮膚萎縮, 脱毛症  [160]

<i>SCARB2</i>	AR	動作時ミオクローヌス腎不全症候群	ミオクローヌスてんかん 脱髄性多発神経炎 難聴 認知症 拡張型心筋症  [161, 162]
<i>MYH9</i>	AD	Fechtner 症候群 Sebastian 症候群 Epstein 症候群	先天性巨大血小板症 デーレ様封入体(白血球封入体) 感音性難聴 白内障  [163, 164]

\*COL4A5 と COL4 が連続して欠失している場合

補足表S8 小児 SRNS における ACE 阻害薬および ARB の初回投与量の推奨

薬剤	年齢	初回投与量	最大投与量
<b>ACE 阻害薬</b>			
禁忌: 妊娠, 血管性浮腫			
一般的な副作用: 咳嗽, 頭痛, めまい, 脱力感			
重大な副作用: 高カリウム血症, 急性腎障害, 血管性浮腫, 胎児毒性			
ベナゼプリル	≥ 6 歳 <sup>a</sup>	0.2 mg/kg/日 (最大 10 mg/日)	0.6 mg/kg/日 (最大 40 mg/日)
カプトプリル	乳幼児	0.05 mg/kg/回	6 mg/kg/日, 1 日 4 回まで
	小児	0.5 mg/kg/回	6 mg/kg/日, 1 日 3 回
エナラプリル	≥ 1 か月 <sup>a</sup>	0.08 mg/kg/日 (最大 5 mg/日)	0.6 mg/kg/日 (最大 40 mg/日), 1 日 1~2 回
ホシノプリル	≥ 6 歳	0.1 mg/kg/日 (最大 5 mg/日)	40 mg/日
	< 50 kg		
	≥ 50 kg <sup>a</sup>	5 mg/日	40 mg/日
リシノプリル	≥ 6 歳 <sup>a</sup>	0.07 mg/kg/日 (最大 5 mg/日)	0.6 mg/kg/日 (最大 40 mg/日)
ラミプリル <sup>b</sup>	—	1.6 mg/m <sup>2</sup> /日	6 mg/m <sup>2</sup> /日
キナプリル	—	5 mg/日	80 mg/日
<b>ARBs<sup>b</sup></b>			

禁忌: 妊娠			
一般的な副作用: 頭痛, めまい			
重大な副作用: 高カリウム血症, 急性腎障害, 胎児毒性			
カンデサルタン <sup>b</sup>	1-5 歳 <sup>a</sup>	0.2 mg/kg/日 (最大 4 mg/日)	0.4 mg/kg/日 (最大 16 mg/日)
	≥ 6 歳 <sup>a</sup>		
	< 50 kg	4 mg/日	16 mg/日
	≥ 50 kg	8 mg/日	32 mg/日
イルベサルタン <sup>b</sup>	6-12 歳	75 mg/日	150 mg/日
	≥ 13 歳	150 mg/日	300 mg/日
ロサルタン <sup>b</sup>	≥ 6 歳 <sup>a</sup>	0.7 mg/kg (最大 50 mg)	1.4 mg/kg (最大 100 mg)
オルメサルタン <sup>b</sup>	≥ 6 歳 <sup>a</sup>	-	-
	< 35 kg	10 mg	20 mg
	≥ 35 kg	20 mg	40 mg
バルサルタン <sup>b</sup>	≥ 6 歳 <sup>a</sup>	1.3 mg/kg (最大 40 mg)	2.7 mg/kg (最大 160 mg)

表は Flynn JT et al., Pediatrics 2017 [165]より引用

-, 該当なし/利用不可

<sup>a</sup>, FDA の小児表示

<sup>b</sup>, 主に肝臓で代謝されるため, 進行性 CKD 患者で投与量の減量不要

補足表S9 小児 SRNS における患者登録や研究に使用される主要評価項目のパラメータ

対策	測定
ネフローゼ症候群の完全寛解	正常血清アルブミン( $\geq 35$ g/l) 蛋白尿の寛解(UPr/Crea 比 $< 20$ mg/mmol(0.2 mg/mg))
蛋白尿の減少率(%)	最初の症状発症時/特定の薬剤開始時からの UPr/Crea 比の減少率(40-50%)
腎機能の維持	CKD がない: 正常クレアチニン, 尿素, シスタチン C, eGFR $\geq 90$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup> CKD の二次性合併症がない(貧血, 代謝性アシドーシス, 腎性骨異常栄養症など)
疾患関連合併症がない	正常血圧 十分な水分補充, および腎前性急性腎障害(AKI)の回避 適度な成長と体重 感染症の回数 血栓性イベントがない 正常な脂質代謝 正常な甲状腺機能 正常な骨代謝と骨密度
薬剤の副作用がない	正常血圧 適度な成長と体重 正常な思春期の発達 正常な糖代謝 正常な骨密度 正常な眼科的評価 多毛症や歯肉増殖症がない 感染の反復がない 白血球減少/汎血球減少がない 消化器症状がない 神経毒性(頭痛, 振戦)がない
良好な生活の質(QOL)	入院がない 通常生活への参加(学校, 活動, 社会生活) 活動レベル



補足表S10 今後の研究推奨

	非遺伝性 SRNS	遺伝性 SRNS
SRNS 治療	経口ステロイドによる初期治療の期間を定義する(4 週間 vs 6 週間)	-
	経口ステロイド ± ステロイドパルスの RCT の確立	-
	RAAS 阻害薬と併用する CNI の付加価値を確立するための RCT	-
	治療薬モニター: CsA とタクロリムスのトラフ値, CsA の 2 時間値 (C2), および MMF の AUC	-
	SRNS における PDN+CNI 併用療法の期間の評価と定義を行う	-
	CNI への反応時間の中央値を評価する	-
	CNI 感受性の管理を評価する:もし MMF を追加する, または MMF に切り替える場合の, CNI を中止するタイミング	-
	リツキシマブ治療レジメンを評価する	
	他の抗 CD20 抗体を評価する	-
	小児 SRNS において, ARB 単独と比較して, エンドセリン受容体阻害薬とアンジオテンシン受容体阻害薬の合剤の効果と安全性を評価する	
	多剤耐性ネフローゼ症候群における LDL-アフェレーシスを評価する	
	Medical nephrectomy レジメンのリスク・ベネフィットと有効性を評価する	
移植前	初回移植時の個々の再発リスクを規定する	
	効果的で安全な移植後再発の予防と管理の選択肢を特定する(予防的血漿交換を含む)	
移植後再発	非遺伝性 SRNS 患者において, 生体腎移植後と献腎移植後に FSGS を再発するリスクを決定する	-
	移植後再発に対する現在の治療戦略(血漿交換, シクロスポリン, タクロリムス, リツキシマブ, シクロホスファミド)を評価する	
	移植後再発の LDL-アフェレーシスを評価する	
ドナー評価	-	遺伝性 SRNS において, 腎臓ドナー候補を支持するエビデンスの改善
		腎臓病に関与する既知の変異に対するターゲット遺伝子パネルの評価を含め, 検査の正確性, 効率性およびコストを考慮した, ドナー候補者の遺伝性腎臓病をスクリーニングするためのより良い戦略とツールを開発する
		様々な腎疾患に対する遺伝的素因と, 提供後の転帰の関係性を明らかにする。提供の有無

	<p>にかかわらず、遺伝情報と候補者の他の特徴を利用して、ESKDの長期リスクを究明する。</p> <p>ドナー評価の一環として腎血管系の評価に頻用されているCT血管造影検査の結果に基づいて、ドナー候補者のADPKDを除外するための信頼性の高い画像診断基準を開発する</p> <p>サハラ砂漠以南のアフリカ系のドナー候補の評価における<i>APOL1</i>遺伝子型決定の役割を明確にする</p> <p>サハラ砂漠以南のアフリカ系のドナー候補、およびFSGSを有するレシピエントの評価における<i>APOL1</i>と<i>R229Q</i>遺伝子型決定の役割を明確にする</p> <p>ドナーのESRDなどの稀な転帰を評価するために、生体試料と長期予後の情報を組み込んだ国内レジストリから適切なデータを取得する</p> <p>遺伝性腎疾患のリスクがあるドナーの、ESKDの長期リスクを推定するための評価</p>
<b>腎臓病理学</b>	遺伝子型と組織学の相関
<b>移行</b>	最適な移行方法を決定する
<b>健康転帰</b>	治療オプションに関連して、患者が報告した健康転帰を評価する

補足表S11 小児ネフローゼ症候群における塩分摂取量の管理

補足表S11-1

小児の塩分摂取量を減らす方法
缶詰や冷凍食品, 加工食品ではなく, 新鮮な食材を使用した家庭料理を食べる
料理や食卓で塩を使用しない ハーブやスパイスを使用して料理する
ナトリウム含有量が低い, すなわち 100 g あたり 300 mg 未満のシリアルが好ましい
ガーリックソルトなど, 名前に「塩」がついている調味料はナトリウムを多く含有する 味付けには, 新鮮なハーブや冷凍ハーブ, ガーリックやガーリックパウダーを使用し, オニオンソルトの代わりにオニオンパウダーを, セロリソルトの代わりにセロリシードを使用する
1 リットルあたり 20 mg 以下の, ナトリウム含有量の少ないミネラルウォーターが好ましい

補足表S11-2

塩分(ナトリウム)含有量が多い食品	塩分(ナトリウム)含有量が少ない食品
缶詰(野菜, 肉, パスタなど)	プレーンブレッド, ライス, パスタ(乾燥パスタや rice mixes を除く)
加工食品(ソーセージ, ボローニャ, ペパロニ, サラミ, ホットドッグなどの肉類)	野菜・果物(新鮮・冷凍)
チーズ	肉類(生のカット肉, 加工肉ではないもの)
乾燥パスタと rice mixes	牛乳やヨーグルト(これらはナトリウムが控えめである傾向あり)
スープ(缶詰・乾燥)	ジュース, お茶, フルーツ飲料, ポンチ, ソーダなどの飲料(スポーツドリンクはナトリウムが含まれているため制限が必要)
スナック菓子(チップス, ポップコーン, プレッツェル, チーズパフ, 塩味ナッツ)	
ディップ, ソース, サラダドレッシング ケチャップ, マスタード, カレースパイス, しょう油, バーベキュー, カクテルソース	
一部のシリアル(コーンフレークなど) ナトリウム含有量は 100 g あたり 300 mg 以下が望ましい	
一部のミネラルウォーター ナトリウム含有量は 1 L あたり 20 mg 以下が望ましい	

<https://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=nutrition-and-nephrotic-syndrome-90-P03099> より引用  
これらの推奨は, ネフローゼの小児の個々のニーズに基づいた栄養士からのアドバイスに代わるものではないことに注意