

小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群の診断と治療に関する

IPNA 診療ガイドライン

Agnes Trautmann, Olivia Boyer, Elisabeth Hodson, Arvind Bagga, Debbie S. Gipson, Susan Samuel, Jack Wetzels, Khalid Alhasan, Sushmita Banerjee, Rajendra Bhimma, Melvin Bonilla-Felix, Francisco Cano, Martin Christian, Deirdre Hahn, Hee Gyung Kang, Koichi Nakanishi, Hesham Safouh, Howard Trachtman, Hong Xu, Wendy Cook, Marina Vivarelli & Dieter Haffner on behalf of the International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2022 Oct 21. doi: 10.1007/s00467-022-05739-3.

Corresponding author

Dieter Haffner

E-mail: Haffner.Dieter@mh-hannover.de

日本語翻訳

島袋渡 (Wataru Shimabukuro), 中西浩一 (Koichi Nakanishi)

琉球大学大学院 医学研究科 育成医学(小児科)講座

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

翻訳者連絡先

島袋渡 E-mail: h200152@med.u-ryukyu.ac.jp

中西浩一 E-mail: knakanis@med.u-ryukyu.ac.jp

翻訳日: 2023 年 2 月 25 日

要旨

特発性ネフローゼ症候群は、小児における糸球体疾患の中で最も頻度の高い疾患であり、全世界で年間 10 万人あたり 1.15～16.9 人が罹患するとされている。この疾患は、高度蛋白尿、低アルブミン血症、および／または浮腫の合併を特徴とする。患者の約 85～90%は、グルココルチコイド治療により 4～6 週間以内に蛋白尿の完全寛解を達成する、ステロイド感受性ネフローゼ症候群(steroid-sensitive nephrotic syndrome:SSNS)である。ステロイド感受性の患者のうち、70～80%は経過観察中に少なくとも 1 回は再発し、これらの患者の 50%が頻回再発、または寛解維持のためにグルココルチコイドが必要な依存性となる。再発間隔を延長するためのステロイド治療の投与量と期間については、依然として多くの議論があり、患者は高頻度でステロイド関連の副作用のリスクにさらされ続けることになる。臨床診療では、ステロイド温存薬として様々な免疫抑制薬が使用されているが、これらの薬剤の選択と導入時期には著明なばらつきがある。したがって、臨床診療の指針となり、診療上のばらつきを減らすために、国際的なエビデンスに基づく診療ガイドライン(clinical practice recommendations:CPR)が必要である。国際小児腎臓学会(International Pediatric Nephrology Association:IPNA)は、小児 SSNS の診断と治療に関する包括的な診療ガイドラインを作成するために、小児腎臓内科医、成人腎臓専門医からなる専門家、および患者代表によるチームを招集した。臨床的に関連する 12 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、複数回の Web コンセンサス会議において正式に推奨グレードを決定した。治療法変更の指針となる治療結果の新しい定義と、重要な研究課題に対する推奨を提示した。

Keywords: Steroid-sensitive nephrotic syndrome, SSNS, Children, Frequently relapsing nephrotic syndrome, Steroid-dependent nephrotic syndrome, Steroid toxicity, Pediatrics, Immunosuppressive treatment

はじめに

特発性ネフローゼ症候群(idiopathic nephrotic syndrome:INS)は、高度蛋白尿、低アルブミン血症、および／または浮腫の併発を特徴とし、小児における糸球体疾患の中で最も頻度の高い疾患である。その発生率は、小児 10 万人あたり 1.15～16.9 人であり、民族差や地域差がある[1, 2]。1950 年代に寛解をもたらす有効な治療法としてグルココルチコイドが発見されるまで、小児ネフローゼ症候群(nephrotic syndrome:NS)は急性腎障害(acute kidney injury:AKI)、慢性腎臓病(chronic kidney disease:CKD)、全身感染症および血栓塞栓症により死亡率(約 40%)は高かった。患児の大部分(約 85%)は、プレドニゾン／プレドニゾン(prednisone:PDN)連日投与により

4～6 週間以内に完全寛解に至る、ステロイド感受性ネフローゼ症候群 (steroid-sensitive nephrotic syndrome: SSNS) である。しかし、約 70～80%の患者は経過観察中に少なくとも 1 回は再発し、約 50%は非回再発またはステロイド依存性となる[1, 3, 4, 5]。小児期に発症した SSNS は思春期以降に自然治癒することもあるが、10～30%の患者は若年成人期になっても再発を繰り返す[6, 7, 8]。腎生検は、予後予測や臨床的有用性が限られているため、小児 SSNS ではルーチンに行われない。腎生検が行われた場合、最も多い診断は、微少な変化、すなわちポドサイトの足突起癒合または IgM 沈着物を伴う軽度メサンギウム増殖を呈する微小変化群 (minimal change disease: MCD) であり、頻度は低いものの巣状分節性糸球体硬化症 (focal-segmental glomerulosclerosis: FSGS) と診断されることもある[9]。

再発性 SSNS の管理は、大きな課題である。高用量ステロイドの長期または頻回の使用は、ステロイド毒性と生活の質 (quality of life: QOL) の低下を伴う[10]。ステロイド温存薬は複数あるが、重大な副作用のリスクを伴う[11-14]。NS 治療の長期的目標は、再発防止、副作用の最小化、QOL の改善を達成することである。

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) の文書以外に、小児 SSNS の診断と治療に関する国際的な、エビデンスに基づく、体系的ガイドラインは存在しない[15]。そこで、国際小児腎臓学会 (International Pediatric Nephrology Association: IPNA) は、小児 SSNS の診断と治療に関する診療ガイドライン (clinical practice recommendations: CPR) を作成するために、2019 年 10 月に CPR ワークグループを招集した。本ガイドラインは、SSNS の管理について、エビデンスに基づく推奨だけでなく、実用的なアプローチにも言及している。再発頻度や薬物毒性を最小化するための治療法変更の指針となる、治療結果に関するこれまでの定義 (KDIGO など) とは異なる新しい定義を提示した。また、小児 INS の治療成績を向上させるための今後の研究課題についての提言も行っている。

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[16]。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、小児腎臓専門医を含む 16 名の IPNA メンバー、疫学者、成人腎臓専門医および患者代表で構成された。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、一般小児科医 1 名、小児内分泌科医 2 名、移行の専門家 2 名、管理栄養士 3 名から構成された。コアグループメンバーから提供された原稿について、患者代表は各地域の患者・家族会内で議論し、その推奨を原稿に反映させた。議決委

員会は、小児 SSNS の管理を専門とする IPNA 地域学会の代表 3~7 名を含む、32 名の小児腎臓専門医で構成された。投票グループのメンバーは、電子質問票により、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)で同意の度合いを求められた(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[17]。対象母集団(Population):SSNS 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 SSNS 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)。ネフローゼ症候群の定義を見直し, 治療結果の新しい定義を作成した。

文献検索

2022 年 1 月 11 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 SSNS の治療に関するランダム化比較試験(randomized controlled trials: RCTs), 前向き非対照試験, 観察研究, および小児 SSNS の診断と治療に関するレジストリ研究のうち, 英語のヒト研究に限定したすべてのシステマティックレビューを検索対象とした。可能な限り, 95%信頼区間(CI)付きのリスク比(RR)を, 2020 年に更新された小児 SSNS に対する介入の RCT を評価する, 2 件のコクランシステマティックレビューから引用した[10, 12]。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-S10)に記載した。

グレーディングシステム

我々は, 米國小児科学会のグレーディングシステムに従った(図 1)[18]。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。

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
レベル A ・ 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)
レベル 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	
レベル C 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		
レベル D 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
レベル X 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。[23]から許可を得て転載。

診療ガイドライン

定義と診断ワークアップ

定義

- SSNS 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 X, 中程度の推奨)。

表 1 定義

用語	定義
ネフローゼレベルの蛋白尿 ^a	早朝尿で尿蛋白クレアチニン比(UPCR) ≥ 200 mg/mmol(2 mg/mg), または 24 時間蓄尿で ≥ 1000 mg/m ² /日, これは尿試験紙で 3+(300-1000 mg/dL)または 4+(≥ 1000 mg/dL)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
完全寛解	UPCR ≤ 20 mg/mmol(0.2 mg/mg) (早朝尿)または ≤ 100 mg/m ² /日(24 時間蓄尿), または尿検査紙で陰性か±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(> 0.2 mg/mg かつ < 2 mg/mg), および血清アルブミン値 ≥ 30 g/L
ステロイド感受性ネフローゼ症候群(SSNS)	標準用量(60 mg/m ² /日または 2 mg/kg/日, 最大 60 mg/日)の PDN 治療で 4 週間以内に完全寛解するもの
ステロイド抵抗性	標準用量の PDN 治療で 4 週間以内に完全寛解しないもの

ネフローゼ症候群 (SRNS)	
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、および／または PDN 内服とメチルプレドニゾロンパルス、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。4 週間で部分寛解が得られても、6 週目までに完全寛解しないものを SRNS と定義する。
SSNS late responder	新規発症 NS の確認期間(すなわち PDN 治療開始後 4 週から 6 週の間)に完全寛解したもの
再発	以前、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、スポット尿で、3 日間連続で尿検査紙 $\geq 3+$ (≥ 300 mg/dL), または UPCR ≥ 200 mg/mmol (≥ 2 mg/mg)
非頻回型ネフローゼ症候群	初発時の寛解後 6 か月間の再発が 2 回未満、または任意の連続する 12 か月間の再発が 3 回未満
頻回再発型ネフローゼ症候群 (FRNS)	初発時の寛解後 6 か月間の再発が 2 回以上、または任意の連続する 12 か月間の再発が 3 回以上
ステロイド依存性ネフローゼ症候群 (SDNS)	初発時または再発時に、推奨された PDN 治療中、またはその中止後 14 日以内に 2 回連続して再発を経験した SSNS の患者
ステロイド毒性	肥満／過体重の新規出現または悪化、持続的な高血圧、高血糖 行動／精神障害、睡眠障害 ステロイド治療開始前は正常な成長をしていた小児における成長障害(成長速度 < 25 パーセントイルおよび／または身長 < 3 パーセントイル) クッシング様症状、皮膚線状／萎縮、緑内障、白内障、骨痛、虚血壊死
持続的寛解	治療の有無にかかわらず、12 か月以上再発がない
治療コントロール良好な SSNS	重大な薬物関連毒性がなく、免疫抑制薬投与中ではあるものの、非頻回再発型 NS または持続的寛解を示すもの
治療コントロール不良な SSNS	免疫抑制薬投与にもかかわらず、頻回再発型 NS である、または免疫抑制薬投与中に著明な薬物関連毒性を示すもの
二次性ステロイド抵抗性	SSNS 患者で、再発時に標準用量の PDN で 4 週間以内に完全寛解に至らないもの
難治性再発	重度の浮腫、アルブミンの経静脈投与を要する症候性の循環血液量減少または AKI、血栓症、重度感染症(敗血症、腹膜炎、肺炎、蜂窩織炎など)のうち 1 つ以上による、入院を要する再発

^a 成人では、ネフローゼレベルのタンパク尿は、尿蛋白 > 3.5 g/24 時間(または > 3000 mg/g, または > 3 g/10 mmol Cr)と定義される[15]。これらのカットオフ値は、青年 (> 16 歳)にも適用されるべきものである。

エビデンスと根拠

この診療ガイドラインで示された定義は、以前発表された、小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(steroid-resistant nephrotic syndrome: SRNS)の診断と治療に関する IPNA 診療ガイドライン[19]と糸球体疾患治療のための KDIGO 2021 診療ガイドライン[15, 20]と合致している。さらに、ステロイド温存薬の導入などの、治療変更の指針となる治療結果の新しい定義が示されている。特筆すべきは、治療反応が遅い患者、すなわち PDN 治療 4～6 週の間には寛解する患者は「SSNS late responder」と定義され、SSNS として管理されるべきであるが、より重症化する可能性が予測されることである。

頻回再発型ネフローゼ症候群(frequently relapsing nephrotic syndrome: FRNS)の定義は、KDIGO の定義を含む従来の定義と異なっている。SSNS に対する初発時の処方、通常 PDN

～115 mg/kg である。再発のたびに～40-45 mg/kg が追加され、3 回の再発では 120-130 mg/kg、4 回の再発では 160 mg/kg が 12 か月にわたって投与されることになる。結果として、1 年間に 4 回の再発を繰り返す小児は、PDN ～0.5 mg/kg/日を投与されることになり、毒性リスクの観点からは許容できないかもしれない。したがって、FRNS の定義を、発症から 6 か月以内に 2 回以上の再発、または任意の 12 か月間に 3 回以上の再発をした小児と修正することを提案する。疾患分類としての FRNS の定義は、再発を減らし、ステロイド毒性を軽減するために、その場しのぎの治療から予防的、積極的な治療へと移行させるべきという治療戦略のための臨床指標として機能するものである。ステロイド関連の副作用、再発の恐怖が患者・家族に与える不安、ステロイドを最小限に抑えたいという患者・家族の希望を考慮すると、この変更の根拠は 2 つある。第一に、FRNS の新しい定義が、FRNS 患者のために、患者・家族の希望を取り入れた治療法の議論と選択を促進する。第二に、新しい定義は、ステロイドを最小化するために、世界中の多くの小児腎臓病センターにおいて、日常臨床で既にこの基準を利用しているという事実を承認する。

ステロイド依存性ネフローゼ症候群 (steroid-dependent nephrotic syndrome: SDNS) については、定義の文言が微調整された。NS の再発・寛解期にあるすべての小児患者に対して、ステロイド治療を一律に行うことを促進するために、「PDN 推奨」という言葉が追加された。さらに、「初発時または再発時の PDN」は、低用量 PDN による維持療法中または中止後 14 日以降に再発した患者は、ステロイド依存症ではないことを明確にすることを目的としている。すなわち、高用量 PDN (すなわち、2 mg/kg 連日、または 1.5 mg/kg 隔日) 投与中または中止後 14 日以内に再発した場合のみ、この定義に該当するのである。

低アルブミン血症の定義については、通常は 30 g/L をカットオフ値として使用する。しかし、検査室によって血清アルブミン測定値には大きなばらつきがある。KDIGO ガイドライン 2021 には「検査室固有の値: 血清アルブミンはプロモクレゾールパープル (BCP; 比色法) キャピラリー電気泳動法 (CE)、または免疫比濁法 (iMN) により測定する。プロモクレゾールグリーン (BCG) 法は、誤って高値を示すことがある」[20]と記載されている。BCG 法で測定した血清アルブミン値は、BCP 法、CE 法、iMN 法で測定した値より約 5.5 g/L 高いため[21]、NS の定義を満たすために必要な低アルブミン血症の程度は、血清アルブミン濃度の定量に用いる測定法によって異なっている。異なるアルブミン測定法間の偏りは、臨床的な意思決定に影響を与える可能性がある[22]。しかしながら、地域の検査室の慣習に基づき特定の方法を一貫して使用する限り、アルブミン濃度の経時的変化をモニターすることが可能である。

成長については、小児 CKD に推奨される成長障害の定義[23]、すなわち、成長速度 < 25 パーセントイルおよび/または身長 < 3 パーセントイルを用いることを提案する。成長速度は、少なくとも 6 か月の観察期間に基づいて計算されるべきである。また、国際肥満タスクフォース[24]が推奨する、過体重 (25–30 kg/m²) または肥満 (≥ 30 kg/m²) を定義するための年齢と性別のボディ

マス指数 (body mass index: BMI) カットオフ値を使用することを提案する。すべての身体測定分析には、国の基準値を適用するか、利用できない場合は世界保健機関 (World Health Organization: WHO) の基準値を適用すべきである (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards>)。

臨床的評価

- ・ 重力依存性の浮腫を認めるすべての小児において、ネフローゼ症候群 (NS) 診断のためのワークアップを行うことを推奨する (グレード A, 強い推奨)。
- ・ 蛋白尿の評価には、スポット尿サンプル (可能なら早朝尿)、代案として 24 時間蓄尿サンプルを使用することを推奨する (グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ 初発時の治療開始前に、少なくとも 1 回は尿蛋白定量でネフローゼレベルの蛋白尿を確認することを推奨する (グレード B, 中程度の推奨)。

エビデンスと根拠

眼瞼浮腫は、典型的な小児 NS において、主要な臨床症状である。初期には非対称であることがあり、アレルギーと誤診されることが多い。浮腫は重力依存性で、立位では下肢に、臥位では眼瞼と背部に局限する。浮腫は痛みを伴わず、軟らかく圧痕性で、衣服や指圧の跡が残る。腹水、胸水、心嚢液を伴う全身性浮腫が出現することがある。浮腫の評価を標準化する取り組みが進められている。NS の合併症は、疾患の主症状または徴候となることがある (例: 重度の循環血液量減少、腹水、腹膜炎、肺炎に関連した腹痛、または胸水、腹水、肺炎、肺塞栓症に起因する呼吸困難)。

浮腫の腎外の原因としては、肝疾患 (肝機能障害、肝硬変、バッド・キアリ症候群)、消化器疾患 (滲出性腸症、セリアック病、リンパ管拡張症)、重度の栄養不良、心不全、遺伝性血管神経性浮腫、毛細管漏出症候群、甲状腺異常などを考慮する必要がある。

小児 NS における診断的検査所見は、スポット尿の尿検査紙で 3+, 尿蛋白クレアチニン比 (UPCR) ≥ 200 mg/mmol (≥ 2 mg/mg), または尿蛋白量 > 40 mg/m²/h, あるいは 24 時間蓄尿で尿蛋白量 ≥ 1000 mg/m²/日と定義される、ネフローゼレベルの蛋白尿 (表 1) である。サンプリングエラーを避けるため、また 24 時間尿蛋白排泄量との相関が優れていることから、スポット尿の使用が望ましいと思われる [25]。尿検査紙はスクリーニングや自宅でのモニタリングに有用であるが、初発時治療を開始する前に、少なくとも 1 回は、スポット尿サンプル (可能なら早朝尿) または 24 時間蓄尿サンプルの尿蛋白定量により、ネフローゼレベルの蛋白尿を確認することを推奨する。再発を診断するためのフォローアップ中は、起立性蛋白尿を除外ために、早朝尿サンプルが有益である [25, 26]。典型的な半定量的尿検査紙の結果は、補足表 S11 に示されている。尿中アルブミン/クレアチニン比はより特異的ではあるが、ネフローゼレベルの蛋白尿ではあまり重要ではないため、SSNS では UPCr が優先的に使用される。また、尿中アルブミン/クレアチニン比を用い

る場合、広く認められたネフローゼレベルの蛋白尿の定義がない。

初期診断ワークアップ

- ・ 小児 NS では、図 2 および表 2 に示すような診断ワークアップを行うことを推奨する（推奨グレードは表中で示す）。

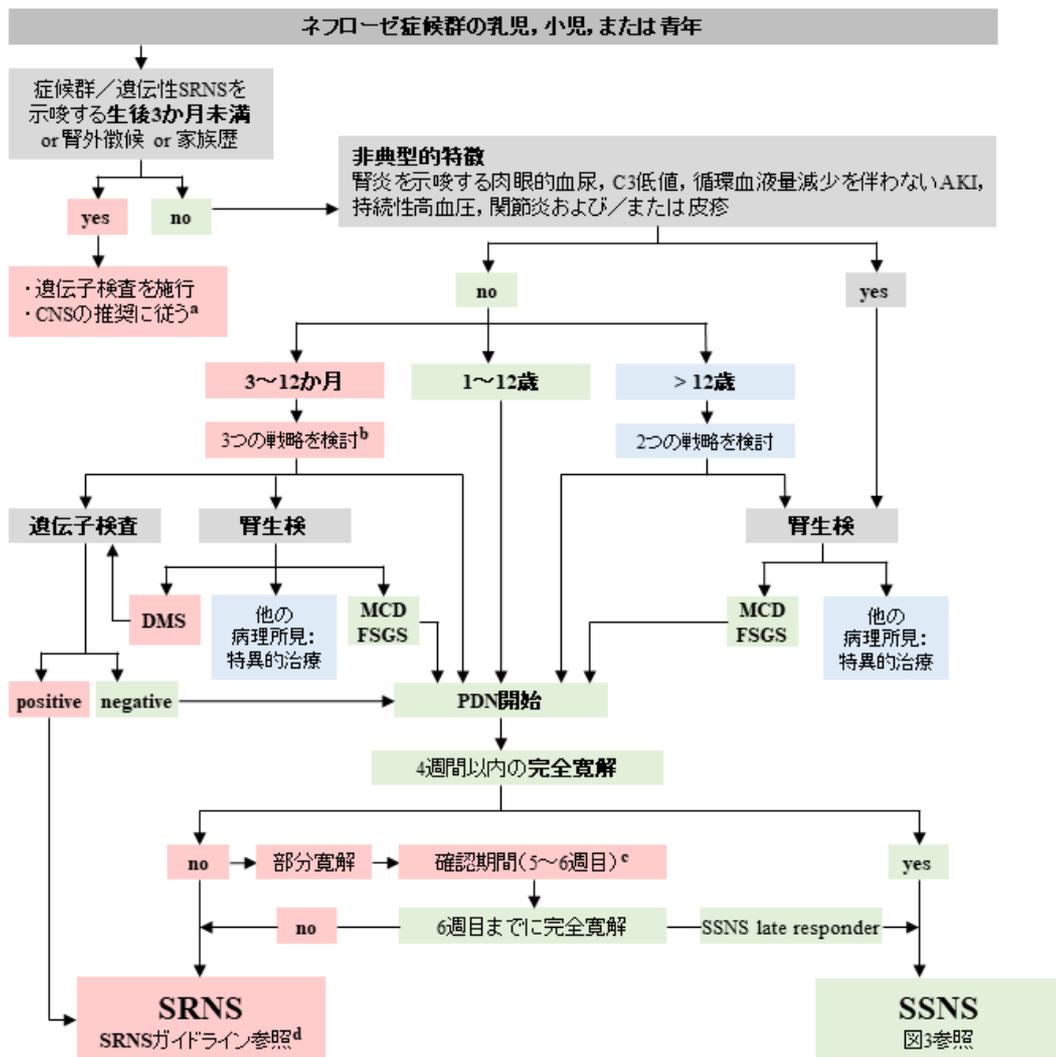


図 2

小児ネフローゼ症候群の初期管理のためのアルゴリズム。患者は年齢，臨床症状，4週間のプレドニゾン／プレドニゾン (PDN) 経口投与への反応に応じて管理する。^a 先天性 NS の小児では、公表されている CNS ガイドラインに従うことを推奨する[27]。^b 月齢 3~12 で発症した小児(乳児 NS)の管理について、エビデンスに基づく明確なアプローチは存在しない。腎外症状がない小児では、以下の 3 つの選択肢のいずれかに従うことを推奨する：(i) 結果が迅速に得られる場合は、まず遺伝子検査を行い、遺伝子検査が陰性の場合には標準 PDN 治療を行う；(ii)

まず腎生検を行い、MCDとFSGSの場合は標準PDN治療、DMSの場合は遺伝子検査、その他の腎病理組織の場合は特異的治療を行う；(iii)まず標準PDN治療を開始し、4週間後に評価して、SRNSの場合は遺伝子検査と腎生検を行う。発症年齢が1歳以上の患者は、4週間の経口プレドニゾン(PDN)治療に対する反応性に応じて特徴づけられる。年長児(12歳以上)で腎生検を行うかどうかは、ケースバイケースで判断することを提案する。^c4週間時点で寛解が得られない患者は、確認期間に入り、経口プレドニゾン(PDN)±メチルプレドニゾン(MPDN)パルス、および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拮抗薬(ARB)に対する反応を確認し、遺伝子検査と病理組織学的評価を行う[19]。^d小児SRNSでは、すでに公開されているSRNSガイドラインに従うことを推奨する[19]。詳細は、表2および本文に記載する。NS nephrotic syndrome ネフローゼ症候群, AKI acute kidney injury 急性腎障害, CNS congenital NS 先天性NS, SSNS steroid-sensitive NS ステロイド感受性NS, SRNS steroid-resistant NS ステロイド抵抗性NS, MCD minimal change disease 微小変化, FSGS focal segmental glomerulosclerosis 巣状分節性糸球体硬化症, DMS diffuse mesangial sclerosis びまん性メサンギウム硬化症

表2 小児ネフローゼ症候群の初期ワークアップ^a

調査	コメント
臨床評価	
<i>関連する病歴</i>	
重力依存性浮腫	(グレードA, 強い推奨)
発熱, 疼痛, 腹部不快感, 倦怠感	
二次性の原因となるリスク因子の検索(例:鎌状赤血球症, HIV, 全身性エリテマトーデス, B型肝炎, マラリア, パルボウイルスB19, 薬剤など)	特に流行地域では、免疫抑制薬の開始前に検討する(グレードC, 弱い推奨)
結核スクリーニング	
<i>身体診察</i>	
血圧, 体液量の状態および浮腫の程度(腹水, 心嚢液, 胸水), リンパ節腫脹の評価	(グレードA, 強い推奨)
感染兆候(呼吸器, 皮膚, 腹膜炎, 尿路)	
腎外症状, 例えば, 奇形, 判別不明性器, または眼の異常(小瞳孔症, 無虹彩), 発疹, 関節炎	さらなるワークアップを推奨する(グレードA, 強い推奨)
<i>身体測定</i>	
成長曲線:身長/体長, 体重, 頭囲(2歳未満)	適切な国内基準やWHO-MGRSチャートとデータを比較することを推奨する(グレードA, 強い推奨)
<i>ワクチン接種状況</i>	
確認/国内基準に従い完了する。特に荚膜被包菌:肺炎球菌, 髄膜炎菌, インフルエンザ菌, B型肝炎, SARS-CoV2, インフルエンザワクチン, および水痘	PDN以外の免疫抑制薬開始前の実施を推奨する(グレードB, 中程度の推奨)
<i>家族歴</i>	
家族内の腎臓病	(グレードA, 強い推奨)
腎外症状	
流行地域でのHIVまたは結核	
血族結婚	
生化学	
<i>スポット尿</i>	
蛋白/クレアチニン比(早朝尿)	初発時治療開始前に、少なくとも1回は行うことを推奨する(グレードB, 中程度の推奨)

尿検査: 血尿を含む	
血液	
CBC, クレアチニン, eGFR, 尿素, 電解質, アルブミン	eGFR (mL/min/1.73 m ²) = k 身長(cm)/血清クレアチニン (mg/dl), ここで k は定数 = 0.413 または eGFR (mL/min/1.73 m ²) = k 身長(cm)/血清クレアチニン (μmol/l), ここで k は定数 = 36.5 [300, 301]
補体 C3, C4, 抗核抗体, 抗溶連菌抗体, ANCA	肉眼的血尿のある患者で推奨する(グレード A, 強い推奨)
水痘および MMR 特異的 IgG, ワクチン未接種の場合	PDN 治療開始前に検討する(グレード D, 弱い推奨)
画像	
腎臓超音波	腎形態異常や静脈血栓症を除外するために INS の全ての小児で, eGFR 低下, 血尿, 腹痛を伴う患者で, また腎生検前は必ず検討する(グレード D, 弱い推奨)
胸部 X 線	悪性リンパ腫が疑われる場合に推奨する(グレード D, 弱い推奨)
病理組織	
腎生検	肉眼的血尿, C3 低値, 循環血液量減少に関連しない AKI, 持続的高血圧, 関節炎および/または発疹などの非典型的徴候を有する患者で推奨する(グレード A, 強い推奨) 遺伝子スクリーニングが利用できない場合は, 幼児期発症 NS 患者(生後 3~12 か月)で検討する(グレード B, 弱い推奨)(図 2) 12 歳以上の患者では, ケースバイケースで検討する(グレード C, 弱い推奨) 東アジアにおける IgA 腎症のように, 特定の糸球体疾患の発生率が高い地域では, 顕微鏡的血尿が持続する患者で検討する(グレード C, 弱い推奨) SRNS と診断された患者で推奨する(グレード A, 強い推奨)
遺伝子検査	先天性 NS の患者, 腎外症状および/または症候群性/遺伝性 SRNS を示唆する家族歴を有する患者で推奨する(グレード A, 強い推奨) 乳児期発症 NS(生後 3~12 か月)で検討する(グレード C, 弱い推奨)(図 2) SRNS と診断された患者で推奨する(グレード A, 強い推奨)

AKI acute kidney injury 急性腎障害, eGFR estimated glomerular filtration rate 推定糸球体ろ過量, ANCA antineutrophil cytoplasmic antibodies 抗好中球細胞質抗体

- ・ 典型的な症状を呈し, 年齢が 1 歳を超える小児 NS の初期診断ワークアップにおいて, ルーチンの腎生検と遺伝子検査は推奨しない(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ 乳児期(生後 3~12 か月)発症の NS では, 遺伝子検査および/または腎生検を検討することを推奨する(グレード B, 弱い推奨)。

エビデンスと根拠—症候性および家族性 NS

遺伝性疾患を示唆する腎外症状についての身体診察を推奨する(表2)。単一遺伝疾患の遺伝形式をとる SRNS を示唆する腎外症状を有する患者は、遺伝子検査を優先して行うべきである。先天性 NS(生後3か月未満)患者の診断ワークアップは、最近の臨床ガイドラインに従い実施すべきである[27, 28]。新生児期以降で SSNS の家族歴がある場合は、この SSNS ガイドラインに従い PDN 治療を開始すべきである。単一遺伝疾患の遺伝形式をとる SRNS の家族歴がある場合は、遺伝子検査を優先して行うことを推奨する。

典型的症状と年齢の影響

小児においては、1歳以上で発症し、典型的な症状を示す NS は、ほとんどの場合 MCD 関連の SSNS である。MCD の可能性は2~7歳で最も高く、それ以降は低下する[9, 29]。腎生検により、鑑別診断(例:膜性腎症)の除外と原発性ポドサイトパチー(MCD, FSGS, びまん性メサンギウム硬化症[diffuse mesangial sclerosis:DMS])の確認が可能である。DMS や膜性腎症の所見は、これらの疾患が特定のプロトコールで治療されたり(膜性腎症)、遺伝子検査が必要となったり(DMS)するため、治療との関連がある。さらに、予後の指標として尿細管萎縮、間質線維化、糸球体硬化の検出とグレーディングが可能である[9]。

しかしながら、小児 NS において、MCD 以外の病態(例:膜性腎症)の可能性が十分に高く、したがって腎生検の必要性が認められる明確な年齢制限を特定するのに、十分なエビデンスはない。したがって、年長児(12歳以上)で腎生検を行うかどうかは、ケースバイケースで判断することを提案する。腎生検の必要性を示唆する非典型的な特徴としては、肉眼的血尿、C3 低値、持続性高血圧、脱水症が原因ではない推定糸球体ろ過量(estimated glomerular filtration rate:eGFR)の低下、関節炎、および/または発疹、糸球体腎炎を示唆するその他の腎外症状などが挙げられる。

また、東アジアにおける IgA 腎症のような、糸球体疾患の発生率が高い集団において、持続的顕微鏡的血尿を認めるネフローゼ症候群患者は、腎生検を行うことを提案する。不要な腎生検を減らすために、実臨床では新鮮尿で赤血球数 ≥ 30 個/HPFの所見を腎生検の実施基準として使用することが可能である[30]。

乳児期発症 NS

乳児期発症 NS(生後3~12か月)の約50%は、通常 PDN 治療に反応しない NS の遺伝的原因を有している[31, 32]。DMS の腎生検所見は、原因となる遺伝子異常、すなわち *WT1*, *PLCE1*, または *PDSS2* 遺伝子の病原性変異を強く示唆する[33-36]。したがって、腎外症状を伴わない乳児期発症 NS に対しては、以下の3つの戦略のいずれかをとることを提案する(図2)。

- (i) 結果が迅速に得られる場合は、まず遺伝子検査を行い、遺伝子検査で異常を認めない症例では標準的 PDN 治療を行う

- (ii) まず腎生検を行い, MCD と FSGS の場合は標準的 PDN 治療を, DMS の場合は遺伝子検査を, その他の腎病理組織の場合は特異的治療を行う
- (iii) まず標準的な PDN 治療を行った後に, SRNS の症例では遺伝子検査と腎生検を行う

小児腎臓専門医紹介の目安

- ・ 以下のような場合, 小児腎臓専門医への紹介を推奨する。
 - ・ 特発性 NS に合致しない非典型的特徴
 - ・ NS の家族歴がある
 - ・ 先天性または乳児期発症 NS
 - ・ NS の発症年齢が 12 歳以上
 - ・ 二次性 NS
 - ・ SRNS
 - ・ SSNS の late responder
 - ・ FRNS または SDNS
 - ・ 薬物毒性または難治性再発を認める SSNS 患者 (グレード X, 中程度の推奨)

エビデンスと根拠

小児 SSNS はほとんどの場合, 慢性的な経過をたどるため, 理想的には, SSNS のすべての小児は, 当初から小児腎臓専門医が担当するか, 小児腎臓専門医と連携して治療すべきである。国によっては, 小児腎臓専門医の不足や三次医療機関から距離があるために, 一般小児科医が主な責任を持つ必要がある[37]。

特発性 NS の初発時の免疫抑制療法

NS 初発時 PDN の用量, 投与期間, 投与方法

- ・ 上記のようにネフローゼ症候群を呈した小児の初期診断ワークアップが完了し, PDN 開始が決定された後, 初発時年齢が 3 か月を超える乳児, 小児, および青年(1~18 歳)の特発性 NS では, 以下のいずれか方法での PDN 連日投与を推奨する。
 - ・ 60 mg/m² または 2 mg/kg(最大用量 60 mg/日)の PDN 連日投与を 4 週間, その後 40 mg/m² または 1.5 mg/kg(最大用量 40 mg/2 日)の PDN 隔日投与を 4 週間行う
 - ・ 60 mg/m² または 2 mg/kg(最大用量 60 mg/日)の PDN 連日投与を 6 週間, その後 40 mg/m² または 1.5 mg/kg(最大用量 40 mg/2 日)の PDN 隔日投与を 6 週間行う (グレード A, 強い推奨)。
- ・ 初発時と再発時の経口 PDN 治療は, 朝 1 回投与を推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ 隔日投与中の漸減を推奨しない(グレード A, 強い推奨)。

- ・ PDN の用量は、推定ドライウェイトに基づく体重、または体表面積で計算することを提案する（グレード B, 弱い推奨）。

エビデンスと根拠

グルココルチコイドは、NS の治療に広く使用されており、その有効性は、典型的な症状を示す、1 歳を超える小児では確立されている。発症年齢が 3～12 か月の小児では、エビデンスに基づく明確な管理方法はない。管理方法は、時間的制約のある遺伝子検査が利用可能かどうかを考慮する必要がある。腎外症状がない場合は、遺伝子検査、腎生検、PDN 開始のいずれかを優先し、4 週間後に評価する(上記参照)(図 2)。

小児の約 50%が FRNS または SDNS を呈するため、初発時の PDN 投与期間の延長による再発抑制効果について広く研究されてきた(補足表 S3)。PDN 長期投与の有益性を示唆する初期のエビデンス[38]に反して、バイアスリスクの低い RCT でデザインされた、小児 775 人を対象とした最近の 4 件の報告では、SSNS 初発時の PDN 治療を 2～3 か月を超えて延長しても、再発のリスクは低下しないことが示された[39-42]。2 か月と 3 か月の PDN 治療を比較した、検出力が十分にある RCT がないため、KDIGO [15, 20]に従い SSNS 初発時の治療期間は、8 週間または 12 週間のいずれかを推奨する(補足表 S3)。最近の PREDNOS 2019 では、異なる治療期間の間で行動的影響に差はないことが確認された[42]。入手可能なエビデンスに基づき、PDN の 1 日 1 回投与を推奨する。

小児 SSNS における PDN の副作用は一般的である。SSNS 初発時の PDN 治療を評価した、14 の RCT における PDN による副作用を、観察期間 12～24 か月で分析したところ、PDN 総投与量にかかわらず、高血圧(13%)、精神疾患(21%)、クッシング徴候(41%)、感染(22%)がよく見られた[10](補足表 S4)。今後の研究推奨事項を補足表 S12 に示す。

1 日 1 回投与

2 件の小規模 RCT [43, 44]と 1 件の観察研究[45]により、PDN の朝 1 回投与は分割投与と比較して、有効性に差はなく、毒性プロファイルが低いことが示されている。1 日 1 回投与のレジメンの利点としては、より良好な治療アドヒアランス、視床下部-下垂体-副腎(HPA)系抑制リスクの軽減、および睡眠障害のリスクの軽減などが考えられる。分割投与は、1 回分の錠剤数や液剤量を最小限に抑えることができるため、小児の薬物療法においては実用的な配慮事項となる。

隔日投与中の漸減スケジュールを推奨しない。上に引用した 4 件の RCT のいずれも、介入群で PDN の漸減スケジュールを使用していない。登録された 775 人の小児のうち、副腎抑制の可能性があったのは 1 例のみで、対照群で発生したものであった[41]。これら 4 件の RCT における治療レジメンを表 3 に示す。

表3 デザインが優れており、バイアスリスクが低い4件のRCTにおけるPDN治療レジメン

		初期用量および期間	その後の用量および期間(漸減)
Teeninga (2013)[40]	群1(3か月群)	60 mg/m ² を6週間連日投与	40 mg/m ² を6週間隔日投与後、プラセボを12週間隔日投与
	群2(6か月群)	60→*50 mg/m ² を計6週間連日投与 *寛解時に治験薬に変更	40 mg/m ² , 20 mg/m ² を各4週間隔日投与後、10 mg/m ² を10週間隔日投与
Sinha (2015)[39]	群1(3か月群)	2 mg/kgを6週間連日投与	1.5 mg/kgを6週間隔日投与後、プラセボを12週間隔日投与
	群2(6か月群)	2 mg/kgを6週間連日投与	1.5 mg/kgを6週間隔日投与後、1 mg/kg, 0.75 mg/kg, 0.5 mg/kgを各4週間隔日投与
Yoshikawa (2015)[41]	群1(2か月群)	60 mg/m ² を4週間連日投与 (最大80 mg)	40 mg/m ² を4週間隔日投与(最大50 mg)
	群2(6か月群)	60 mg/m ² を4週間連日投与 (最大80 mg)	60, 45, 30, 15, 7.5 mg/m ² を各4週間隔日投与(最大80, 60, 40, 20, 10 mg)
Webb (2019)[42]	群1(2か月群)	60 mg/m ² を4週間連日投与 (最大80 mg)	40 mg/m ² を4週間隔日投与(最大60 mg)
	群2(4か月群)	60 mg/m ² を4週間連日投与 (最大80 mg)	60, 50, 40, 30, 20, 10 mg/m ² を各2週間隔日投与(開始時最大80 mg)

PDN 最大用量

NS 初発時の、寛解導入に用いる従来のPDN用量は、60 mg/m²/日あるいは2 mg/kg/日である。最大用量は、ドイツのガイドラインでは80 mg/日を推奨しているが、国別ガイドラインの多くと国際ガイドライン[15, 46-48]では60 mg/日を推奨している[46, 49]。SSNSにおいて、60または80 mg/日を超える用量の有効性を正式に評価した研究はない。

低用量のPDNは副作用のリスクを軽減するが、低用量は有効性が低い可能性がある。1件の小規模RCT(n = 60)で、NS初発時のPDN低用量(40 mg/m²/日)投与は、標準用量(60 mg/m²/日)投与と比較して、寛解までの期間が長くなる(11.4 ± 4.0 vs 9.6 ± 2.6 日)ことが示された[50]。24か月時の寛解維持率は、40 mg/m²/日を投与された男児で低かったが、女児では差はなかった[51]。小児SSNSの後ろ向きコホートでは、NS初発時の寛解導入療法中に使用するPDNの総投与量について、高用量(> 3000 mg/m²)と比較して、低用量(< 2500 mg/m²)では、初回再発までの期間が短く、再発率が高く、ステロイド温存薬使用率が増加することが示された[52]。したがって、NS初発時の用量は、60 mg/m²/日(または2 mg/kg/日)を推奨する。

体表面積または体重に基づく投与量

特に、より年少の小児では、体重1kg当たりの投与量と比較して、体表面積(BSA)に基づく投与方法の方が、PDN用量(mg)が多くなる(最大15% [53])。PDN用量を、体重とBSAのどちらで計算すべきかについては、限られた知見しかない。体液過剰の小児におけるPDN過剰投与を

避けるために、推定ドライウェイトに基づいて PDN 投与量を計算することを提案する。146 人が参加した、2 件の小規模 RCT [54, 55]では、より年少の小児(体重 < 30 kg, BSA < 1 m²) SSNS における初発時および再発時の、体重に基づく投与量と BSA に基づく投与量が比較された。体重に基づく PDN 投与量と BSA に基づく PDN 投与量を比較した場合、有効性とステロイド毒性には統計的に有意差はなかったが、両研究とも観察期間が短かった。BSA 群の患者 1 人が高血圧性脳症を発症した[55]。PDN の平均累積投与量は、両研究とも体重に基づく投与の方が少なかった[54, 55]。身長が不明な場合、60 mg/m² および 40 mg/m² に近似する PDN 投与量は、それぞれ 2×体重+8, および体重+11 の式から推定することが可能である[56]。

SSNS 初発に対するステロイド薬と非ステロイド薬の併用療法

- ・ NS 初発時の治療として、PDN に他の免疫調節薬や免疫抑制薬を追加することを推奨しない(グレード C, 弱い推奨)。

エビデンスと根拠

NS 初発時の PDN 治療に、非グルココルチコイド系免疫抑制薬(ステロイド温存薬)を追加して、再発回数を減らすことを目的とした研究は少ない。Zhang らは、NS 初発の小児を対象に、PDN とアジスロマイシンの併用療法の有効性を検討した[57]。寛解までの期間の中央値は、PDN とアジスロマイシン併用療法群では 6 日、PDN 単独群では 9 日であった(p < 0.0001)。6 か月後の再発の有無について、差はなかった。

1 件の RCT で、NS 初発時の治療開始後 4 週間以内(3 日間以上の寛解確認後)に、PDN に追加してシクロスポリン(CsA)を 8 週間投与すると、6 か月以内の初回再発リスクが減少した(RR 0.33, 95%CI 0.13-0.83)が、12 か月時点では差がなかった(RR 0.72, 95%CI 0.46-1.13)ことが示された[58]。NS 初発時に、寛解した時点で PDN にミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil: MMF) [59]またはレバミゾール(LEV) [60]を追加することの有益性を検討する小児対象の RCT が進行中であるが、ガイドラインに記載されるべき結果は発表されていない。さらに、小児 SSNS のうち、かなりの割合で再発頻度が低く、ステロイド温存薬を必要とすることはない。したがって、不要な副作用の可能性とコスト面から、初発時の治療として、ステロイドとステロイド温存薬の併用療法は、現時点では推奨できない。

小児 SSNS における寛解導入／寛解維持のためのステロイド薬の種類

- ・ 初診時と再発時の両者で、同じ用量で互換性を持って、プレドニゾンとプレドニゾロンを使用することを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。

エビデンスと根拠

小児 NS の治療には、プレドニゾンとプレドニゾロンの両者が、同じ用量で互換性をもって使用

されてきた。プレドニゾン、プレドニゾロンのプロドラッグである[61]。プレドニゾンから生物学的活性を有するプレドニゾンへの変換は、主に肝臓で行われる。この相互変換は、肝機能が著しく低下している患者でも制限要因とはならない[62, 63]。NS は、プレドニゾンからプレドニゾンへの変換に影響を与えない[64, 65]。急性 NS と低アルブミン血症の状態は、PDN の吸収およびプレドニゾンからプレドニゾンへの変換を減少させない[65, 66]。実臨床では、プレドニゾンとプレドニゾンは通常経口投与される。プレドニゾンは口当たりがよく、幼児には好ましい選択である[67, 68]。

デフラザコートとプレドニゾン／プレドニゾン

デフラザコートは、プレドニゾロンの合成グルココルチコイドオキサゾリン誘導体である。デフラザコート 6 mg の抗炎症作用は、プレドニゾンまたはプレドニゾン 5 mg とほぼ同等である。2 件の小規模 RCT において、SSNS 初発時に、デフラザコートと PDN で、寛解した人数に差はなかった[69, 70]。しかし、デフラザコートは PDN と比較して、治療後に再発した人数が少なかった[69, 71]。デフラザコートを投与された NS の小児 2 人が中毒性表皮壊死症を発症したという報告がある[72]。現時点では、NS 治療において、PDN よりもデフラザコートの使用を推奨するデータは不十分である。

患者が経口薬に忍容性がない場合またはアドヒアランスに問題がある場合に、経口プレドニゾンと同等のメチルプレドニゾン静注(メチルプレドニゾン静注 4 mg は経口プレソニゾン 5 mg 相当)が使用されることがある。点滴治療は短期間に限定し、できるだけ早期に経口薬へ変更するべきである。

急性期およびフォローアップでのモニタリング

- ・ PDN に対する反応や再発を早期に発見するために、家庭で蛋白尿をモニターするよう家族に教育することを推奨する(グレード X, 中程度の推奨)。
 - ・ 蛋白尿の尿検査紙検査ができない場合、家庭でのモニタリングの代替法として、熱凝固試験またはスルホサリチル酸試験を用いることを提案する(グレード C, 弱い推奨)。
 - ・ NS 患者には、急性期およびフォローアップ期間中、表 4 に示すような定期的モニタリングを推奨する(推奨グレードは表中で示す)。

表 4 小児 NS の急性期およびフォローアップでのモニタリング

調査	コメント
家庭モニタリング	
尿試験紙評価(早朝尿が望ましい)	寛解するまでは、家庭で尿試験紙検査を毎日行うことを推

	奨める(グレード X, 中程度の推奨) 最初の1年間は、少なくとも週2回家庭での尿試験紙検査を行い、その後は個別に対応することを提案する(グレード D, 弱い推奨) 1+以上、または発熱、感染症、および/または再発の疑い(浮腫)がある場合は、連日検査することを推奨する(グレード X, 中程度の推奨)
臨床評価	
外来受診の頻度	最初の1年間は3か月に1回の外来受診、その後は個別対応、再発時にはより頻回の受診を勧める(グレード D, 推奨度弱)
患者病歴	
発熱の有無、疼痛、腹部不快感、むくみ、倦怠感、食欲亢進、体重増加、睡眠障害、行動変容	受診毎を推奨する。感染症や薬物毒性の指摘(グレード A, 強い推奨)
身体診察	
血圧	受診毎を推奨する(グレード A, 強い推奨)
浮腫(腹水、心嚢液、胸水)を含む体液量の状態評価	再発時は、受診毎を推奨する(グレード A, 強い推奨)
薬物毒性(例:皮膚線条、クッシング様症状、虚血壊死、ざ瘡、振戦、多毛、歯肉肥厚など)	薬物治療中は、受診毎を推奨する(グレード A, 強い推奨)
感染兆候(呼吸器、皮膚、腹膜炎、尿路)	受診毎を推奨する(グレード A, 強い推奨)
眼科診察(緑内障、白内障)	PDN 治療中は、毎年を推奨する(グレード A, 強い推奨)
身体測定	
成長曲線:身長/体長、体重、頭囲(<2歳)	受診毎を推奨する;データを適切な国内基準または WHO-MGRS チャートと比較すべきである(グレード A, 強い推奨)
BMI と年間成長速度の計算	12 か月以内に PDN 治療を受けた患者で推奨(グレード A, 強い推奨)
ワクチン接種状況	
確認/国内基準に従い完了する。特に莢膜被包菌:肺炎球菌、髄膜炎菌、インフルエンザ菌、B型肝炎、SARS-CoV2、インフルエンザワクチン、および水痘	必要に応じて実施することを提案する(グレード D, 弱い推奨)
生化学	
スポット尿	
尿蛋白/クレアチニン比(早朝尿が望ましい)	必要に応じて実施する(尿検査紙陽性の場合)ことを提案する(グレード C, 弱い推奨)
血液	
CBC, クレアチニン, eGFR, 尿素, 電解質, アルブミン	薬物治療中の患者や難治性再発を繰り返す患者では、適宜実施することを推奨する(グレード A, 強い推奨)
MPA, CsA, TAC	表5に示すように、投薬中の患者では(薬物動態)、血液モニタリングを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)
25-OH-ビタミン D	SDNS または FRNS の患者(寛解3か月後より)では、年1回測定する;目標は> 20 ng/mL (> 50 nmol/l)(グレード C, 弱い推奨)
画像	
腎臓超音波	腎生検前の実施を推奨する(グレード A, 強い推奨)
病理組織	
腎生検	SSNS 患者において、腎生検の結果が治療に影響を与える可能性がある場合、あるいは予後評価に有用である場合は、フォローアップ中に腎生検を検討することを推奨する(グレード X, 中程度の推奨)

MPA mycophenolate acid ミコフェノール酸, CsA cyclosporin A シクロスポリン A, TAC tacrolimus タクロリムス

- ・ SSNS 患者において、腎生検所見が治療に影響を与える、あるいは予後を明らかにする可能性がある場合は、経過観察中に腎生検を検討することを推奨する。これには、特に高用量の CNI を長期間(2 年以上)使用している患者、および／または原因不明の eGFR の低下など CNI 毒性の徴候がある患者が含まれる(グレード B, 中程度の推奨)。

エビデンスと根拠

再発を適切に管理し、薬物毒性などの合併症を予防するためには、表 4 に示すような疾患活動性と潜在的な合併症のモニタリングが必須である。二次性 SRNS は、以前に推奨したように、さらなる診断的ワークアップを行うべきである[19]。

疾患サーベイランスの中心は、通常尿検査紙による定期的な自宅でのモニタリングである。尿検査紙が入手できない場合は、熱凝固試験やスルホサリチル酸による半定量的な検査で蛋白尿を検出することができる[73-76]。熱凝固試験の実施方法の詳細は、補足資料に記載されている。

フォローアップ中の臨床評価の主な理由は、疾患および／または治療による副作用の有無を評価することである。慢性的な CNI 投与は、腎毒性を引き起こす可能性があり、これは CNI の用量および使用期間と関連している[77]。したがって、腎生検は SSNS 患者の治療、すなわち CNI を使用しない治療レジメンへの移行に影響を及ぼす可能性がある。これには、特に高用量の CNI を長期間(2 年以上)使用している患者、および／または原因不明の eGFR の低下など CNI 毒性の徴候がある患者が含まれる。

SSNS 再発時のファーストライン治療

- ・ SSNS 再発時の治療は、完全寛解($UPCr \leq 20$ mg/mmol [0.2 mg/mg], またはディップスティック陰性／±が連続 3 日以上)まで PDN の 1 日 1 回投与(2 mg/kg/日または 60 mg/m²/日, 最大 60 mg)を行い、その後は PDN の 4 週間隔日投与(1.5 mg/kg/回または 40 mg/m²/回, 最大 40 mg)に減量することを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ 隔日投与時の漸減スケジュールを推奨しない(グレード A, 強い推奨)。

エビデンスと根拠

合併症がない非頻回再発の小児に対しては、完全寛解まで PDN 60 mg/m²を連日投与し、その後 40 mg/m²/回の隔日投与へ減量し、4 週間投与する[78](補足表 S3.3 参照)。1 件の RCT で、PDN 再発治療の隔日投与期間を寛解後 2 週間に短縮することが、標準的な 4 週間に対して非劣性であるかについて評価された[79]。初回再発までの期間、FRNS または SDNS への進展、および副作用は両群で同等であった。PDN の累積投与量は短期間投与群の方が少なかった。この研

究では非劣性が証明されなかった。さらに他の RCT で、小児 FRNS/SDNS において、累積 PDN 投与量は同等のまま、隔日投与を 36 日から 72 日に延長した場合が検討された[80]。6 か月以内に再発した小児の割合は、両群間で差がなかった(長期投与 58% vs 短期投与 42%, $p = 0.26$)。PDN の累積投与量を変えて、PDN を 2 週間と 6 週間の隔日投与を比較するさらなる研究が進行中である[81](補足表 S3.3)。以下の視床下部-下垂体-副腎系抑制のセクションで示すように、SSNS 再発に対する PDN の限定的使用による副腎抑制のリスクは非常に小さく、推奨される標準再発治療レジメンに続いて PDN を漸減することは正当化されない。

再発予防のための感染初期の PDN 連日投与

- ・ 再発予防のために上気道感染症(upper respiratory tract infection: URTI)発症時に、短期間の低用量 PDN 連日投与を、ルーチンで使用することを推奨しない(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ すでに低用量 PDN を隔日投与されており、感染症に関連した再発を繰り返している小児では、URT I 発症時に短期間の低用量 PDN 連日投与を検討することを提案する(グレード D, 弱い推奨)。

エビデンスと根拠

十分な検出力があり、SSNS 集団全体に一般化でき、バイアスのリスクが低い RCT である PREDNOS 2 [82]では、URT I に罹患した小児 NS 271 人について評価された。この研究では、URT I 発症時に低用量 PDN(15 mg/m² BSA, 0.5 mg/kg に相当)を 5 日間投与しても、再発予防効果がないことが明らかにされた。この所見は、PDN 隔日投与されている小児、あるいは PDN 隔日投与と他の免疫抑制薬を投与されている小児のサブグループでも一貫していたが、この研究はグループ全体の分析のみに力を入れたものであった。対照的に、36~89 人の患者を含む 4 件の小規模 RCT [83-86]では、URT I 発症時に低用量 PDN を連日投与することにより、その後再発が減少すると報告されている。これら 4 件の研究は、いずれも 1 つ以上の研究属性においてバイアスのリスクが高く、バイアスのリスクが低い研究と比較して、異なる地域で実施されたものであった。バイアスリスクの高いデザイン不良の RCT は、交絡、および/または治療群における結果の選択的または過少報告により、治療効果を過大評価する可能性が高い[87, 88]。URT I が再発の引き金となるベースラインリスクは、介入によって 1 回の再発を予防するために治療が必要な人数を決定する。今回検討したほとんどの研究[83-86]および人口統計学的研究[89]では、リスクは約 50%であるが、PREDNOS 2 でははるかに低かった(20%)。全体として、再発予防のために URT I の発症時に短期間の低用量 PDN 連日投与を、ルーチンで使用することを推奨するエビデンスは不十分である。しかしながら、すでに低用量 PDN を隔日投与している小児、および URT I が再発の誘因となるリスクが高い小児では、このようなアプローチは考慮されてもよい。PREDNOS 2 の費用対効果分析によると、医療経済的には PDN 連日経口投与が優勢であった[90]。これは、主に PDN の低コストによるわずかな費用便益と、プラセボ群の少数の(ただし臨床的に有意ではない)再発数増加が、再発に伴う健康関連 QOL を低下させたのが原因であった[90]。(さらなる情報

は、補足表 S5 に記載した)。

SSNS 再発時のセカンドライン治療

小児 FRNS および SDNS への最適なアプローチ

- FRNS または SDNS の全ての患者に維持療法(表 5 参照)を推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。

表 5 FRNS および SDNS 患者において維持療法として使用される全薬剤の用量, モニタリング, 副作用, 費用

治療薬投与量	モニタリング	有害事象	費用
低用量 PDN 隔日投与 ≤0.5 mg/kg/隔日, 最大 20 mg 隔日 低用量 PDN 連日投与 ≤0.25 mg/kg/日, 最大 10 mg/日	3 か月毎: 血圧, 身長, 体重 1 年毎: 眼科診察	肥満症/体重増加, 高血圧, 糖尿病, 行動/精神障害, 睡眠障害, 成長障害, クッシング様症状, 皮膚線条/萎縮, 緑内障, 白内障, 骨痛, 虚血壊死	低
カルシニューリン阻害 シクロスポリン A 開始: 3~5 mg/kg/日 (最大用量 250 mg), 1 日 2 回に分けて 目標: C ₀ 60-100 ng/mL または C ₂ 300-550 ng/mL (寛解維持可能な最低用量を目指す) タクロリムス 開始: 0.1~0.2 mg/kg/日 (最大用量 10 mg), 1 日 2 回に分けて 目標: C ₀ 3~7 ng/mL (寛解維持可能な最低用量を目指す)	3 か月毎: 血圧 CBC, クレアチニン, eGFR, K ⁺ 肝機能検査, 脂質尿酸 (CsA) Mg ⁺ (TAC) 空腹時血糖 (TAC) 薬物濃度 毒性回避または検出のため, 2~3 年後に投与中止または腎生検を検討する	急性・慢性腎毒性, 高血圧, けいれん, 振戦, 可逆性後頭葉白質脳症 (PRES) 多毛症 (CsA), 歯肉肥大 (CsA), 糖尿病 (TAC) 激しい下痢の場合, TAC の薬物濃度が上昇することがある 薬物相互作用による毒性のリスクを考慮する (例: マクロライド系抗菌薬, 特定の抗てんかん薬, グレープフルーツジュースは薬物濃度を上昇させる)	中 CsA < TAC
シクロホスファミド 2 mg/kg/日 (最大用量 150 mg) を 12 週間かけて投与 (経口), または 3 mg/kg/日 (最大用量 150 mg) を 8 週間かけて投与 朝 1 回の投与が望ましい 1 コース (最大 TCD 168 mg/kg) を超えない PDN 隔日投与を併用, 40 mg/m ² (1.5 mg/kg) から開始し, 治療期間中に 10 mg/m ² (0.3 mg/kg) まで減量する	治療中は 14 日ごとに CBC を実施	白血球減少, 重症感染症, 脱毛, 爪の変色, けいれん, 不妊症, 消化器系の不調 (腹痛, 下痢), 出血性膀胱炎, 黄疸 妊娠可能な人には, 計画外妊娠を避けるよう警告すること (CYC は胎児奇形を引き起こす可能性がある)	低
レバミゾール 2~2.5 mg/kg/隔日 (最大用量 150 mg) 一部の症例では, 最初は LEV と非 LEV 日の PDN を交互に経口投与する	3 か月毎: CBC, 肝機能検査 年 2 回: ANCA 抗体価 (ペー スラインも)	関節炎, 血管炎性皮疹, 好中球減少, 肝機能障害	低
ミコフェノール酸モフェチル (MMF) / ミコフェノール酸ナトリウム (MPS) MMF: 開始: 1200 mg/m ² /日, 12 時間ごとに 2 回に分けて * (最大用量 3000 mg) MPS: 360 mg は MMF500 mg に相当 限定的なサンプリング戦略を用いた治療薬モ	3 か月毎: CBC 肝機能検査	腹痛, 下痢, 体重減少 (MPS の使用により改善することがある)。白血球減少, 貧血, 肝機能障害 疣贅 妊娠可能な女性には, 計画外妊娠を避けるよう警告する必要がある (MMF/MPS は胎児の奇形を引き起こす可能性がある)	高 MMF < MPS

ニタリング: 最も効果的な MPA AUC ₀₋₁₂ は 50 mg×h/L ^b 以上			
リツキシマブ 375 mg/m ² /コースを 1 週間間隔で 1~4 回投与(最大単回用量 1000 mg) CD19 枯渇を目指す(< 5 個/mm ³ または総リンパ球数< 1%) 抗ヒスタミン剤, パラセタモール, ステロイド薬などの前投薬がよく行われる 反復投与が可能 寛解期に, 適切な前投薬の後, 厳重な管理とモニタリングのもとで投与する B 型, C 型肝炎, HIV, EBV, 結核/あらゆる活動性感染症を除外する	3 か月毎: CBC 肝機能検査 CD19 カウントと% IgG(ベースライン時, 1 年目は 3 か月毎, その後 1 年毎)	インフュージョンリアクション(輸注反応), 感染症, 潜在ウイルスの活性化 一過性または持続性 IgG 欠乏症 重大な副作用: 結核, B 型肝炎, JC ウイルス感染, 心筋機能障害, 進行性多巣性白質脳症(PML)のリスク 感染が疑われる場合は, 胸部 X 線検査などの診断的ワークアップを実施する	高

CBC complete blood count 全血球数, C₀ トラフ値, C₂ 内服 2 時間値, eGFR estimated glomerular filtration rate 推定糸球体ろ過量, CBC complete blood cells 全血球, LEV levamisole レバミゾール; cyclosporin A CsA シクロスポリン A; TAC tacrolimus タクロリムス, AUC area under the curve 曲線下面積

エビデンスとグレーディングは本文中に記載

^a 半量から開始してもよい。白血球減少や腹部不快感などの副作用がない場合は, 1 週間後に増量することができる

^b 薬物動態プロファイルを評価するための限定的サンプリング法が, MMF 単剤治療で寛解期にある小児 NS で, 有効であることが確認された。この方法では, 投与前 0 分(C₀), 投与後 60 分(C₁), 120 分(C₂)の 3 回の血漿 MPA 測定が必要で, eMPA-AUC₀₋₁₂ = 8.70 + 4.63*C₀ + 1.90*C₁ + 1.52*C₂ を用いて, MPA-AUC₀₋₁₂ の良好な推定が可能である[152]。また, CsA を併用した成人心臓移植患者において確立された式: eMPA-AUC₀₋₁₂ = 7.75 + (6.49*C₀) + (0.76*C_{0.5}) + (2.43*C₂)を用いることも可能である[108, 152, 153]

- FRNS 患者には, 後述するステロイド温存薬を導入する, あるいは維持療法として低用量 PDN を隔日または連日投与することを推奨する(グレード A, 強い推奨)。
- 以下の小児では, ステロイド温存薬の導入を推奨する。
 - 治療コントロール不良
 - 難治性再発
 - SDNS (グレード B, 強い推奨)
- ステロイド温存薬は, 患者または保護者とともに, 各個人の価値観や好みに応じて, 最も適切な薬剤を選択することを推奨する。そのためには, これらの薬剤の有効性に関する情報だけでなく, 表 5 に示すような, 起こりうる副作用の情報開示も必要である(グレード X, 強い推奨)。
- ステロイド温存薬は, カルシニューリン阻害薬(CNI), シクロホスファミド(CYC), レバミゾール(LEV), ミコフェノール酸モフェチル(MMF)/ミコフェノール酸ナトリウム(MPS)(アルファベット順)のうち 1 剤の導入を推奨する(グレード A, 強い推奨)。
- 少なくとも 1 種類の他のステロイド温存薬を適切な用量で投与しても, 治療効果が得られない FRNS または SDNS の小児では, 特にアドヒアランスが不良である症例で, ステロイド温存薬として RTX を用いることを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。
- 初回投与薬でコントロール不良である場合は, 他のステロイド温存薬に変更することを推奨す

- る(グレード X, 強い推奨)。
- ・ 少なくとも 12 か月間, 寛解が維持できた全ての小児患者は, PDN, LEV, MMF/MPS, または CNIによる維持療法の漸減・中止を検討することを推奨する(グレード X, 中程度の推奨)。

エビデンスと根拠

SSNS は, 再発寛解型の疾患である。PDN 経口投与を頻回行う必要がある, 頻回再発型の小児では, 特に併存疾患がある場合, ステロイド毒性が出現する可能性がある(表 5)。FRNS または SDNS の小児では, 介入のリスク・ベネフィットのバランスを個別に判断することが必要である。その目的は, 各患者の副作用が最小限となる治療でコントロールすることである。小児 FRNS の初期治療が, 低用量経口 PDN による維持療法である施設もあれば, ステロイド温存薬を直ちに開始する施設もある。

低用量 PDN による維持療法

小児 FRNS の寛解維持のための低用量 PDN の使用は, 主に, 隔日投与[91]と連日投与[92]による 2 件の歴史的な小規模単群非対照試験に基づいている。隔日投与がより広く採用されているが, これはエビデンスに基づくものではない。FRNS 患者 61 人が参加した 1 件の非盲検 RCT[93]では, 低用量 PDN の連日投与(0.25 mg/kg)は, 隔日投与(0.5 mg/kg)と比較して, 12 か月間の再発リスク(0.55 vs 1.94 再発数/人年)と 1 年間の PDN 総投与量(0.27 ± 0.07 vs 0.39 ± 0.19 mg/kg/日)が低下し, 副作用には差がないことが示された。連日投与するスケジュールでは, グルココルチコイド毒性が減少するという臨床的なエビデンスがいくつかある。FRNS の再発予防のために, 低用量 PDN を連日投与, または隔日投与することが望ましいかどうかについては, さらなる研究が必要である。表 1 に定義された, 治療コントロール不良である患者は, ステロイド温存薬への変更を推奨する。

ステロイド温存薬

小児 SSNS に使用されるステロイド温存薬には, CNI(シクロスポリン A [CsA], タクロリムス [TAC]), シクロホスファミド(CYC), 免疫調節薬(レバミゾール[LEV]), 抗増殖薬(ミコフェノール酸モフェチル[MMF]/ミコフェノール酸ナトリウム[MPS]), 抗 CD20 モノクローナル抗体(主にリツキシマブ[RTX])などがある。最良の初期選択と, 有効性および毒性の最適な順序を確立するためのエビデンスは十分ではない。薬剤の選択は, 家族や医師の好み, 薬剤関連合併症のリスクプロファイルに基づいて行う必要がある。思春期発症, アドヒアランスの見込み, 副作用プロファイル, 併存疾患, 費用, 使用が可能性であるかどうかを含め, 疾患の種類/重症度, 年齢を考慮すべきである。次のセクションでは, 使用可能な各薬剤の長所と短所を議論し, SSNS 患者それぞれの臨床的特徴に基づいた合理的選択のロードマップを, 入手可能なエビデンスに基づいて提供する。また, ステロイド温存薬から他の薬剤への変更についても, 同様に検討する。さらに, この決定のための期間を提供するために, 「Controlled on therapy」の定義を追加した。

表 5 では、現在、SSNS 再発患者に使用されている治療薬の用量、モニタリング、副作用、コストに関する考察を示した。補足表 S6 では、入手可能な RCT(補足表 S7)をもとに、異なるステロイド温存薬に関する GRADE に基づいたエビデンスを示している。ステロイド温存薬に関する最近の観察研究の概要を、補足表 S8 に示す。

カルシニューリン阻害薬

- ・ CNI を使用する場合は、最適な用量を確実にするため、治療薬物モニタリング(下記参照)を推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ シクロスポリン A(CsA)を使用する場合、血中濃度のトラフ値が 60~100 ng/mL または内服 2 時間後が 300~550 ng/mL となるように、開始用量として 3~5 mg/kg/日(最大 250 mg)を 1 日 2 回に分けて(12 時間毎)投与することを推奨する(グレード B, 中等度の推奨)。
- ・ タクロリムス(TAC)を使用する場合、血中濃度のトラフ値が 3~7 ng/mL になるように、開始用量として 0.1~0.2 mg/kg/日(最大用量 10 mg)を 1 日 2 回に分けて(12 時間毎)投与することを推奨する(グレード C, 中程度の推奨)。
- ・ CNI 治療でコントロール良好である患者の維持療法として、最小有効量で投与することを推奨する(グレード X, 強い推奨)。
- ・ CNI の長期使用(合計 2~3 年以上)を避けることを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ CNI を継続する必要がある場合、毒性を除外するために 2~3 年後に腎生検を検討することを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。

エビデンスと根拠—SSNS における CNI の有効性のエビデンス

CNI は、30 年近く SSNS の再発治療に使用されてきた[94-98]。美容上の副作用がないため、TAC は CsA より好まれるかもしれない。コクランシステマティックレビューでは、小児 SSNS において CsA と TAC を比較した RCT は確認されていない[12]。日本では、TAC と CsA を比較した RCT が現在進行中である(jRCTs031180132, UMIN000004204)。

シクロスポリン A

CNI は、小児 FRNS/SDNS の寛解維持に有効である。日本で実施された FRNS/SDNS の小児 108 人を含む唯一の RCT では、プラセボと比較して、CsA で再発リスクを軽減することが示された(再発率比 0.55 [95%CI 0.37-0.82])[99]。観察研究では、PDN と比較して、CsA で再発率が低下することが示された[95, 100-105]。しかしながら、CsA を中止すると、多くの患者が再発する[101-104, 106]。Ishikura らは、2 年間の CsA 治療終了後、2 年以内に患者の 84.7%が再発し、59.2%が FRNS に戻ったと報告した[106]。アルキル化薬または MMF と CsA を比較した小規模な RCT が存在する。アルキル化薬と比較して、CsA では治療終了時(6~9 か月)までに再発した患者数に差がない可能性がある(2 研究, 小児 95 人:RR 0.91, 95%CI 0.55-1.48)。しかし、CsA とは

違いアルキル化薬の効果は中止後も持続するため、CsA 単独投与後と比較して、アルキル化薬投与後は再発が少ない(12~24 か月での再発リスク;2 研究, 小児 95 人:RR 0.51, 95%CI 0.35-0.74)[12]。

2 件の小規模 RCT により, 12 か月までに再発する患者数は MMF と CsA で, 差がない可能性が示唆された(2 研究, 小児 82 人:RR 1.90, 95%CI 0.66-5.46)が, これらの所見にはかなりの不正確さがある。メタアナリシスに 3 つ目の研究が追加されると, CsA よりも MMF の方が再発率/年が高い可能性が示された(平均差 0.83 [95%CI 0.33-1.33])[12]。

RCT では, CsA と比較して, MMF は多毛や歯肉肥厚は出現しにくい[12, 107-109], その他の副作用(高血圧, 腎機能障害, 感染症)には差が認められなかった。3 件の大規模観察研究[14, 110, 111]では, MMF と比較して, CNI の方が寛解維持に高い効果があることが示された。しかし, 副作用は CNI でより多くみられた。

タクロリムス

SSNS での TAC の使用は, SSNS での CsA の有効性[95], 観察研究[14, 97, 110]の成績, および小児腎移植における TAC の有効性に基づいている。

シクロスポリン A とタクロリムス

TAC と CsA を比較した RCT はない。小児 FRNS に対する TAC と CsA の比較試験が日本で行われている(jRCTs031180132, UMIN000004204)。少人数のケースシリーズのみ存在する[98, 112-114]。CsA から TAC への変更は, 美容上の副作用の軽減にのみ有効であるが, 糖尿病発症の可能性があるため注意が必要である[114]。

CNI のモニタリング

表 4 および表 5 に示すように, 副作用をモニターする必要がある。治療薬物モニタリング(therapeutic drug monitoring: TDM)の適応を以下に示す。

シクロスポリン A: 毒性プロファイル

腎毒性は CsA の最も問題となる副作用であり, そのリスクは 2 年以上使用すると増加する[115, 116]。CsA に起因する慢性腎毒性は, 尿検査や血液検査だけでは診断できない。CsA の長期使用を避け, 毒性を回避/検出するために, 2~3 年後に使用中止を検討するか, 腎生検を実施することが望ましいと考えられる。しかし, CNI 治療を受けた SSNS において, 腎生検の必要性を支持する決定的なエビデンスはない。最近のマイクロエマルジョン型 CsA の臨床研究[100, 117]では, 腎毒性の発生率が低いことが示されている。

多毛や歯肉肥厚などの美容上の副作用は、CsA でよく見られる[100-105]。感染症、高血圧、可逆性後頭葉白質脳症 (posterior reversible encephalopathy syndrome: PRES) も、CsA 治療の合併症として知られている[100-105, 118]。

タクロリムス: 毒性プロファイル

TAC の副作用のうち、糖尿病の新規発症は重要である。特に、糖尿病の家族歴がある患者や耐糖能異常のリスク因子 (肥満など) がある患者に、TAC を使用する場合は注意が必要である[119]。CsA と同様に、腎間質線維化も報告されている。1 件の報告では、TAC トラフ値の高値と腎間質線維化との間に、有意な相関があることが報告されている[112]。

シクロスポリン A: TDM

CsA の用量は、タンデム質量分析計で検証された検査法に基づく、薬物モニタリングで調整すべきである。FRNS の小児 44 人を対象に、日本で実施されたサンディミュン®の多施設共同前向き RCT では、2.5 mg/kg 用量固定群 (最初の 6 か月間は血中トラフ濃度を 80~100 ng/mL に調整、その後の 18 か月間は 2.5 mg/kg で固定) と比較して、用量調整群 (血中トラフ濃度を、最初の 6 か月間は 80~100 ng/mL、その後の 18 か月間は 60~80 ng/mL を目標に投与量を調整) では、寛解維持率が有意に高いことが示された (50 vs 15%, $p < 0.01$) [95]。CsA のマイクロエマルジョン化剤であるネオーラル®を評価した多施設共同観察研究では、FRNS の小児 62 人で、上記と同様の目標トラフ値で用量調節を行った[101]。この研究では、マイクロエマルジョン化型 CsA は従来の CsA と同様に、有効かつ安全 (24 か月目の無再発生存率 58%, 腎毒性発現率 8.6%) であることが報告された[100]。

腎移植患者において、CsA の AUC_{0-4} (薬物血中濃度時間曲線下面積) の予測は、 C_2 (内服 2 時間後の CsA 血中濃度) が最良である[120]。同様の所見は、小児 NS でも報告されている[121]。日本で行われた多施設共同前向き RCT では、FRNS の小児 93 人を対象に、 C_2 高値群 (最初の 6 か月は C_2 600~700 ng/mL、その後の 18 か月は 450~550 ng/mL) と低値群 (最初の 6 か月は C_2 450~550 ng/mL、その後の 18 か月は 300~400 ng/mL) と、異なる C_2 値を目標とした 2 群を比較した[94]。24 か月の時点で、再発率は C_2 高値群が C_2 低値群より有意に低かった (0.41 vs 0.95 回/人・年、ハザード比 0.43, 95%CI 0.19-0.84, $p < 0.05$)。副作用の発生率および重症度は、両治療群で同様であった[94]。

経口 CsA の吸収は、食後より食前 (食前 15~30 分) が良いため、食前投与が望ましい可能性がある。最も重要なことは、一貫した方法での投与である。マクロライド系抗菌薬や、その他多くの薬剤が代謝に影響を与えるため、他剤との併用には十分な注意が必要である。グレープフルーツジュースは、CsA の代謝を阻害し血中濃度を上昇させるため、避けるべきである。

タクロリムス:TDM

タクロリムスは、血中濃度をモニタリングしながら用量を調整する必要がある。しかし、小児 SSNS では、TAC の安全かつ有効な用量および用法は、まだ確立されていない。推奨用量および血中濃度は、腎移植患者のデータから推定されたものである。

CNI 使用のベネフィット/リスクに関する一般的な注意事項

CsA は FRNS/SDNS の治療において非常に有効であり、大多数の患者でステロイドの漸減・中止が可能である[95, 100-105]。CsA 治療の欠点は、多くの患者が CsA 治療終了後に再発すること(CsA 依存性)である[101-104, 106]。さらに、CNI は、腎毒性を含む様々な副作用を有する。CsA と比較して、TAC は美容上の副作用が少ない。

CNI の漸減・中止

小児が最低 12~24 か月間寛解を維持し、ステロイドを使用していない場合、腎毒性を回避するために CNI の中止を検討すべきである[115, 116]。CNI を急に中止するよりも、約 3 か月かけて漸減・中止するのが望ましいと思われる。その理由は、CNI 漸減中に蛋白尿が再出現した場合、CNI を初期用量に再設定すれば、再発と経口 PDN 投与を回避できる可能性があり、さらに、患者にはまだ維持療法が必要であることを立証できるためである。

シクロホスファミド

- ・ シクロホスファミド(CYC)を使用する場合:
- ・ ステロイドによる寛解期に開始し、12 週間 2 mg/kg/日(最大用量 150 mg)(グレード B, 中程度の推奨), または 8 週間 3 mg/kg/日(最大用量 150 mg)(グレード B, 中程度の推奨)の経口投与を、1 コースのみ行うことを推奨する。
- ・ CYC の最大累積投与量は 168 mg/kg を超えないことを推奨する(グレード C, 中程度の推奨)。
- ・ アドヒアランスが不安な場合は、CYC を毎月 1 回点滴静注(500 mg/m²/回[最大 1 g]×6 か月)を 1 コースのみ行うことを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ CYC と PDN 隔日投与を併用し、PDN は 40 mg/m²(1.5 mg/kg)から開始し、治療期間中に 10 mg/m²(0.3 mg/kg)まで減量することを提案する(グレード D, 弱い推奨)。
- ・ 2 週間ごとの CBC で、好中球減少症(絶対好中球数<1500/μL)をモニタリングし(グレード D, 弱い推奨), 白血球減少症(<4000/μL), 好中球減少症(<1500/μL), 著明な血小板減少症(<50,000/μL)が出現した際には、CYC を中止し(グレード X, 強い推奨), 血球数回復後に低用量で再開することを推奨する(グレード X, 強い推奨)。
- ・ 治療中は尿量を十分に確保するため、多量の水分摂取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—CYC の有効性

161人が参加した、CYCとPDNまたはプラセボを比較したRCT4件のメタアナリシス[12]では、6～12か月の再発回数の減少が示された(4研究, 小児161人;RR 0.47 [95%CI 0.34, 0.66])[12]。アドヒアランスが問題となる場合は、CYC 500 mg/m²/回(最大用量 1 g/回), 毎月1回×6か月の点滴静注を、1コースのみ投与可能である[122, 123]。

アルキル化薬(CYC およびクロラムブシル)を評価した38件のRCTおよび観察研究のレビュー(1960年から2000年の間に発表された, 1504人の患者と治療1573コースを含む)では[13], FRNSの寛解維持率は2年後72%, 5年後36%で, SDNSはそれぞれ40%, 24%であった。寛解維持率は, 1年後44～57%, 2年後28～42%, 5年後13～31%と, 時間経過とともに低下した[124-128]。3～5.5歳以下の小児では, 効果は低い可能性がある[125, 127, 129]。

6～12か月に限定したCsA治療(2件のRCT)と比較して, アルキル化薬の2年後の寛解維持率は高く, アルキル化薬の効果は治療中止後もCsAより長く持続することが示された[12]。1件の非ランダム化比較試験([130], n = 46)では, 1年以上の寛解維持において, RTXはCYCよりも非劣性であることが示唆されている。

シクロホスファミド治療は, 患者が寛解に至り, 再発に対する推奨用量のPDNで治療された後に開始されるべきである。CYCの使用を検討した文献では, 再発または副作用のリスクを減らすために, PDNとの併用が必要か否かについては直接触れていない。CYC投与中のPDN継続, または併用投与に関する記載は, 文献によって大きく異なる。プロトコールは, PDN 10～40 mg/m²を連日または隔日投与するものから, 60 mg/m²を隔日投与するものまで, 様々である。治療終了時の漸減もまた, 非常に多様であった[13, 96, 124, 131]。ばらつきが大きいため, CYCと併用するPDN隔日投与の用量を40 mg/m²(1.5 mg/kg)から開始し, 治療期間中に10 mg/m²(0.3 mg/kg)に減量するのが, 実臨床に妥当であるとガイドライン委員会で評価された。PDN隔日投与は, CYC開始初期の好中球減少のリスク軽減に役立つ可能性がある。

毒性プロファイル

白血球減少はCYC投与患者の32.4%に発生し, CYC+PDNのプロトコールよりも, CYC単独投与で多かった(22/38 vs 8/52)[13]。Lattaらが実施したメタアナリシスでは, 可逆的脱毛が17.8%, 感染症が1.5%, 出血性膀胱炎が2.2%, 悪性腫瘍が0.2%であったと報告された。しかし, 対象となった研究の多くで用いられた累積投与量は, 現在の推奨量よりも多かった[13]。より少量の累積投与量で投与した研究[124, 132]では, 一過性白血球減少(7～23%)が主な副作用で, 一過性脱毛と出血性膀胱炎は1%未満であったと報告された。しかし, これらの低用量で治療された患者の長期追跡調査はほとんどない。

性腺機能障害(女性では無月経と早発閉経, 男性および女性では不妊)の発生率は, 薬剤の

投与方法にかかわらず、患者の年齢、性別および CYC の累積投与量に依存する[133-135]。男性患者 119 人を対象とした、8 件の研究からまとめられたデータ[13]では、不妊症の用量依存的リスクが強く示された(補足表 S9 参照)。

女性:

CYC は、卵胞の減少、卵巣の萎縮および線維化を引き起こす可能性がある。25 歳以前に治療した女性は、30 歳以降に治療した女性よりも不妊症のリスクが低い[136]。CYC は先天性(または胎児)奇形と関連しており、妊娠 10 週目までは避けるべきである。

女兒や若い女性は卵巣予備能が高いため、CYC に曝露しても卵巣機能不全になる可能性は低い。したがって、20 歳未満の女性は CYC の初回治療 1 コースで卵巣機能不全となる可能性は低い(0~4%)と思われるが、一方で、30 歳以上(23~54%)および 40 歳以上(75%)ではリスクが大きくなる[133, 137]。

男性:

CYC は精子数の減少を引き起こし、高用量および治療期間によっては、不可逆的な無精子症に至る可能性がある。CYC による性腺毒性の重症度とリスクは、投与時の性腺の活動性(思春期前の男性 vs 性的に成熟した男性)および総累積投与量に依存する。CYC を 7~9 g 投与すると、男児および男性に精巣障害が発生すると報告されており、一部の患者での回復が記載されている[134]。Lentz らは、総投与量 168 mg/kg 以下では、生殖障害のリスクは増加しないと報告した[138]。表 4 および表 5 に示すような副作用について、モニターする必要がある。

リスク・ベネフィットのバランス

アルキル化薬、特に CYC は、50 年以上にわたって小児 NS で使用されてきた。他のアルキル化薬、すなわちクロラムブシルは、現在小児 SSNS ではほとんど使用されておらず、CYC と比較して安全性プロファイルが悪いことを考慮し、我々は CYC を中心に考えてきた[13]。CYC は比較的安価であり、モニタリングは比較的安価で利用しやすい標準的検査で行う。CYC は LEV, MMF, CNI などの薬剤と比較して、短期間の投与で投与中止後も効果が持続する。したがって、安全性のモニタリングが必要となる期間が短い。生腺毒性のリスクは、総累積投与量を適切に制限することで軽減される。CYC は、思春期前後の男性には慎重に使用する必要がある。この推奨用量での経口治療、および水分摂取と利尿の維持により、出血性膀胱炎のリスクは非常に低くなる。白血球減少症/好中球減少症は最も一般的に予想される副作用であり、すべてのプロトコールに用量調節を組み入れる必要がある。注目すべきは、CYC の使用には、経口 PDN による追加治療が必要であり、これはさらなるステロイド毒性を助長する可能性があることである。結局、CYC の潜在的リスクを考慮すると、利用可能であれば他のステロイド温存薬の使用が望ましいと思われる。

レバミゾール

- ・ 推奨用量の PDN で寛解後に、レバミゾール 2～2.5 mg/kg の隔日投与（最大用量は 150 mg）を推奨する（グレード B, 中程度の推奨）。
- ・ 可能であればベースライン時、および治療中は 6～12 か月毎の ANCA 測定を推奨する（グレード X, 中程度の推奨）。
- ・ 3～4 か月毎の、臨床的な発疹のモニタリング、および全血球数と肝トランスアミナーゼの測定を推奨する（グレード X, 中程度の推奨）。

エビデンスと根拠—レバミゾールの有効性

最近行われた国際多施設共同の RCT により、LEV の有効性と安全性に関するエビデンスの質が向上した。Gruppen [139]は 2018 年に、FRNS または SDNS の小児 99 人を対象に、LEV 治療とプラセボを比較したところ、12 か月後までの再発回数が有意に減少した（LEV での再発の RR 0.77, 95%CI 0.61-0.97）[12]。従って、プラセボ群の 6%と比較して、LEV 群では 26%の小児が、12 か月時点で寛解を維持した。8 件の RCT(474 人参加)を組み合わせたメタアナリシス[12]では、PDN、プラセボ、または無治療に対する LEV の有益性が示された（RR 0.52, 95%CI 0.33-0.82）。

LEV と CYC を比較した小規模な RCT [140, 141]では、有効性に差はなかったが、有意差を示すだけの検出力がなかった。1 件の RCT で、MMF と LEV の有効性に差がないことが示されたが、MMF の血中濃度は測定されていなかった[142]。Gruppen [139]の 2018 年の研究と Sinha [142]の 2019 年の研究では、SDNS よりも FRNS で LEV がより有効である可能性を示唆している。これらの最近の RCT [139, 142]では、LEV を 2.5 mg/kg/隔日、最大 150 mg で 12 か月間使用している。最近の他のほとんどの研究では、2～3 mg/kg を隔日投与で、6～24 か月間使用している。いくつかの観察研究では、2～2.5 mg/kg を連日投与で、4～24 か月間使用しており[143-149]、そのうち 3 件の研究[147-149]では、LEV の隔日投与に反応しなかった患者の再発率が低下することが示唆された。これらのデータを確認するためには、有意差がある場合に、有意差を立証可能な検出力を備えた、さらに大規模な RCT が必要である。

毒性プロファイル

一般的な副作用には、発疹、白血球減少症、肝機能障害がある。これらは一般に一過性で、治療中止により可逆的である。まれに ANCA 陽性関節炎（Gruppen の 2018 の報告[139]で 2%）、発疹、その他の血管炎症状が報告されているが、LEV の投与中止により消失する。

リスク・ベネフィットのバランス

ほとんどの副作用は一過性で、治療中止により回復する一方で、特に長期間の使用により、ANCA 陽性の血管炎が新たな脅威である。表 4 と表 5 に示すように、定期的なモニタリングを行

い、ANCA 抗体価が陽性であれば治療中止を推奨する。

漸減・中止

入手可能な研究では、漸減・中止についての言及はない。患者が寛解を維持し、少なくとも 12 か月間ステロイドを中止した時点で、漸減せずに中止することを検討すべきである。

レバミゾール使用に関する一般的な注意事項

LEV は、30 年以上にわたり NS で使用されてきた免疫調整薬である。安価であるため、特に資源が乏しい環境では有用な選択肢となる。しかし、国によっては入手できない場合もある。腎毒性がなく、モニタリングが容易であることも大きな利点である。この薬剤を導入する際、数か月間、LEV を投与しない日に低用量 PDN の隔日投与を継続し、その後、PDN を漸減・中止し、LEV 単剤を継続するという投与法を好む医師もいる。

ミコフェノール酸モフェチル／ミコフェノール酸ナトリウム

- ・ ミコフェノール酸モフェチル (MMF) を使用する場合、開始用量 1200 mg/m² BSA (最大用量 3000 mg) を 1 日 2 回、12 時間毎に分けて経口投与することを推奨する (グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ あるいは、ミコフェノールナトリウム (MPS) の相当用量 (MPS 360 mg が MMF 500 mg に相当) を使用することを推奨する (グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ MMF / MPS の免疫抑制効果は遅れて出現するため、小児がステロイドの隔日投与中に MMF / MPS 治療を開始することを提案する (グレード C, 弱い奨度)。ほとんどの小児では、ステロイドの隔日投与を 6~12 週間以内に漸減・中止すること可能である。
- ・ 推奨された用量を使用しても、MMF 治療でコントロール不良である患者には、12 時間ミコフェノール酸 (MPA) AUC が 50 mg h/L を超えることを目標に、治療薬物モニタリングを行うことを推奨する (グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ 性的に活発な思春期の女性には、十分な避妊をしている場合のみ MMF / MPS を投与することを推奨する (グレード X, 強い推奨)。

エビデンスと根拠—用量と治療薬物モニタリング

RCT において、MMF の標準用量は 1200 mg/m²/day で、12 時間毎に 2 回に分けて経口投与し、1 日の最大用量は 3000 mg である。MMF 500 mg は MPS 360 mg に相当する。半量から投与を開始し、白血球減少症や腹部不快感などの副作用がない場合は、1 週間後に増量することが可能である。

MMF / MPS のモニタリング

表 4 および表 5 に示すように、副作用をモニターする必要がある。治療薬物モニタリングの適応

を以下に示す。

治療薬物モニタリング

ミコフェノール酸(MPA)のトラフ値単回での評価は、有効性及び安全性との相関が低いため、推奨しない[150, 151]。MMF 単剤治療で寛解期にある小児 NS において、薬物動態プロファイルの評価するための限定的なサンプリング戦略が確立されている[152]一方で、MPS の場合は、そのようなプロファイルはない。この方法では、投与前 0 分(C_0)、投与後 60 分(C_1)、投与後 120 分(C_2)の 3 回の血漿 MPA 測定が必要であり、計算式 $eMPA-AUC_{0-12} = 8.70 + 4.63 * C_0 + 1.90 * C_1 + 1.52 * C_2$ で、MPA- AUC_{0-12} の良好な推定が可能である[152]。 $eMPA-AUC = 7.75 + (6.49 * C_0) + (0.76 * C_{0.5}) + (2.43 * C_2)$ の計算式で推定すると、MPA $AUC_{0-12} > 50 \text{ mg} \times \text{h/L}$ である小児 FRNS では、MMF の有効性は CsA と同程度であった[108, 153]。後者の式は、もともと CsA を併用した成人の心臓移植患者を対象として確立された。十分な投与を行っても MMF 治療でコントロール不良である患者は、 $eMPA-AUC_{0-12} > 50 \text{ mg} \times \text{h/L}$ を目標に、薬物治療モニタリングを行うことを推奨する。この目的で、上記のいずれかの計算式が使用可能である[108, 152, 153]。なお、免疫学的測定法で測定した MPA 血漿中濃度は、MPA 代謝物との交差反応性のため、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)や質量分析法(MS)での測定値よりも、10~20%高くなる[154, 155]ことに留意する必要がある。

MMF/MPS の有効性

FRNS または SDNS の小児において、MMF/MPS と PDN を比較した RCT はない。しかし、多数の観察研究[156-160](補足表 S8)で、FRNS または SDNS の小児の寛解維持において、MMF/MPS は、PDN よりも有効であることが報告されている。これらの研究では、MMF/MPS により再発率が約 50%低下し、PDN の減量または中止が可能になったことが示されている。FRNS または SDNS の小児において、MMF/MPS の相対的な有効性を明確に比較した研究はない。

4 つの RCT では、FRNS および SDNS において MMF と他のステロイド温存薬を比較している。3 つの RCT では、小児 142 人で MMF と CsA が比較されている。2 つの RCT [107, 108]を組み合わせたメタアナリシスでは、MMF と CsA で、再発した小児数に差はなかった(小児 82 人:RR 1.90, 95%CI 0.66-5.46)[12]。しかし、3 番目の研究を含めると、CsA と比較して MMF で治療した小児では、再発率/年が高かった(3 研究, 小児 142 人:平均差 0.83, 95%CI 0.33-1.33)[12]。1 件の RCT では、MMF と LEV が比較され、12 か月目に再発した小児数には差が認められなかった[142]。この研究では MPA 濃度は測定されなかった。

FRNS または SDNS の小児 312 人を対象とした 3 件の観察研究では、MMF と TAC[14, 110]または CsA[111]が比較された。これらの研究では、MPA 濃度はモニターされなかった。これらの研究のうち 2 つ[14, 111]では、MMF と比較して、CNI の方が寛解維持に優れた効果を示したが、副

作用は CNI の方が多かった。

毒性プロファイル

MMF の主な副作用は、腹痛、食欲不振、下痢、体重減少である。腸溶性コーティングを施した MPS では、このような副作用は減少する。しかし、MMF の方が MPS よりも忍容性が高い人もいる。その他の副作用としては、白血球減少症、貧血、肝トランスアミナーゼ上昇などがある。これらの副作用はまれで、通常は軽症である。副作用のモニタリングは、表 4 および表 5 に示されるように行うべきである。MMF/MPS は妊娠初期に催奇形性を示すので、MMF/MPS 治療中の性的に活発な思春期の女性全員が、効果的な避妊を行う必要がある。男性については、腎移植後に MMF/MPS を投与された患者における、最近のエビデンスおよび異なる薬剤の大規模メタアナリシス[161]により、先天奇形のリスクは一般集団と同程度であることが示された[162]。

MMF/MPS 使用のベネフィット/リスクに関する一般的な注意事項

現在では、FRNS と SDNS の小児における、MMF の安全かつ有効な使用に関する多くの報告があるが、これらのグループ間の区別はなされていない。実臨床では、MMF は FRNS の小児に対して、より有効であるように見える。CNI と比較して MMF の利点は、腎毒性がないことと、美容上の副作用が少ないことである。

MMF/MPS の漸減・中止

MMF/MPS の使用期間や、MMF/MPS を中止する時期に関する研究はない。少なくとも 12 か月間、治療コントロール良好であれば、MMF を 3~6 か月かけて漸減し、その後の中止を検討することができる。CNI の場合と同様に、急に中止するよりも漸減する利点は、蛋白尿が再出現した場合、MMF を初期用量に再設定すれば、再発を防止できる可能性があること、さらに、患者にはまだ維持療法が必要であることを立証できることである。特に思春期前後の年齢や、過去に重度のステロイド毒性が出現している場合には、より長期の使用を検討することができる。

リツキシマブ

- ・ 我々は、少なくとも 1 種類の他のステロイド温存薬を、適切な用量で投与しても、コントロール不良である FRNS または SDNS の小児において、特にアドヒアランス不良の場合、ステロイド温存薬として RTX を使用することを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。特に 7~9 歳以上では、安全性と有効性の両面から望ましい(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ RTX を使用する場合、1 回の用量は 375 mg/m² で、1 回から 4 回の点滴静注(最大単回用量 1000 mg)を、なるべく寛解期に行うことを推奨する(グレード C, 中程度の推奨)。
- ・ CD19 細胞の絶対数が 5 個/mm³ 未満、または全リンパ球の 1%未満で示される、B 細胞の十分な枯渇を確認するため、ベースラインと投与後 7 日の RTX 治療後に CD19(+) 総 B 細胞数をモニタリングすることを推奨する(グレード B, 強い推奨)。

- ・ 低ガンマグロブリン血症 (IgG が年齢別正常範囲以下) を検出するために、ベースライン時および RTX 治療後は定期的に IgG 値をモニタリングすることを推奨する (グレード B, 強い推奨)。
- ・ パラセタモール/アセトアミノフェン, 抗ヒスタミン薬, および/またはステロイドによる前投薬を推奨する (グレード B, 中程度の推奨)。
- ・ RTX 点滴静注後, 2~3 か月以内に経口 PDN および他のステロイド温存薬を漸減・中止することを推奨する (グレード B, 強い推奨)。

エビデンスと根拠

もともと悪性リンパ腫患者に使用されていた投与法は, RTX 375 mg/m² の週 1 回点滴静注を 4 回行うものであった。小児 FRNS/SDNS の RCT, および観察研究で使用されている RTX のプロトコールでは, 点滴静注の回数は 1 回, 2 回, 4 回, 7 回のもので存在した。RTX の点滴静注の回数にばらつきがあることに加え, 用量も 375~1500 mg/m²/回とばらつきがあるが, 多くの研究では 375 mg/m² が使用されている。750 mg/m² は 375 mg/m² より奏効率が優れているわけではないが, 低用量 (100 mg/m²) は早期再発リスクと関連していた ([163] および [164] に総説あり)。RTX 治療 1 コースあたりの点滴静注の回数に関して, 標準用量, 単回の点滴静注と 7 日後の CD19(+) 細胞モニタリングは, ANCA 関連腎血管炎と膜性腎症の成人を対象に行われた研究に由来している。点滴静注 7 日後に, 総 B 細胞の割合が総リンパ球の 1% 未満であれば, B 細胞の枯渇が十分であることを示している [165]。B 細胞再構成の定義は, 総 B 細胞数の絶対数 > 5/mm³ である [166]。

RTX の有効性

過去 10 年間, 多くの RCT により, RTX は短期的にはそれなりに安全であり, ステロイド温存療法として他の免疫抑制薬と比較した場合, 比較的有効であることが示されている。しかし, 研究内容は, 母集団, RTX の投与回数, 追加薬剤, 比較対象などが異なっている。他の免疫抑制薬とは異なり, RTX 治療患者の長期予後が不明であることを, 臨床判断の際に考慮する必要がある。

8 件の RCT で, FRNS または SDNS の小児における RTX の有効性が評価されている。4 件の RCT では, SDNS と CNI 依存の小児において, RTX 1~4 回投与とプラセボ [167, 168] または CNI [169, 170] が比較, 評価された。4 件の研究では, 低用量 PDN を使用している SDNS または FRNS の小児において, RTX 1~2 回投与と TAC [171], 低用量 PDN [172, 173], または低用量 MMF [174] が比較された。メタアナリシスでは, 再発した患者数が, 治療後 6 か月までに 80%, 12 か月までに 50% 減少したことが示された [12]。以前 PDN のみで再発を管理されていた小児では, 寛解期間がより長かった [172, 173]。さらに, 500 人以上の FRNS/SDNS の小児において, RTX 使用を評価した大規模な後ろ向き研究では, RTX 投与前のステロイド温存薬が 1 剤追加使用されるごとに, 再発率が 19% 高くなり, また, 初回の RTX 投与時の年齢が低いほど, 再発がより早くなることが示された [164, 175, 176]。

毒性プロファイル

有害事象は通常、軽度のインフュージョンリアクション(輸注反応)に限定さる。感染症の増加は認められなかった。RTX 関連好中球減少症(RTX-related neutropenia:RRN)は、文献でよく記載されているが、正確な機序は分かっていない。小児では、RRNは通常、重篤な細菌やウイルス感染症を伴わず、報告された感染症のほとんどは自己限定的(self-limiting)である。顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte colony stimulating factor:G-CSF)の補充は、特に遅発性好中球減少症、すなわち最後のRTX点滴静注から4週間後に起こった好中球減少症では、不要である可能性がある[177-179]。

小児 SSNS に対する RTX 使用に関する RCT では、死亡例や重篤な副作用は記録されていない。小児 SSNS に対する RTX 使用後の致命的な肺線維症、免疫介在性の潰瘍性大腸炎、劇症型心筋炎、*Pneumocystis jiroveci* 肺炎の症例報告がある一方で、RTX で治療された小児 SSNS 511 人の後ろ向き調査[180]では、重症だが致命的ではない合併症を発症した 2 人(*Pneumocystis jiroveci* 肺炎、心筋炎)だけが確認されている。しかし、RTX 投与後の患者、特に SSNS の若年患者では、低ガンマグロブリン血症とともに、メモリーB 細胞とスイッチメモリーB 細胞の長期かつ著明な減少が明らかにされている[181]。

モニタリング

表 4 および表 5 に示すように、特定の感染症の除外と副作用のモニタリングを行う必要がある。

ベネフィット/リスクに関する一般的な注意事項

RTX 治療は、FRNS と SDNS の両者に対して、妥当な安全性と有効性が証明されている。長期の安全性プロファイルが不明確であるため、第一選択のステロイド温存薬で治療コントロール不良である小児において、第二選択のステロイド温存薬として RTX を使用することが望ましいとされている。低ガンマグロブリン血症などの長期的副作用の可能性が高く、若年小児では有効性の説得力に欠けるため、RTX の使用は年長の小児に限定されるべきかもしれない。

RTX の反復投与

最初の RTX 治療コースの後の再投与について、再発、B 細胞再構成、または初回治療からの経過期間に基づき、多様なアプローチが提案されている。最も正しいアプローチに関するエビデンスは不足している[164]。最近の後ろ向き調査によると、対象となった小児 346 人のうち 30 人が、7 コースまでの RTX 点滴静注(主に 375 mg/m²/コース)に忍容性があり、副作用プロファイル(低ガンマグロブリン血症が最多、次いで感染症と好中球減少症)が許容範囲内で、有効性も良好であった[182]。

RTX 後の他の免疫抑制薬の漸減・中止

RTX 投与後、他の免疫抑制薬をどの程度まで漸減または中止すべきかについては、不明である。ほとんどの試験で、CNI の減量・中止前 2 か月以内に、PDN 隔日投与が漸減・中止された。MMF とミゾリピンを服用していた場合、これらの薬剤は RTX の初回投与後に中止された。最近の研究[180]では、治療効果は RTX の投与量、および維持療法として免疫抑制薬を使用したか否かの両者に依存することが示された。この研究では、難治性 FRNS および SDNS の患者において、「低用量」すなわち 375 mg/m^2 の RTX を投与し、免疫抑制 (immunosuppression: IS) を維持する (MMF が最も多いが、CNI または経口 PDN を用いる場合もある) 場合の、無再発期間の中央値は、RTX 後に IS を維持せずに高用量を投与する場合と同等であることが示された[180]。小規模な前向き研究により、SDNS では RTX 治療後 12 か月の無再発生存率が、MMF を投与された小児の方が、投与されなかった小児よりも高いことが示された[183]。難治性 FRNS および SDNS において、RTX 治療後の MMF 投与を評価した RCT では、この方法が 80% の患者の再発防止に有用であることが示された[166]。小児 SDNS を対象に、MMF による維持療法と RTX の反復投与を比較する RCT が進行中である (RITURNS II 試験, NCT03899103)。RTX 投与後に CNI を使用することも同様に有用である可能性があるが、正式な評価は行われていない。これらのデータは、RTX 単独でコントロール不良な小児 SDNS において、次の RTX 点滴静注後に、経口ステロイド温存薬 (MMF または CNI) を少なくとも 6 か月間投与する戦略が、寛解維持を促進する可能性があることを示唆している。

RTX の中止

全てのステロイド温存薬、また RTX はなおさらだが、効果持続期間が長いいため、一たび治療コントロール良好となったら、RTX の点滴静注は中止すべきである。

その他の抗 CD20 モノクローナル抗体

SSNS の治療には、RTX に加え、B 細胞を標的とする、その機能を調節する、あるいは形質細胞の枯渇させる、他のモノクローナル抗体が用いられている。

オフアツムマブ

オフアツムマブは、リツキシマブとは対照的に、完全ヒト化 CD20 モノクローナル抗体である。1 件の症例報告では、リツキシマブに対してアレルギーがある、持続性 SSNS の 3 歳と 14 歳の 2 人の少年について記述された。両者とも、オクタムマブ単回投与後、12 か月を超える長期寛解に至った[184]。しかし、SDNS の小児 140 人を無作為化して、RTX とオフアツムマブを比較した最近の臨床試験では、12 か月または 24 か月時の再発率に差がないことが判明した[185]。

ステロイド温存薬の多剤併用

- ・ 少なくとも 1 種類のステロイド温存薬を十分量投与したにもかかわらず、寛解維持が得られな

い、または重大な治療毒性を示す難治性 FRNS または SDNS の小児を、可能であれば臨床試験に登録することを推奨する(グレード X, 強い推奨)。

エビデンスと根拠

異なるステロイド温存薬による多剤併用は、エビデンスが十分ではない。CNI と MMF の併用療法と、CNI または MMF の単独療法を比較した RCT は存在しない。パキスタン人の小児 SSNS 患者 130 人を対象とした 1 件の観察研究がある。このうち 20 人は MMF の効果が不十分であったため、CsA が追加された。20 人中 19 人が有効であったが、完全寛解は 4 名のみであり、9 名は CNI 依存性であった。RTX の使用に関する後ろ向き研究[180]では、RTX の単回投与後に、MMF または他のステロイド温存薬を継続使用すると、低用量 RTX(1 コース当たり 375 mg/m²)を投与した患者では安定して寛解が得られる、高用量 RTX(750 mg/m² 以上)を投与されても利益は増加しないことが明らかにされた。FRNS または SDNS の小児患者において、複数の免疫抑制薬(ステロイド温存薬+PDN 維持療法、または CNI+MMF)による治療でコントロール良好である場合は、最も毒性の強い薬剤を中止することを提案する。

その他のステロイド温存薬

- ・ ミゾリビン、アジスロマイシン、アザチオプリン、副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone: ACTH)は、小児 SSNS の治療に使用しないことを推奨する(グレード B, 中程度の推奨)。

エビデンスと根拠

1 件の RCT では、初発の SSNS において、PDN と比較してアジスロマイシンの決定的な有益性は認められなかった[57]。各 1 件の RCT で、FRNS/SDNS の小児において、アザチオプリン、ACTH、またはミゾリビンの有益性が認められなかった[186-188]。

補助的措置(一般療法)

体液量、浮腫、血圧の管理

一般療法

- ・ 急性ネフローゼ状態の小児の体液量を評価することを推奨する(グレード A, 強い推奨)。
- ・ SSNS 患者において、ルーチンでの水分制限を推奨しない(グレード C, 中程度の推奨)。
- ・ 低ナトリウム血症(< 130 meq/L)、および/または入院中の重度の浮腫の場合は、水分制限を提案する(グレード C, 中程度の推奨)。
- ・ 中等度または重度の浮腫を伴う再発時は、塩分制限(推奨最大量 2~3 meq/kg/日)を行い、

- 寛解時には通常量の塩分摂取を推奨する(グレード C, 中程度の推奨)。
- SSNS のすべての小児において高血圧をモニタリングし, 持続する高血圧を認める小児では, 現行の高血圧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)。
 - SSNS の再発時に, 浮腫や高血圧をコントロールするために ACEi または ARB を投与しないことを推奨する(グレード X, 強い推奨)。

循環血液量減少あるいは AKI の症例

- 循環血液量減少の徴候がある患者では, 血栓症, 循環血液量減少性ショック, AKI のリスクがあるため, 利尿薬の使用を控え, ACEi および ARB を中止することを推奨する(グレード X, 強い推奨)。
- 循環血液量減少の徴候(乏尿, AKI, 毛細血管再充満時間の延長, 頻脈, 腹部不快感など)がある患者には 20%または 25%アルブミンの点滴静注を行い, 循環血液量が回復し, 尿量が十分ではない場合は, 投与の途中および/または終了時にフロセミド(1~2 mg/kg を静脈内注射)を追加することを推奨する(グレード C, 中程度の推奨)。
- 循環血液量減少性ショックおよび/または低血圧の症例では, 4%または 5%のアルブミンを使用し, フロセミドを併用しないことを提案する(グレード C, 弱い推奨)。
- 循環血液量減少を伴わない AKI では, 体液管理, 腎毒性薬剤の回避, 適切な薬剤用量の調整を含む, AKI の一般的管理を推奨する(グレード X, 強い推奨)(図 3)。

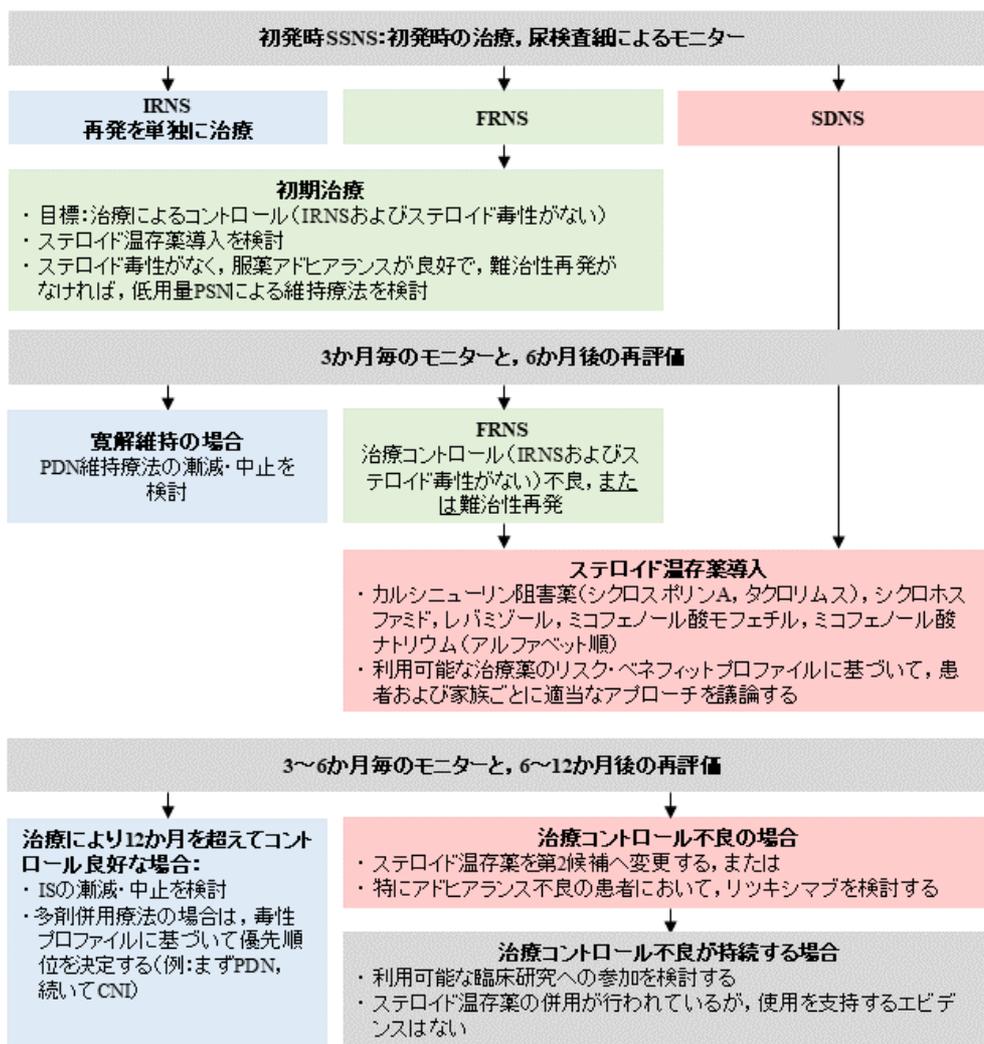


図 3

小児 SSNS の管理のためのアルゴリズム。各種のステロイド温存薬のリスク・ベネフィットの詳細については、表 5 および補足表 S6 に記載している。PDI prednisone/prednisolone プレドニゾン/プレドニゾロン、CNI calcineurin inhibitors カルシニューリン阻害薬。* 本文で推奨されているとおりである。

重度の浮腫の管理

- ・ 重度の浮腫を有する患者では、20%または 25%のアルブミン 0.5~1 g/kg を 4~6 時間かけて点滴静注し、著明な血管内血液量減少や低ナトリウム血症がない場合は、投与の途中または終了時にフロセミド(1~2 mg/kg を静脈内投与、5~30 分かけて)を追加することを推奨する(グレード C, 中程度の推奨)。
- ・ 特に高血圧患者や尿量減少を呈する患者では、体液過剰や肺水腫を防ぐために、アルブミン点滴静注を慎重に行うことを推奨する(グレード X, 強い推奨)。

- ・ 体液過多, 浮腫, 高血圧の小児では, 利尿薬と水分・塩分制限の併用による降圧治療を検討することを提案する(グレード C, 弱い推奨)。

エビデンスと根拠

SSNS における重度の浮腫は, 血管内血液量減少(hypovolemia, “underfilled patient”), 血管内血液量正常, あるいは血管内血液量増加(“overfilled patient”)のいずれかと関連している可能性がある[189-192]。すべての処置は, 浮腫の程度と体液量の状態の臨床的評価に従い調整されるべきである(図 4)。血管内血液量減少の臨床的指標は, 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, AKI, または胸部 X 線での心胸郭係数の縮小である。一方, 高血圧は overfilled 患者を示唆する。中等度の浮腫は有害ではないが, 不適切な水分制限, および/または利尿薬の使用は, AKI, 循環血液量減量性ショック, 血栓症につながる可能性がある。尿中ナトリウム排泄量の測定は, underfilled 患者と overfilled 患者の鑑別に有用である[193]。低ナトリウム血症 $< 130 \text{ meq/L}$ の場合, 水分制限の適応となる(高脂血症による偽性低ナトリウム血症の鑑別後[194])。アルブミン点滴静注を行う場合, 肺水腫や高血圧を合併する可能性があるため, 点滴中および点滴後のバイタルサインを注意深くモニターすることを推奨する。

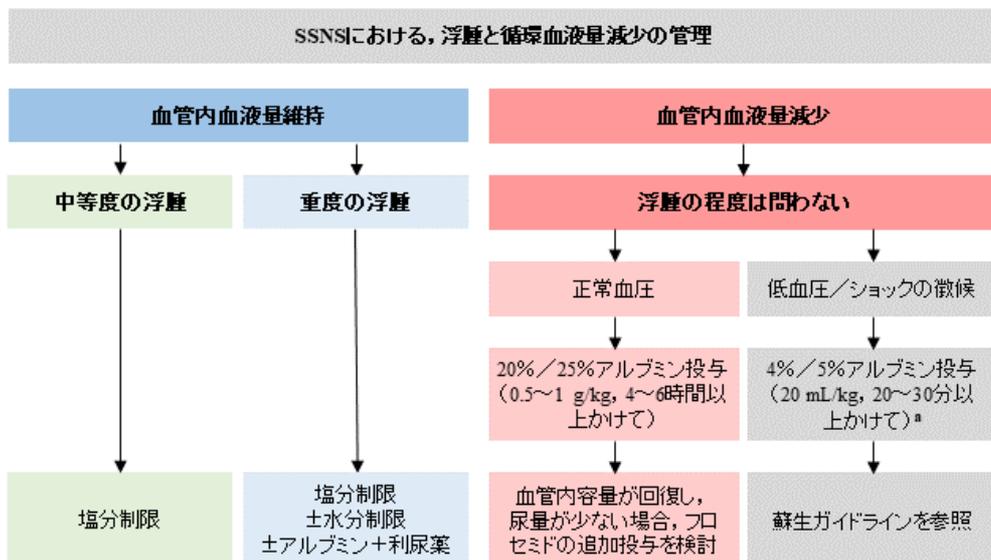


図 4

SSNS における浮腫と循環血液量減少の管理のためのアルゴリズム。まず, 小児の体液量の状態を評価するべきである。血管内血液量が維持されている場合, 中等度の浮腫に対しては, 成長過程の小児に必要なナトリウム量である約 $2\sim 3 \text{ mEq/日}$ (体格の大きい小児では 2000 mg/日) の減塩食のみで, 水分制限を行わないことを提案する。重度の浮腫の場合, 入院では水分制限とループ利尿薬が推奨されている。低ナトリウム血症 $< 130 \text{ meq/L}$ の場合も水分制限が適応される(高脂血症による偽性低ナトリウム血症を考慮)。血管内容量が減少しているが血

圧は正常の場合、アルブミン(体液過剰を避けるため 20%または 25%)を 4~6 時間かけて点滴し、血管内容量が回復したらフロセミド投与してもよい。循環血液量減少性ショックの場合は、蘇生ガイドラインに従い、まず 4%または 5%アルブミン 20 mL/kg, 20~30 分以上かけての投与により体液量増加を開始する。*4%または 5%アルブミンが入手困難な場合は、代わりに生理食塩水を使用可能である。

循環血液量が減少している小児では、血栓症や AKI のリスクがあるため、合併症のない浮腫に対して、利尿薬を投与しないことを推奨する。重度の浮腫で利尿薬が必要な場合は、まず血管内容量減少を除外し、慎重に利尿薬を使用し、体液量の状態を注意深く観察する必要がある。同様に、SSNS の高血圧治療のために、ACEi または ARB を処方することを推奨しない。

小児 SSNS における高血圧の有病率の報告は、7~34%と幅がある[195-200]。高血圧は、SDNS および FRNS の小児にみられるほか[200]、特に家族歴がある場合[195, 196]、寛解期および/または 1~10 年投薬がない小児にもみられる[196]。病因は多因子性で、薬剤の副作用、特にグルココルチコイドと CNI、および再発時の不適切なアルブミン点滴静注による体液過剰が含まれる。したがって、急性ネフローゼ状態における降圧薬の選択、および/または支持的処置(適切な水分制限と塩分制限)は、小児の体液量の状態に慎重に適応させる必要がある。寛解期にある慢性高血圧の小児では、現行の高血圧ガイドライン[201, 202]を参照する。

血栓予防

- ・ 急性ネフローゼ状態の間、不動(グレード X, 強い推奨)、血管内血液量減少(グレード C, 中程度の推奨)を避けることを推奨する。
- ・ 患者および家族にカウンセリングを行い、考えられるリスク因子および血栓塞栓性合併症の症状について認識させることを推奨する(グレード X, 中程度の推奨)。
- ・ 急性ネフローゼ状態にある小児および青年に対する、ルーチンの予防的抗凝固療法または抗血小板療法は推奨しない(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ 血栓塞栓性合併症が高リスクの場合、再発時に予防的抗凝固療法を検討することを提案する(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ 家族性血栓症素因が判明している小児、および検査で家族性素因の可能性が示唆される小児は、血液専門医による評価を受けることを提案する(グレード D, 弱い推奨)。

エビデンスと根拠

急性ネフローゼ状態の小児は、静脈および動脈血栓塞栓症のリスクが高く、寛解に至るとリスクは消失する。臨床スペクトラムには、脳静脈血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、動脈梗塞が含まれるが、小児では動脈血栓症よりも深部静脈血栓症が大多数である[203, 204]。主に発症後 3 か月以内に診断される、症候性血栓塞栓イベントの発生率は[204]、NS 全体の約 3%で、乳児

期と思春期にピークを持ち([205]に要約), 成人(27%)より著明に低いと報告されている。小児 SSNS(1.5%)では, 難治性 NS/SRNS(3.8%)よりも発生率が低い[206]。関連するリスク因子としては, 疾患に関連した凝固性亢進, 血液循環量減少, 不動状態, 入院を要する感染症, 中心静脈ライン留置, および潜在的な遺伝性血栓性素因が挙げられる[204, 207, 208]。

急性ネフローゼ状態の小児および青年に対する, ルーチンで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。過去の血栓塞栓イベントおよび遺伝性素因の詳細な病歴を聴取し, 体液量の状態を評価し, 医原性の血栓性リスク因子を回避するために, 各小児の個々の臨床的リスクプロファイルを評価することは必須である。個々の臨床的リスクプロファイルに基づき, 予防的抗凝固療法が必要な場合は, 低分子ヘパリンの使用を提案する[209]。小児 NS において, アスピリンによる抗血小板療法の使用は, 推奨するにはデータが不十分である。

ウイルスおよび細菌感染症の予防と治療

抗菌薬

- ・ 小児 SSNS では, ルーチンの抗菌薬予防投与を行わないことを提案する(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ 細菌感染症が疑われる場合は, 速やかに抗菌薬治療を行うことを推奨する(グレード A, 強い推奨)。
- ・ 腹膜炎治療は, 肺炎球菌を標的とした抗菌薬の静脈注射を推奨する(グレード A, 強い推奨)。
- ・ RTX 治療により CD19+B 細胞枯渇中に患者に対し, 免疫抑制薬を追加投与する場合は, コトリモキサゾールの予防投与を提案する(グレード D, 弱い推奨)。

エビデンスと根拠

小児 SSNS において, 感染症は重要な関心事である。これらの小児は, 尿中喪失に伴う IgG 減少や, 補体低下によるオプソニン効果低下(特に肺炎球菌などの莢膜被包菌)のみられる再発時だけでなく, 治療(グルココルチコイドや免疫抑制薬)が原因で, 寛解時でも感染症にかかりやすいとされている。感染症の 30~50%は肺炎球菌によるもので, 残りは主に大腸菌などのグラム陰性菌によるものである[29, 210-214]。これらの感染症は重症化する可能性があり, NS 関連死の 60%は感染症によるものである[210]。しかし, 抗菌薬の予防投与は, 敗血症の発生を有意に減少させないため, 適応とならない。原発性腹膜炎は, 入院中の小児 NS で最も一般的な主要感染症の1つで[215], 再発時に 1.5~16%の発生率[211, 212, 216, 217]であると報告されており[218], NS の主要な症状として発症することはまれ[219]である。それ自体が再発を誘発することもある[220]。免疫抑制薬, 体液性および非特異的免疫機構の欠陥が関与している[221, 222]。

腹痛または腹部不快感と発熱を伴う患者では, 特に経験的な初回抗菌薬治療に十分な効果が

得られない場合、微生物学的および生化学的検査のための診断的穿刺を検討する必要がある[211, 223, 224]。腹水の微生物学的検査の結果を待つ間、セファロスポリンまたは高用量アモキシシリンなどの肺炎球菌を標的とする抗菌薬の静脈注射による、迅速な治療を推奨する。血漿 IgG 値が低い小児の敗血症エピソードには、IVIg と抗菌薬静脈注射の併用が有効である可能性がある。

腹膜炎

小児 NS における腹膜炎予防のためのペニシリン予防投与に関する対照試験はない[211]。

ニューモシスチス

Pneumocystis jirovecii 肺炎(ニューモシスチス肺炎)の発生率は低いが、死亡率が高く、薬物の副作用であるため、RTX 治療により CD19+B 細胞枯渇中の患者で、免疫抑制薬を追加投与する場合は、コトリモキサゾールの予防投与を提案する[225]。コトリモキサゾールの予防投与は、乳児(生後 4 週以上)および小児では、5~10 mg トリメプリム(TMP)/kg/日または 150 mg TMP/m²/日(最大 TMP 用量は 320 mg/日)を、1 日 1 回、または 2 分割して 12 時間ごとに、週 3 回(連続または隔日)投与することを推奨する[226]。思春期においては、TMP 80~160 mg/日の連日、または TMP 160 mg/日の週 3 回を経口投与する[227]。eGFR < 30 mL/min/1.73 m² の場合は、コトリモキサゾールの 50%減量が必要であり、eGFR < 15 mL/min/1.73 m² の場合は、コトリモキサゾールは推奨されない。

免疫グロブリン点滴静注

- ・ 血漿 IgG 値低下が持続する場合(例:RTX 投与に関連)、および再発性および/または重症感染症の場合、予防的 IVIG を検討することを提案する(グレード D, 弱い推奨)。

エビデンスと根拠

小児 SSNS では、再発時に尿中に喪失するため、血中 IgG 値が極めて低くなることもある。寛解後はすぐに正常範囲に戻るため、ルーチンでの予防的免疫グロブリン(IVIg)の使用は推奨されない。しかし、SSNS 以外の原因による二次性低ガンマグロブリン血症の管理と同様に、血漿 IgG 値が低く、感染症が再発または重症化した場合には、予防的 IVIG を検討することができる[228]。例えば、RTX による低ガンマグロブリン血症の患者において、再発性および/または重症の感染症を呈する場合、予防的 IgG 補充を検討することを提案する。免疫抑制薬による維持療法を受けていて IgG 値が低い小児の家族には、感染症のリスクが高くなること、発熱があった場合には直ちに医学的評価を行い、細菌感染症が疑われる場合には抗菌薬投与を速やかに開始し、重症感染症および/または細菌感染症の場合には、さらに IVIG を追加することを説明する必要がある[228]。

ワクチン接種

- ・ 発症時に子どものワクチン接種状況を確認し、健常児の推奨スケジュールに従い、特に莢膜被包菌（肺炎球菌、髄膜炎菌、インフルエンザ菌）に対する不活化ワクチン接種を、遅滞なく完了することを推奨する（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）。
- ・ 各国の勧告に従い、小児 SSNS への COVID-19 ワクチン接種を推奨する（グレード X, 強い推奨）。
- ・ 免疫抑制状態にある患者への弱毒化生ワクチン投与については、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）。
- ・ 高用量の免疫抑制薬を処方されている患者と、RTX 治療後の 6 か月間は、生ワクチン接種を推奨しない（グレード X, 強い推奨）。
- ・ SSNS の小児が生ワクチン禁忌の場合、家族へのインフルエンザワクチン毎年接種、COVID-19 接種、および生ワクチン接種を推奨する（グレード A, 強い推奨）。

エビデンスと根拠

不活化ワクチン接種は、莢膜被包菌（特に髄膜炎菌、インフルエンザ菌、肺炎球菌）に対するワクチン接種を含め、健常児の推奨スケジュールに従うべきである。多くの研究で、ワクチンによる再発リスクは低いことが示されている[229-232]。インフルエンザに対しては、毎年のワクチン接種を推奨する[232-234]。

生ワクチンは、一般に免疫抑制状態にある小児では避けるべきである[235, 236]。しかし、文献や医薬品安全性監視データベースによると、SSNS 再発中、および免疫抑制薬投与中の小児では、弱毒化生ワクチンによる感染のリスクは低いようである。これには、免疫学的検査が正常で、免疫抑制治療と併用する可能性がある、低用量 PDN を投与されている小児が含まれている[237, 238]。投与量／トラフ値が低く、免疫学的検査が正常であれば、感染症専門医、および／または免疫専門医の専門的助言の後、状況に応じて、SSNS で免疫抑制療法を行う小児への弱毒生ワクチン接種を検討することができる[237]。

RTX のような抗体産生細胞を枯渇させる、抗 CD20 モノクローナル抗体の使用に関しては、これらの治療薬を投与する前に、生ワクチンは少なくとも 1 か月前までに接種し、可能な限り完全に免疫獲得するよう、あらゆる努力しなければならない。その後、RTX の 6~9 か月後にワクチン接種を再開ことができ、必要であればこの期間前に生ワクチン以外のワクチンを接種することもできる[239]。ワクチンによる抗体価は、RTX 投与後何年経過しても、これらの治療薬の使用によって影響を受ける可能性があるため、B 細胞が再構成され、安定した寛解状態になった時点で、これらのモノクローナル抗体を投与された小児の、ワクチンによる抗体価を確認することが賢明であろう。

水痘

- ・ VZV ワクチン未接種の、免疫抑制治療を受けている小児が水痘に曝露した場合、VZV 抗体高力価製剤での IVIG、または曝露後 7～10 日以内から 5～7 日間のアシクロビルもしくはバラシクロビル経口投与による予防投与を推奨する(グレード A, 強い推奨)。
- ・ VZV 感染に対しては、高用量アシクロビルの静脈内投与による 7～10 日間の治療を提案する(グレード C, 弱い勧奨)。
- ・ 水痘の場合、免疫抑制薬の減量を提案する(グレード D, 弱い推奨)。
- ・ 寛解期で、高用量の免疫抑制薬を使用していない間に、免疫未獲得の患者へのワクチン接種、および免疫未獲得の兄弟姉妹や両親への VZV ワクチン接種を推奨する(グレード A, 強い推奨)。

エビデンスと根拠

免疫抑制状態にある患者では、水痘は深刻な感染症である[241]。PDN 治療中の患者における水痘の重症度は、グルココルチコイドが投与されている病初期であること、PDN 治療の期間、用量、および水痘の様々な段階での状況管理(例えば、ステロイド量の中止、増量、減量)における、臨床医の治療操作など、少なくとも三つの要因によって決定する[242-244]。

水痘に曝露した場合、感受性が高い患者(すなわち、VZV に対するワクチンを接種しておらず、水痘の既往がない低ガンマグロブリン血症の患者)に対して、可能な限り早急に VZV 抗体高力価免疫グロブリン(VZIG)を投与することを推奨する。この戦略は、曝露後 10 日までに VZIG を投与した場合、水痘症状の重症度を軽減するために有効である可能性がある[245, 246]。VZIG が利用できない場合は、水痘曝露後 7～10 日以内にアシクロビルの経口投与(10 mg/kg を 1 日 4 回, 7 日間)による予防投与を推奨する[19, 247, 248]。

VZV 感染に対しては、高用量アシクロビル静注(1500 mg/m²/日, 1 日 3 回投与)またはアシクロビルまたはバラシクロビル経口投与で 7～10 日間治療することを推奨する[244]。水痘感染が顕在化した場合、ステロイドの急激な減量に起因する HPA 系抑制リスクを考慮し、免疫抑制薬を減量することを提案する。

COVID-19

- ・ COVID-19 は、小児 SSNS に対しても一般小児患者と同様に治療することを推奨する(グレード X, 強い推奨)。
- ・ 軽症の場合は、免疫抑制療法を減量しないことを提案する(グレード C, 弱い推奨)。

エビデンスと根拠

小児は、成人よりも新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の発生率が低く、より軽症の臨床経過をとるようである[249, 250]。免疫抑制療法中の NS の小児および若年成人では、免疫抑制療法は COVID-19 発症のリスク因子ではないようで、COVID-19 を発症した免疫抑制療法中の小児 NS のほとんどが、軽症の疾患経過をとる[251-253]。小児において、使用している免疫抑制薬数と COVID-19 の重症度との関連性を示すエビデンスはない。

骨の健康維持

- ・ 最小有効量の投与、再発後の寛解期における隔日投与への変更、投与期間の制限、および毒性出現時のステロイド温存薬の検討などにより、骨減少症のリスク因子であるステロイドの長期投与を避けることを推奨する(グレード X, 強い推奨)。
- ・ SSNS のすべての小児において、食事による十分なカルシウム摂取を確保し、カルシウム摂取が不足する場合には、カルシウムの経口補充を行うことを推奨する(グレード C, 中程度の推奨)。
- ・ 寛解期(可能であれば寛解 3 か月後)の SDNS または FRNS 患者において、 >20 ng/mL (>50 nmol/L) を目標に、25-OH-ビタミン D 値を毎年評価することを推奨する(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ ビタミン D 欠乏症の場合は、各国の治療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)。

エビデンスと根拠

小児 SSNS におけるグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症 (glucocorticoid-induced osteoporosis: GIO) のリスクについては、相反するデータが発表されている。いくつかの研究では、骨密度 (bone mineral density: BMD) が低いことと、疾患の重症度および累積ステロイド摂取量は相関していた[254-257]。対照的に、他の研究では、初回、間欠的、または長期の隔日投与後に、BMD が変化しなかったと報告している[258-262]。FRNS/SDNS の小児および青年は、BMD 低下のリスクが高いようである[263, 264]。要約すると、高用量 PDN の連日投与(これは通常、治療開始時に投与される)では、早期の骨塩量低下の可能性はあるが、その後の間欠的または低用量の隔日投与レジメンでは、それほど顕著ではない。報告されている骨折の発生率は低い(6~8%) [263, 264]。小児 NS における、ビフォスフォネート使用に関するデータはない。ステロイドの曝露を最低量かつ最短の有効なレジメンに最小化することにより、GIO の予防または制限を行うことを推奨する。骨強度を維持するための、栄養および生活習慣の対策も継続する必要がある。

カルシウムおよびビタミン D 補充

NS 再発時は、ビタミン D 結合蛋白 (vitamin D-binding protein: VDBP) およびビタミン D のアルブミン結合画分の両方が尿中に失われ、いくつかの報告では、NS 再発時および再発後の血清 25(OH)D の低値が報告されている[265-267]。Banerjee らは、寛解後 3 か月後に血清 25(OH)D 値

が健康な対照群と同程度のレベルに戻ることを示したが[268]、他の 2 件の研究では、3 か月後も低値が持続したと報告している[267, 269]。対照的に、遊離型 25(OH)D 値の生物学的活性分画は、NS の寛解期および再発期のいずれにおいても、健常児の値と同様であった[270]。

ステロイド治療を受けている SSNS 患者において、ビタミン D およびカルシウムで治療した場合の BMD の改善については、相反する結果がある[271-274]。カルシウムおよびビタミン D の補充は、GIO を特異的に治療するものではなく、SSNS の発症時または通常短期間の再発時に、ビタミン D3 および経口カルシウムのルーチンでの補充を推奨するには、エビデンスが不十分である。しかし、骨の健康を最適化するために、十分なカルシウム摂取、および血清 25(OH)D 値正常を確認することを提案する。ビタミン D は、少なくとも 3 か月間の寛解後に確認された血清値、およびビタミン D 欠乏症に関する各国の小児のガイドライン[275]に従って、補充すべきである。過剰な補充は、高カルシウム尿症と関連している[274, 276]。CKD ステージ 2~5D の小児では、より高い 25(OH)D の目標値が推奨されることに留意すること[277]。

急性ネフローゼ状態での内分泌・代謝の一過性変化

視床下部-下垂体-副腎系の抑制

- ・ 副腎不全に対しては、PDN の投与期間をできるだけ短縮し、用量を減量するなどの予防策を推奨する(グレード X, 強い推奨)。

エビデンスと根拠

超生理的、また長期的なグルココルチコイド治療は、突然の休薬または中止により、一過性の中枢性副腎不全を伴う視床下部-下垂体-副腎系抑制のリスクを伴う。このリスクは、発熱性疾患、全身麻酔を行う手術、重症の外傷などのストレスがかかる時期に、特に高くなる。症状には、グルココルチコイド欠乏症が含まれるが、ミネラルコルチコイド系の欠乏は含まれない場合がある。

小児 NS における、一過性副腎不全の期間、頻度、合併症に関連するデータは存在しない。臨床的に明らかな一過性副腎不全は、まれな事象であると思われる。SSNS に対するステロイド治療を評価した 4 件の大規模 RCT に含まれる患者 775 人のうち、一過性の疲労と頭痛を呈し、自然に改善した小児 1 人のみで疑われたと報告されている。

抑制に要する時間は用量に依存し、おそらくグルココルチコイドの代謝率の違いにより、患者間で差がある。グルココルチコイドによる副腎不全のリスク因子としては、(1)数週間以上のステロイド連日投与、(2)数週間以上の夜間/就寝時の投与、(3)クッシング様外観がある場合、(そのほか、5 歳以前に診断された NS、ステロイド依存)などがある[278]。PDN 連日投与が 3 週間未満、または PDN 隔日投与の小児は、副腎不全を呈する可能性が低い[279]。

リスクのある小児では、副腎不全の検査診断のための初期スクリーニングとして、早朝の血清コルチゾールを測定する。正常値は、患者の年齢および評価方法によって異なる。血清コルチゾールの基礎値が低値であれば、副腎不全の可能性が高い。結果が確定できない(低値～正常値)場合は、確定診断のために早朝の血清 ACTH 値、または刺激試験を行うことが望ましい。

副腎不全が確認された場合は、ヒドロコルチゾンへの切り替え、患者への情報提供／教育、副腎不全カードや緊急治療のために、小児内分泌専門医に紹介すべきである。急性クリーゼの場合、特に感染症、発熱、および／または中枢性副腎不全の急性症状を呈する場合は、遅滞なくストレス用量のヒドロコルチゾンへの変更を検討する必要がある。副腎不全は、PDN 治療終了後 8～12 週で発生する可能性が高い。急性副腎クリーゼの場合、高用量ヒドロコルチゾン、輸液、ブドウ糖による緊急治療が必要となる。

一過性副腎不全の予防策としては、(1)できる限り PDN の投与期間を短縮し、用量を減量する、(2)PDN 長期使用でステロイド毒性を伴う場合は、PDN をゆっくりと漸減する、(3)患者や家族に副腎不全やクリーゼのリスクや症状、症状出現時の緊急処置について情報を提供する、などがある。

一過性の異常

- ・ SSNS 再発時、ルーチンでの甲状腺ホルモン補充は推奨しない(グレード D, 弱い推奨)。
- ・ SSNS 再発時、ルーチンでの脂質低下薬は推奨しない(グレード D, 弱い推奨)。

エビデンスと根拠

SSNS 再発時には、アルブミンやサイロキシン結合蛋白の尿中喪失により、一過性の甲状腺機能障害がみられる可能性がある。通常、寛解とともに甲状腺ホルモンの状態は正常化し、サイロキシンの補充は必要としない。

同様に、初発時および再発時に、脂質異常症もみられるが、この異常は通常、NS の寛解とともに解消される。したがって、寛解後もこれらの異常が持続しない限り、治療の必要はない。ネフローゼレベルの蛋白尿が長期となる場合は、甲状腺機能や空腹時脂質のモニタリングを行い、SRNS に対するガイドラインを参照することを推奨する[19]。

生活習慣と栄養

- ・ 再発時の血栓塞栓イベント、プレドニゾン治療中の体重増加、筋肉や骨量の減少を防止するため、定期的な身体活動をサポートすることを推奨する(グレード A, 強い推奨)。
- ・ ステロイド投与中は、健康的な栄養摂取(高脂肪および／または高カロリーの食品を避ける)

を推奨する(グレード A, 強い推奨)。

- ・ 中等度または重度の浮腫を伴う再発時には、減塩食(推奨最大量 2~3 meq/kg/日, 年長児では 2000 mg/日)を、寛解時には通常量の食塩摂取を推奨する(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ 一般小児集団で推奨される食事の蛋白質摂取を推奨する(グレード C, 弱い推奨)。
- ・ 可能であれば、再発時に適切な減塩・低脂肪食を要する患者や家族に対して、栄養士よりアドバイスを受けることを提案する(グレード D, 弱い推奨)。

エビデンスと根拠

定期的な運動により、血栓症や骨格変化を防止することができる。健康的な栄養摂取が推奨され、専門の栄養士による指導が必要である。缶詰、冷凍食品、包装食品は塩分が非常に高いため、新鮮な食材を使用した家庭料理を食べることが望ましい。蛋白質経口摂取量の増加は、血清アルブミン値または患者の転帰を改善することが示されていないため、通常量の蛋白質経口摂取を推奨する[280]。

日焼け防止

- ・ 特に、ステロイド温存薬による免疫抑制の維持療法を行っているすべての小児において、日焼け対策を行うことを推奨する(グレード X, 中程度の推奨)。

エビデンスと根拠

すべての子供たち、特に長期間の免疫抑制状態にある子供たちには、一般療法として日焼け対策が重要である。対策としては、紫外線への暴露を減らす、日光浴を避ける、適切な衣服で皮膚を覆う、日焼け止め効果の高いクリームを使用する、などがある。

小児—成人移行

移行率, 移行支援

- ・ FRNS/SDNS の小児では、12~14 歳で、少なくとも移行 2~3 年前に、成人期も腎臓治療を継続する必要があるか、評価を行うことを推奨する(グレード X, 中程度の推奨)。
- ・ 標準化された評価票や質問票を用いて、成人期医療への移行に対する患者の準備状況を定期的に評価することを提案する(グレード D, 弱い推奨)。
- ・ 思春期および若年成人の患者に対する定義や治療上のアドバイスは、成人期のものと互換性を持たせることを提案する(グレード D, 弱い推奨)。
- ・ 小児期発症の SSNS 患者が、治療中または治療後の病状がコントロールされ、患者と介護者が移行への準備ができた時に、成人の治療へ移行することを提案する(グレード D, 弱い推奨)。

- ・ プライマリーケア医, 地域の成人腎臓内科, または大学病院での治療への移行は, 患者の状態や病歴に基づいて決定することを提案する(グレード D, 弱い推奨)。
- ・ 移行に際しては, 患者の詳細な病歴を完全にレビューし, すべての重要情報を適切に伝達することを推奨する(グレード X, 中程度の推奨)。

エビデンスと根拠

小児は成長とともに再発は減少するが[281], 一方で, 小児期に発症した SSNS 患者の 10%以上(6.8-42.2%)が成人期にも再発する[6, 7, 282-286]。成人期に疾患活動性が持続するリスク因子は, NS の早期発症[129, 282, 285], 発症後の早期再発[6, 287], FRNS または SDNS [6, 7, 284-287]および寛解期間< 6 年[283, 288]である。従って, 一部の青年は免疫抑制薬による維持療法を継続している[285, 289](補足表 S10)。また, 高血圧, 低身長, 肥満, 骨粗鬆症, 白内障, 脂質異常症, 不妊症, さらに精神疾患や血栓症など, 治療や病気による合併症を経験している人も多い[6, 285, 287, 289-292]。これらの疾患は, 継続的な治療が必要であり, 患者が成人になった時に適切な移行が必要である。患者とその介護者が成人治療への移行を準備するには, 長い期間が必要な場合があるため, 移行計画は患者が思春期になった時点で開始すべきである。

ISN と IPNA が承認した移行に関する合意声明(コンセンサスステートメント)によると, 移行は「介護者主導のケアから成人部門での自己管理へと, 患者を準備させるための計画的な取り組みを伴うプロセス」と定義されている[293]。移行を成功させるためには, 若年成人は疾患の自己管理能力を備えている必要があり, これは Ready Steady Go や Transition scale などの質問票によって評価することが可能である。例を補足表 S13 と S14 に示す。小児医療から成人医療への移行時はノンアドヒアランスのリスクが高く[294, 295], 成人医療での治療方針が小児医療と異なる場合は, さらに悪化する可能性がある。疾患の定義, 治療プロトコール, モニタリングとフォローアップが成人と小児では異なるため[296-298](補足表 S15), 成人ケアへの適応とアドヒアランスを確保するために, 移行期間中にこれらの違いを教育し, 認識させる必要がある。

移行に際しては, プライマリーケア医, 地域の成人腎臓内科の診療所, 大学病院のいずれに移行するかを, 患者の状態や病歴に基づいて決定するべきである。もし, 患者の移行準備ができており, 免疫抑制療法を行わず長期寛解しており, 集学的チーム(心理士, ソーシャルワーカー, 教育者)の他のメンバーの追加支援が必要なく, 腎機能および血圧が正常であれば, 治療, 健康管理のための検査, 病院の医師への相談時期について指示し, プライマリーケア医へ紹介することが可能である。それ以外の場合は, 成人の腎臓内科治療への移行に備える必要がある。必要とする医療の複雑性が低い患者は, 治療計画が決定し, 患者の臨床状態が安定した時点で, 地域病院の腎臓内科医に移行することが可能である。迷う場合は, 地域病院の同僚と管理を分担することが可能な大学病院の腎臓内科医へ, 患者を移行させることを提案する。

移行時の評価

継続的な治療のために、成人の腎臓専門医が包括的な病歴聴取と評価によって患者を十分に知る必要がある(表 6)。

表 6 移行期医療を支援する患者評価票

カテゴリー		評価項目
病歴	疾患の特徴	発症年齢, FRNS または SDNS, 再発回数, 最終再発日, PDN への反応時間
	薬歴	寛解導入のための PDN 用量, 現在の使用薬剤, PDN, CNI, 細胞毒性薬, 細胞分裂阻害薬, 抗 CD20, その他の生物学的製剤の累積投与量
	疾患の合併症	AKI, 血栓症の既往
	治療薬の副作用	様々(例:皮膚, 成長, 感染症, 精神的問題など)
	腎生検	生検日, 生検報告書の説明; 疑問があれば病理医と相談
身体診察	血圧	高血圧症, 成長障害, 肥満, 皮膚線条,
	身体測定	皮膚障害, 歯肉肥大, 多毛症, 抜け毛・
	肥満度指数(BMI)	脱毛症
	一般的な健康診断	
検査評価	血液・生化学検査	腎機能障害
	血中脂質	脂質異常症
	血球数	好中球減少症
	IgG(抗 CD20 抗体使用者)	低ガンマグロブリン血症
	血糖, HbA1c	糖尿病
	ANCA(レバミゾール使用者)	血管炎
コンサルト: 病歴から適応あれば	眼科的評価	白内障, 緑内障
	循環器的評価	肺高血圧症, 静脈機能不全(血栓症の既往)
社会的&その他の留意点	教育/職業/ライフスタイル	友人, パートナー, 月経周期
	QOL	計画出産
	心理士, ソーシャルワーカーなどによる継続的なサポート	
	セルフマネジメントの知識	

移行支援プログラムの実施

・小児期発症の SSNS 患者に、移行支援プログラムを実施することを提案する(グレード D, 弱い推奨)。

エビデンスと根拠

SSNS の患者に焦点を当てた、移行期医療に関する情報はほとんどない[299]。小児期発症の NS 患者の多くが、成人期も再発が続くことを考慮すると、正式な移行支援プログラムが必要であ

る。

移行医療の要件

この患者は、1 回または複数回の外来受診時に、小児腎臓専門医と成人腎臓専門医が合同で診察することを提案する。表 6 に示すような、病歴の様々な側面を含む、詳細な病歴を引き継ぐ必要がある。理想的には、専門の看護師またはケースマネージャーが移行に関与することである。この人物は、主に患者の重要なリエゾンとなりうる人物である。

患者教育

小児では定期的に尿検査を行い、陽性となった場合には薬剤の増量を指導するが、成人期の再発は通常、小児期ほどの頻度ではなく、年齢とともに再発率は減少する。多くの患者では、蛋白尿のグレードが低かったり、発熱時、感染症、運動時に蛋白尿が短期間出現したりすることがある。また、成人では、血管内血液量減少や血栓塞栓症などの、再発による重篤な病的状態のリスクは低いとされている。したがって、後期に尿変化（泡状尿）や浮腫を伴う再発を検出するために、尿検査紙に頼らず、尿の泡立ち、浮腫、腹痛などの徴候や症状などの、患者自身の観察に頼るよう教育する必要がある。しかし、臨床的に再発が疑われる場合には、尿検査紙を推奨する。

治療戦略

再発のモニターと治療法、免疫抑制による維持療法の変更方法など、総合的な管理について議論すべきである。多くの患者は再発を経験するが、免疫抑制療法の漸減は、トライ・アンド・エラーではあるが、少なくとも 2 年に 1 度は試みるべきである。さらに、感染症やストレス時の再発防止策を検討することも重要である。同様に、グルココルチコイド欠乏症の予防に関する情報も利用可能、かつ明確にしておく必要がある。

謝辞(省略)

資金調達

Projekt DEAL によりオープンアクセスの資金調達が実現し、計画された。オープンアクセスの資金は Project DEAL から提供された。国際小児腎臓学会は、この取り組みを立ち上げ、組織化し、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。

宣言

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。M.V.は、アレクシオンから研究助成金を受けており、アレクシオン、アペリス、ケモセントリクス、ノバルティス、ロシュ、トラベアから講演料やコンサルタント料を受け取っている。これらは本ガイドラインの内容に影響を与えるものではない。H.K.は、アレクシオン、アムジェン、アステラス、バイエル、鐘根堂、韓獨、および協和キリンによる臨床試験に参加しており、アレクシオン、バイエル、鐘根堂、韓獨、および協和キリンから講演料および／またはコンサルタント料を受けている。M.C.は、ノバルティスからコンサルタント料を、レコルダティから教育助成金を受け取っている。

他の著者は、利益相反を宣言していない。

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/>を参照。

脚注

Agnes Trautmann と Olivia Boyer は同等に貢献したので、共同筆頭著者とする。Dieter Haffner と Marina Vivarelli も同等に貢献したので、共同最終著者とする。

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。

投稿者情報

国際小児腎臓病学会を代表して:

Antonia Bouts, Claire Dossier, Francesco Emma, Markus Kemper, Rezan Topaloglu, Aoife Waters, Lutz Thorsten Weber, Alexandra Zurowska, Keisha L. Gibson, Larry Greenbaum, Susan Massengill, David Selewski, Tarak Srivastava, Chia-shi Wang, Scott Wenderfer, Lilian Johnstone, Nicholas Larkins, William Wong, Agnes A. Alba, T. S. Ha, Masoumeh Mokham, Xuhui Zhong, Riku Hamada, Kazumoto Iijima, Kenji Ishikura, Kandai Nozu, Nilzete Bresolin, Nilka De Jesus Gonzalez, Jaime Restrepo, Ifeoma Anochie, and Mignon McCulloch

参考文献

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 2018;392:61–74. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30536-1. – [DOI](#) – [PubMed](#)
2. Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2:880–890. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30283-9. – [DOI](#) – [PubMed](#)
3. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM., Jr Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:769–776. doi: 10.1681/ASN.V85769. – [DOI](#) – [PubMed](#)
4. Carter SA, Mistry S, Fitzpatrick J, Banh T, Hebert D, Langlois V, Pearl RJ, Chanchlani R, Licht CPB, Radhakrishnan S, Brooke J, Reddon M, Levin L, Aitken-Menezes K, Noone D, Parekh RS. Prediction of short- and long-term outcomes in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep*. 2020;5:426–434. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.015. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
5. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med*. 1982;306:451–454. doi: 10.1056/NEJM198202253060803. – [DOI](#) – [PubMed](#)
6. Rùth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr*. 2005;147:202–207. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.03.050. – [DOI](#) – [PubMed](#)
7. Korsgaard T, Andersen RF, Joshi S, Hagstrøm S, Rittig S. Childhood onset steroid-sensitive nephrotic syndrome continues into adulthood. *Pediatr Nephrol*. 2019;34:641–648. doi: 10.1007/s00467-018-4119-8. – [DOI](#) – [PubMed](#)
8. Marchel DM, Gipson DS. Adult survivors of idiopathic childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021;36:1731–1737. doi: 10.1007/s00467-020-04773-3. – [DOI](#) – [PubMed](#)
9. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:332–345. doi: 10.2215/CJN.05000516. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
10. Hahn D SS, Willis NS, Craig JC, Hodson EM (2020) Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020(8):CD001533 – [PMC](#) – [PubMed](#)
11. Gellermann J, Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:101–104. doi: 10.1007/s00467-003-1300-4. – [DOI](#) – [PubMed](#)

12. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM (2020) Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD002290 – [PMC](#) – [PubMed](#)
13. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:271–282. doi: 10.1007/s004670000523. – [DOI](#) – [PubMed](#)
14. Basu B, Babu BG, Mahapatra TK. Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21:143–151. doi: 10.1007/s10157-016-1266-8. – [DOI](#) – [PubMed](#)
15. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, Cook HT, Fervenza FC, Gibson KL, Glasscock RJ, Jayne DRW, Jha V, Liew A, Liu ZH, Mejía-Vilet JM, Nester CM, Radhakrishnan J, Rave EM, Reich HN, Ronco P, Sanders JF, Sethi S, Suzuki Y, Tang SCW, Tesar V, Vivarelli M, Wetzels JFM, Lytvyn L, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Howell M, Tonelli MA, Cheung M, Earley A, Floege J. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100:753–779. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.015. – [DOI](#) – [PubMed](#)
16. 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. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement. *Ann Intern Med.* 2017;166:128–132. doi: 10.7326/M16-1565. – [DOI](#) – [PubMed](#)
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:395–400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012. – [DOI](#) – [PubMed](#)
18. American Academy of Pediatrics (AAP) Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics.* 2004;114:874–877. doi: 10.1542/peds.2004-1260. – [DOI](#) – [PubMed](#)
19. 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. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35:1529–1561. doi: 10.1007/s00467-020-04519-1. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100:S1–S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021. – [DOI](#) – [PubMed](#)

21. Clase CM, St Pierre MW, Churchill DN. Conversion between bromcresol green- and bromcresol purple-measured albumin in renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1925-1929. doi: 10.1093/ndt/16.9.1925. - [DOI](#) - [PubMed](#)
22. van de Logt AE, Rijpma SR, Vink CH, Prudon-Rosmulder E, Wetzels JF, van Berkel M. The bias between different albumin assays may affect clinical decision-making. *Kidney Int.* 2019;95:1514-2151. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.042. - [DOI](#) - [PubMed](#)
23. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wuhl E, Bacchetta J, Santos F, Grenda R, Edefonti A, Harambat J, Shroff R, Tonshoff B, Haffner D. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:577-589. doi: 10.1038/s41581-019-0161-4. - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)
24. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes.* 2012;7:284-294. doi: 10.1111/j.2047-6310.2012.00064.x. - [DOI](#) - [PubMed](#)
25. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. 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.* 2000;105:1242-1249. doi: 10.1542/peds.105.6.1242. - [DOI](#) - [PubMed](#)
26. Slev PR, Bunker AM, Owen WE, Roberts WL. Pediatric reference intervals for random urine calcium, phosphorus and total protein. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1707-1710. doi: 10.1007/s00467-010-1544-8. - [DOI](#) - [PubMed](#)
27. Boyer O, Schaefer F, Haffner D, Bockenhauer D, Hölttä T, Bérody S, Webb H, Heselden M, Lipska-Ziętkiewicz BS, Ozaltin F, Levtchenko E, Vivarelli M (2021) Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. *Nat Rev Nephrol* 17:277-289 - [PMC](#) - [PubMed](#)
28. Lipska-Ziętkiewicz BS, Ozaltin F, Hölttä T, Bockenhauer D, Bérody S, Levtchenko E, Vivarelli M, Webb H, Haffner D, Schaefer F, Boyer O. Genetic aspects of congenital nephrotic syndrome: a consensus statement from the ERKNet-ESPN inherited glomerulopathy working group. *Eur J Human Genet.* 2020;28:1368-1378. doi: 10.1038/s41431-020-0642-8. - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)
29. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.* 2003;362:629-639. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14184-0. - [DOI](#) - [PubMed](#)
30. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Hamahira K, Tanaka R, Kaito H, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criterion in idiopathic nephrotic syndrome with microscopic hematuria at onset. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:445-450. doi: 10.1007/s00467-014-2946-9. - [DOI](#) - [PubMed](#)

31. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, Hangan D, Ozaltin F, Zenker M, Hildebrandt F. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2) *Pediatrics*. 2007;119:E907–E919. doi: 10.1542/peds.2006–2164. – [DOI](#) – [PubMed](#)
32. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, Engelmann S, Vega–Warner V, Fang H, Halbritter J, Somers MJ, Tan W, Shril S, Fessi I, Lifton RP, Bockenbauer D, El–Desoky S, Kari JA, Zenker M, Kemper MJ, Mueller D, Fathy HM, Soliman NA, Hildebrandt F. A single–gene cause in 29.5% of cases of steroid–resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1279–1289. doi: 10.1681/ASN.2014050489. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
33. Niaudet P, Gubler MC. WT1 and glomerular diseases. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1653–2166. doi: 10.1007/s00467–006–0208–1. – [DOI](#) – [PubMed](#)
34. Gbadegesin R, Hinkes BG, Hoskins BE, Vlangos CN, Heeringa SF, Liu J, Loirat C, Ozaltin F, Hashmi S, Ulmer F, Cleper R, Ettenger R, Antignac C, Wiggins RC, Zenker M, Hildebrandt F. Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS) *Nephrol Dial Transplant*. 2007;23:1291–1297. doi: 10.1093/ndt/gfm759. – [DOI](#) – [PubMed](#)
35. Iványi B, Rác GZ, Gál P, Brinyiczki K, Bódi I, Kalmár T, Maróti Z, Bereczki C. Diffuse mesangial sclerosis in a PDSS2 mutation–induced coenzyme Q10 deficiency. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:439–446. doi: 10.1007/s00467–017–3814–1. – [DOI](#) – [PubMed](#)
36. Ranganathan S. Pathology of podocytopathies causing nephrotic syndrome in children. *Front Pediatr*. 2016;4:32. doi: 10.3389/fped.2016.00032. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
37. Glenn D, Ocegueda S, Nazareth M, Zhong Y, Weinstein A, Primack W, Cochat P, Ferris M. The global pediatric nephrology workforce: a survey of the International Pediatric Nephrology Association. *BMC Nephrol*. 2016;17:83. doi: 10.1186/s12882–016–0299–2. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
38. Hodson EM, Willis NS, Craig JC (2007) Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD001533 – [PubMed](#)
39. Sinha A, Saha A, Kumar M, Sharma S, Afzal K, Mehta A, Kalaivani M, Hari P, Bagga A. Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid–sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2015;87:217–224. doi: 10.1038/ki.2014.240. – [DOI](#) – [PubMed](#)
40. Teeninga N, Kist–van Holthe JE, van Rijswijk N, de Mos NI, Hop WC, Wetzels JF, van der Heijden AJ, Nauta J. Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:149–159. doi: 10.1681/ASN.2012070646. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
41. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Ito S, Shima Y, Kaito H, Nozu K, Nakamura H, Igarashi T, Ohashi Y, Iijima K. A multicenter

- randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int.* 2015;87:225–232. doi: 10.1038/ki.2014.260. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
42. Webb NJA, Woolley RL, Lambe T, Frew E, Brettell EA, Barsoum EN, Trompeter RS, Cummins C, Deeks JJ, Wheatley K, Ives NJ. Long term tapering versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome: phase III randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ.* 2019;365:l1800. doi: 10.1136/bmj.l1800. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
 43. Ekka BK, Bagga A, Srivastava RN. Single- versus divided-dose prednisolone therapy for relapses of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1997;11:597–599. doi: 10.1007/s004670050344. – [DOI](#) – [PubMed](#)
 44. Li X, Li Z, Cheng Z. Treatment of children with simple nephrotic syndrome using prednisone once per day. *Acta Acad Med Hubei.* 1994;15:386–388.
 45. Warshaw BL, Hymes LC. Daily single-dose and daily reduced-dose prednisone therapy for children with the nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 1989;83:694–699. doi: 10.1542/peds.83.5.694. – [DOI](#) – [PubMed](#)
 46. Hren R, Benz MR, Brinkkötter PT, Dötsch J, Eberl WR, Gellermann J, Hoyer PF, Jordans I, Kamrath C, Kemper MJ, Latta K, Müller D, Oh J, Tönshoff B, Weber S, Weber LT; German Society for Pediatric Nephrology (2021) Pediatric idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome: diagnosis and therapy –short version of the updated German best practice guideline (S2e) – AWMF register no. 166–001, 6/2020. *Pediatr Nephrol* 36:2971–2985 – [PMC](#) – [PubMed](#)
 47. 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. 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.* 2017;43:41. doi: 10.1186/s13052-017-0356-x. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
 48. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin JJ, Trachtman H, Greenbaum LA. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 2009;124:747–757. doi: 10.1542/peds.2008-1559. – [DOI](#) – [PubMed](#)
 49. Deschenes G, Vivarelli M, Peruzzi L. Variability of diagnostic criteria and treatment of idiopathic nephrotic syndrome across European countries. *Eur J Pediatr.* 2017;176:647–654. doi: 10.1007/s00431-017-2891-2. – [DOI](#) – [PubMed](#)
 50. Borovitz Y, Alfandary H, Haskin O, Levi S, Kaz S, Davidovits M, Dagan A. Lower prednisone dosing for steroid-sensitive nephrotic syndrome relapse: a prospective randomized pilot

- study. *Eur J Pediatr*. 2020;179:279–283. doi: 10.1007/s00431-019-03506-5. – [DOI](#) – [PubMed](#)
51. Hiraoka M, Tsukahara H, Haruki S, Hayashi S, Takeda N, Miyagawa K, Okuhara K, Suehiro F, Ohshima Y, Mayumi M. Older boys benefit from higher initial prednisolone therapy for nephrotic syndrome. The West Japan Cooperative Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int*. 2000;58:1247–1252. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00279.x. – [DOI](#) – [PubMed](#)
 52. Sibley M, Roshan A, Alshami A, Catapang M, Jöbsis JJ, Kwok T, Polderman N, Sibley J, Matsell DG, Mammen C. Induction prednisone dosing for childhood nephrotic syndrome: how low should we go? *Pediatr Nephrol*. 2018;33:1539–1545. doi: 10.1007/s00467-018-3975-6. – [DOI](#) – [PubMed](#)
 53. Feber J, Al-Matrafi J, Farhadi E, Vaillancourt R, Wolfish N. Prednisone dosing per body weight or body surface area in children with nephrotic syndrome: is it equivalent? *Pediatr Nephrol*. 2009;24:1027–1031. doi: 10.1007/s00467-008-1089-2. – [DOI](#) – [PubMed](#)
 54. Basu B, Bhattacharyya S, Barua S, Naskar A, Roy B. Efficacy of body weight vs body surface area-based prednisolone regimen in nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2020;24:622–629. doi: 10.1007/s10157-020-01875-y. – [DOI](#) – [PubMed](#)
 55. Raman V, Krishnamurthy S, Harichandrakumar KT. Body weight-based prednisolone versus body surface area-based prednisolone regimen for induction of remission in children with nephrotic syndrome: a randomized, open-label, equivalence clinical trial. *Pediatr Nephrol*. 2016;31:595–604. doi: 10.1007/s00467-015-3285-1. – [DOI](#) – [PubMed](#)
 56. Emma F, Montini G, Gargiulo A. Equations to estimate prednisone dose using body weight. *Pediatr Nephrol*. 2019;34:685–688. doi: 10.1007/s00467-018-4127-8. – [DOI](#) – [PubMed](#)
 57. Zhang B, Liu T, Wang W, Zhang X, Fan S, Liu Z, Liu Z, Wu X. A prospective randomly controlled clinical trial on azithromycin therapy for induction treatment of children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr*. 2014;173:509–515. doi: 10.1007/s00431-013-2192-3. – [DOI](#) – [PubMed](#)
 58. Hoyer PF, Brodeh J. Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A: a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1151–1157. doi: 10.1681/ASN.2005090922. – [DOI](#) – [PubMed](#)
 59. Ehren R, Benz MR, Doetsch J, Fichtner A, Gellermann J, Haffner D, Höcker B, Hoyer PF, Kästner B, Kemper MJ, Konrad M, Luntz S, Querfeld U, Sander A, Toenshoff B, Weber LT. Initial treatment of steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children with mycophenolate mofetil versus prednisone: protocol for a randomised, controlled, multicentre trial (INTENT study) *BMJ Open*. 2018;8:e024882. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024882. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)

60. Veltkamp F, Khan DH, Reefman C, Veissi S, van Oers HA, Levtchenko E, Mathôt RAA, Florquin S, van Wijk JAE, Schreuder MF, Haverman L, Bouts AHM. Prevention of relapses with levamisole as adjuvant therapy in children with a first episode of idiopathic nephrotic syndrome: study protocol for a double blind, randomised placebo-controlled trial (the LEARNS study) *BMJ Open*. 2019;9:e027011. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027011. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
61. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:61–98. doi: 10.2165/00003088-200544010-00003. – [DOI](#) – [PubMed](#)
62. Schijvens AM, Ter Heine R, de Wildt SN, Schreuder MF. Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019;34:389–403. doi: 10.1007/s00467-018-3929-z. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
63. Jenkins JS, Sampson PA. Conversion of cortisone to cortisol and prednisone to prednisolone. *Br Med J*. 1967;2:205–207. doi: 10.1136/bmj.2.5546.205. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
64. Rostin M, Barthe P, Houin G, Alvinerie M, Bouissou F. Pharmacokinetics of prednisolone in children with the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1990;4:470–473. doi: 10.1007/BF00869822. – [DOI](#) – [PubMed](#)
65. Gatti G, Perucca E, Frigo GM, Notarangelo LD, Barberis L, Martini A. Pharmacokinetics of prednisone and its metabolite prednisolone in children with nephrotic syndrome during the active phase and in remission. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;17:423–431. doi: 10.1111/j.1365-2125.1984.tb02367.x. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
66. Rocci ML, Jr, Assael BM, Appiani AC, Edefonti A, Jusko WJ. Effect on nephrotic syndrome on absorption and disposition of prednisolone in children. *Int J Pediatr Nephrol*. 1982;3:159–166. – [PubMed](#)
67. Mitchell JC, Counselman FL. A taste comparison of three different liquid steroid preparations: prednisone, prednisolone, and dexamethasone. *Acad Emerg Med*. 2003;10:400–403. doi: 10.1197/aemj.10.4.400. – [DOI](#) – [PubMed](#)
68. Regan TD, Lewis D, Norton SA. Taste comparison of corticosteroid suspensions. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:835–837. – [PubMed](#)
69. Singhal R, Pandit S, Dhawan N. Deflazacort versus Prednisolone: randomized controlled trial in treatment of children with idiopathic nephrotic syndrome. *Iran J Pediatr*. 2015;25:e510. doi: 10.5812/ijp.510. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)

70. Agarwal IGJ, Moses PD, Mathew L, Prashanth P. Open randomized clinical study to evaluate efficacy and safety of deflazacort versus prednisolone in idiopathic nephrotic syndrome (abstract no: 558) *Pediatr Nephrol*. 2010;25:1906.
71. Broyer M, Terzi F, Lehnert A, Gagnadoux MF, Guest G, Niaudet P. A controlled study of deflazacort in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1997;11:418–422. doi: 10.1007/s004670050308. – [DOI](#) – [PubMed](#)
72. Lee EC, Kim GA, Koo JW. Toxic epidermal necrolysis associated with deflazacort therapy with nephrotic syndrome. *Kidney Res Clin Pract*. 2014;33:222–225. doi: 10.1016/j.krcp.2014.08.002. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
73. Saxena I, Kapoor S, Gupta RC. Detection of proteinuria in pregnancy: comparison of qualitative tests for proteins and dipsticks with urinary protein creatinine index. *J Clin Diagn Res*. 2013;7:1846–1848. – [PMC](#) – [PubMed](#)
74. Robert CF, Mauris A, Bouvier P, Rougemont A. Proteinuria screening using sulfosalicylic acid: advantages of the method for the monitoring of prenatal consultations in West Africa. *Soz Praventivmed*. 1995;40:44–49. doi: 10.1007/BF01615661. – [DOI](#) – [PubMed](#)
75. Dissanayake VH, Morgan L, Broughton Pipkin F, Vathanan V, Premaratne S, Jayasekara RW, Seneviratne HR. The urine protein heat coagulation test—a useful screening test for proteinuria in pregnancy in developing countries: a method validation study. *BJOG*. 2004;111:491–494. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00128.x. – [DOI](#) – [PubMed](#)
76. Penagos JAVTJ, Jaramillo JDL, Marulenda NLG, Gallego JG. Use of sulfosalicylic acid in the detection of proteinuria and its application to hypertensive problems in pregnancy. *IATREIA*. 2011;24:259–266.
77. Kengne-Wafo S, Massella L, Diomedi-Camassei F, Gianviti A, Vivarelli M, Greco M, Stringini GR, Emma F. Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1409–1416. doi: 10.2215/CJN.01520209. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
78. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrology (APN) Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. A report of “Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie”. *Lancet*. 1979;1:401–403. – [PubMed](#)
79. Kainth D, Hari P, Sinha A, Pandey S, Bagga A. Short-duration Prednisolone in children with nephrotic syndrome relapse: a noninferiority randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16:225–232. doi: 10.2215/CJN.06140420. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
80. Gargiulo A, Massella L, Ruggiero B, Ravà L, Ciofi Degli Atti M, Materassi M, Lugani F, Benetti E, Morello W, Molino D, Mattozzi F, Pennesi M, Maringhini S, Pasini A, Gianoglio B, Pecoraro C, Montini G, Murer L, Ghiggeri GM, Romagnani P, Vivarelli M, Emma F. Results of the PROPINE randomized controlled study suggest tapering of prednisone treatment for

- relapses of steroid sensitive nephrotic syndrome is not necessary in children. *Kidney Int.* 2021;99:475–483. doi: 10.1016/j.kint.2020.09.024. – [DOI](#) – [PubMed](#)
81. Schijvens AM, Dorresteijn EM, Roeleveld N, Ter Heine R, van Wijk JAE, Bouts AHM, Keijzer-Veen MG, van de Kar N, van den Heuvel L, Schreuder MF. REducing STERoids in Relapsing Nephrotic syndrome: the RESTERN study—protocol of a national, double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority intervention study. *BMJ Open.* 2017;7:e018148. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018148. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
 82. Christian MT, Webb NJA, Mehta S, Woolley RL, Afentou N, Frew E, Brettell EA, Khan AR, Milford DV, Bockenbauer D, Saleem MA, Hall AS, Koziell A, Maxwell H, Hegde S, Prajapati H, Gilbert RD, Jones C, McKeever K, Cook W, Ives N. Evaluation of daily low-dose prednisolone during upper respiratory tract infection to prevent relapse in children with relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome: the PREDNOS 2 randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2021;3:236–243. – [PMC](#) – [PubMed](#)
 83. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2008;93:226–228. doi: 10.1136/adc.2007.116079. – [DOI](#) – [PubMed](#)
 84. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, Math A, Hari P, Bagga A. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:63–69. doi: 10.2215/CJN.01850310. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
 85. Mattoo TK, Mahmoud MA. Increased maintenance corticosteroids during upper respiratory infection decrease the risk of relapse in nephrotic syndrome. *Nephron.* 2000;85:343–345. doi: 10.1159/000045684. – [DOI](#) – [PubMed](#)
 86. Abeyagunawardena AS, Thalgahagoda RS, Dissanayake PV, Abeyagunawardena S, Illangasekera YA, Karunadasa UI, Trompeter RS. Short courses of daily prednisolone during upper respiratory tract infections reduce relapse frequency in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:1377–1382. doi: 10.1007/s00467-017-3640-5. – [DOI](#) – [PubMed](#)
 87. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA.* 1995;273:408–412. doi: 10.1001/jama.1995.03520290060030. – [DOI](#) – [PubMed](#)
 88. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen TP. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet.* 1998;352:609–613. doi: 10.1016/S0140-6736(98)01085-X. – [DOI](#) – [PubMed](#)

89. Moorani KN, Khan KM, Ramzan A. Infections in children with nephrotic syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2003;13:337–339. – [PubMed](#)
90. Christian MT, Webb NJA, Woolley RL, Afentou N, Mehta S, Frew E, Brettell EA, Khan AR, Milford DV, Bockenbauer D, Saleem MA, Hall AS, Koziell A, Maxwell H, Hegde S, Finlay ER, Gilbert RD, Jones C, McKeever K, Cook W, Ives N. Daily low-dose prednisolone to prevent relapse of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children with an upper respiratory tract infection: PREDNOS2 RCT. *Health Technol Assess*. 2022;26:1–94. doi: 10.3310/WTF5658. – [DOI](#) – [PubMed](#)
91. Elzouki AY, Jaiswal OP. Long-term, small dose prednisone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome of childhood. Effect on remission, statural growth, obesity, and infection rate. *Clin Pediatr*. 1988;27:387–392. doi: 10.1177/000992288802700807. – [DOI](#) – [PubMed](#)
92. Srivastava RN, Vasudev AS, Bagga A, Sunderam KR. Long-term, low-dose prednisolone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1992;6:247–250. doi: 10.1007/BF00878359. – [DOI](#) – [PubMed](#)
93. Yadav M, Sinha A, Khandelwal P, Hari P, Bagga A. Efficacy of low-dose daily versus alternate-day prednisolone in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2019;34:829–835. doi: 10.1007/s00467-018-4071-7. – [DOI](#) – [PubMed](#)
94. Iijima K, Sako M, Oba MS, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: a multicenter randomized phase II trial. *Pediatr Nephrol*. 2014;9:271–278. – [PMC](#) – [PubMed](#)
95. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int*. 2008;73:1167–1173. doi: 10.1038/ki.2008.24. – [DOI](#) – [PubMed](#)
96. Niaudet P. Comparison of cyclosporin and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. The French Society of Paediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol*. 1992;6:1–3. doi: 10.1007/BF00856817. – [DOI](#) – [PubMed](#)
97. Wang W, Xia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Shen H, Fu H, Du L, Liu A. Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:2073–2079. doi: 10.1007/s00467-012-2228-3. – [DOI](#) – [PubMed](#)

98. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, Clark AGB. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1848–1854. doi: 10.1093/ndt/gfi274. – [DOI](#) – [PubMed](#)
99. Tojo S. Clinical evaluation of ciclosporin in the treatment of nephrotic syndrome; a multi-center double blind study. *Kidney Dial*. 1994;37:565–608.
100. Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M. Treatment with microemulsified cyclosporine in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3956–3962. doi: 10.1093/ndt/gfq318. – [DOI](#) – [PubMed](#)
101. Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol*. 1991;35(Suppl 1):S31–S36. – [PubMed](#)
102. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, Sheashaa H, Sabry A, Hassan R, Taha N, Hassan N, Sayed-Ahmad N, Sobh M. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:2433–2438. doi: 10.1093/ndt/gfi059. – [DOI](#) – [PubMed](#)
103. Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, Nakamura H, Ninomiya M, Ito H. Ciclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1990;4:474–477. doi: 10.1007/BF00869823. – [DOI](#) – [PubMed](#)
104. Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, Ito H, Nakamura H. Long-term ciclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1993;7:249–252. doi: 10.1007/BF00853209. – [DOI](#) – [PubMed](#)
105. Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1999;13:33–38. doi: 10.1007/s004670050558. – [DOI](#) – [PubMed](#)
106. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata N, Ando T, Honda M. Two-year follow-up of a prospective clinical trial of Cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1576–1583. doi: 10.2215/CJN.00110112. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
107. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:2013–2020. doi: 10.1007/s00467-008-0899-6. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
108. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tonshoff B, Hoyer P, Querfeld U. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1689–1697. doi: 10.1681/ASN.2012121200. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)

109. Uddin GMRM, Rahman MH, Roy RR, Begum A, Huque SS. Comparative efficacy of mycophenolate mofetil and cyclosporine in children with frequent relapse nephrotic syndrome [abstract] *Pediatr Nephrol*. 2016;31:1852–1853.
110. Wang J, Mao J, Chen J, Fu H, Shen H, Zhu X, Liu A, Shu Q, Du L. Evaluation of mycophenolate mofetil or tacrolimus in children with steroid sensitive but frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2016;21:21–27. doi: 10.1111/nep.12537. – [DOI](#) – [PubMed](#)
111. Fujinaga S, Someya T, Watanabe T, Ito A, Ohtomo Y, Shimizu T, Kaneko K. Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. *Eur J Pediatr*. 2013;172:513–518. doi: 10.1007/s00431-012-1913-3. – [DOI](#) – [PubMed](#)
112. Morgan C, Sis B, Pinsk M, Yiu V. Renal interstitial fibrosis in children treated with FK506 for nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2860–2865. doi: 10.1093/ndt/gfq813. – [DOI](#) – [PubMed](#)
113. Sinha A, Bagga A, Gulati A, Hari P. Short-term efficacy of rituximab versus tacrolimus in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:235–241. doi: 10.1007/s00467-011-1997-4. – [DOI](#) – [PubMed](#)
114. Dötsch J, Dittrich K, Plank C, Rascher W. Is tacrolimus for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome better than ciclosporin A? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1761–1763. doi: 10.1093/ndt/gfl222. – [DOI](#) – [PubMed](#)
115. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2002;61:1801–1805. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00303.x. – [DOI](#) – [PubMed](#)
116. Fujinaga S, Kaneko K, Muto T, Ohtomo Y, Murakami H, Yamashiro Y. Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*. 2006;91:666–670. doi: 10.1136/adc.2005.080960. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
117. Suzuki K, Oki E, Tsuruga K, Aizawa-Yashiro T, Ito E, Tanaka H. Benefits of once-daily administration of cyclosporine a for children with steroid-dependent, relapsing nephrotic syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2010;220:183–186. doi: 10.1620/tjem.220.183. – [DOI](#) – [PubMed](#)
118. Ishikura K, Ikeda M, Hamasaki Y, Hataya H, Nishimura G, Hiramoto R, Honda M. Nephrotic state as a risk factor for developing posterior reversible encephalopathy syndrome in paediatric patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2531–2536. doi: 10.1093/ndt/gfn013. – [DOI](#) – [PubMed](#)

119. Dittrich K, Knerr I, Rascher W, Dötsch J. Transient insulin-dependent diabetes mellitus in children with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome during tacrolimus treatment. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:958–961. doi: 10.1007/s00467-006-0102-x. – [DOI](#) – [PubMed](#)
120. David-Neto E, Araujo LP, Feres Alves C, Sumita N, Romano P, Yagyu EM, Nahas WC, Ianhez LE. A strategy to calculate cyclosporin A area under the time-concentration curve in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2002;6:313–318. doi: 10.1034/j.1399-3046.2002.02019.x. – [DOI](#) – [PubMed](#)
121. Filler G. How should microemulsified Cyclosporine A (Neoral®) therapy in patients with nephrotic syndrome be monitored? *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1032–1034. doi: 10.1093/ndt/gfh803. – [DOI](#) – [PubMed](#)
122. Prasad N, Gulati S, Sharma RK, Singh U, Ahmed M. Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:494–498. doi: 10.1007/s00467-003-1404-x. – [DOI](#) – [PubMed](#)
123. Abeyagunawardena ATRS (2006) Intravenous pulsed vs oral Cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome (abstract no: COD.PP 54). *Pediatr Nephrol* 21:1535
124. Azib S, Macher MA, Kwon T, Dechartres A, Alberti C, Loirat C, Deschênes G, Baudouin V. Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:927–932. doi: 10.1007/s00467-011-1830-0. – [DOI](#) – [PubMed](#)
125. Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer PF. Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:661–664. doi: 10.1007/s00467-003-1170-9. – [DOI](#) – [PubMed](#)
126. Zagury A, de Oliveira AL, de Moraes CA, de Araujo Montalvão JA, Novaes RH, de Sá VM, de Carvalho M, Dde B, Matuck T. Long-term follow-up after cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:915–920. doi: 10.1007/s00467-011-1825-x. – [DOI](#) – [PubMed](#)
127. Cammas B, Harambat J, Bertholet-Thomas A, Bouissou F, Morin D, Guignon V, Bendeddouche S, Afroukh-Hacini N, Cochat P, Llanas B, Decramer S, Ranchin B. Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;26:178–184. doi: 10.1093/ndt/gfq405. – [DOI](#) – [PubMed](#)
128. Bajeer IA, Khatri S, Tresa V, Hashmi S, Mubarak M, Lanewala AA. Histopathological spectrum and short-term outcome of treatment with Cyclophosphamide in relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28:436–439. doi: 10.29271/jcpsp.2018.06.436. – [DOI](#) – [PubMed](#)
129. Kyrieleis HAC, Levtchenko EN, Wetzels JFM. Long-term outcome after Cyclophosphamide treatment in children with steroid-dependent and frequently relapsing minimal change

- nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:592–597. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.02.270. – [DOI – PubMed](#)
130. Kari JA, Alhasan KA, Albanna AS, Safdar OY, Shalaby MA, Böckenhauer D, El-Desoky SM. Rituximab versus cyclophosphamide as first steroid-sparing agent in childhood frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35:1445–1453. doi: 10.1007/s00467-020-04570-y. – [DOI – PubMed](#)
131. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, Lama G, Zacchello G, Confalonieri R, Altieri P, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8:1326–1332. – [PubMed](#)
132. Sandhu J, Bhat D, Dhooria GS. Oral cyclophosphamide therapy in 100 children with steroid-sensitive nephrotic syndrome: experience from a developing country. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:2759–2767. doi: 10.1007/s00467-021-05052-5. – [DOI – PubMed](#)
133. Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med.* 1993;119:366–369. doi: 10.7326/0003-4819-119-5-199309010-00003. – [DOI – PubMed](#)
134. Pooni PA, Bhargava S, Kakkar S, Gill KS, Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *Pediatr Nephrol.* 1988;259:2123–2125. – [PubMed](#)
135. Clowse MB, McCune WJ (2021) General toxicity of cyclophosphamide in rheumatic disease. <https://www.uptodate.com>. Accessed 13 August 2020
136. Watson AR, Taylor J, Rance CP, Bain J. Gonadal function in women treated with cyclophosphamide for childhood nephrotic syndrome: a long-term follow-up study. *Fertil Steril.* 1986;46:331–333. doi: 10.1016/S0015-0282(16)49537-3. – [DOI – PubMed](#)
137. Wang CL, Wang F, Bosco JJ. Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1995;4:11–14. doi: 10.1177/096120339500400103. – [DOI – PubMed](#)
138. Lentz RD, Bergstein J, Steffes MW, Brown DR, Prem K, Michael AF, Vernier RL. Postpubertal evaluation of gonadal function following cyclophosphamide therapy before and during puberty. *J Pediatr.* 1977;91:385–394. doi: 10.1016/S0022-3476(77)81305-X. – [DOI – PubMed](#)
139. Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, Merkus MP, Zurowska A, Maternik M, Massella L, Emma F, Niaudet P, Cornelissen EAM, Schurmans T, Raes A, van de Walle J, van Dyck M, Gulati A, Bagga A, Davin JC. A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic

- nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2018;93:510–518. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.011. – [DOI](#) – [PubMed](#)
140. Donia AF, Ammar HM, El-Agroudy Ael B, Moustafa Fel H, Sobh MA. Long-term results of two unconventional agents in steroid-dependent nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1420–1425. doi: 10.1007/s00467-005-1943-4. – [DOI](#) – [PubMed](#)
141. Sural S, Pahari D, Mitra K, Bhattacharya S, Mondal S, Taraphder A. Efficacy of levamisole compared to cyclophosphamide and steroid in frequently relapsing (FR) minimal change nephrotic syndrome (MCNS) *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:126A.
142. Sinha A, Puraswani M, Kalaivani M, Goyal P, Hari P, Bagga A. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2019;95:210–218. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.039. – [DOI](#) – [PubMed](#)
143. Ekambaram S, Mahalingam V, Nageswaran P, Udani A, Geminiganesan S, Priyadarshini S. Efficacy of levamisole in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Ind Pediatr.* 2014;51:371–373. doi: 10.1007/s13312-014-0419-7. – [DOI](#) – [PubMed](#)
144. Moorani KN, Zubair AM, Veerwani NR, Hotchandani HJ. Efficacy of Levamisole in children with frequent relapsing and steroid dependent nephrotic syndrome at tertiary care Center–Karachi. *Pak J Med Sci.* 2020;36:1193–1198. doi: 10.12669/pjms.36.6.2337. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
145. Chen SY, Wu CY, Tsai IJ, Tsau YK. Treatment course of steroid-dependent nephrotic syndrome: emphasized on treatment effect. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:336–339. doi: 10.1111/j.1440-1797.2009.01190.x. – [DOI](#) – [PubMed](#)
146. Sümegi V, Haszon I, Iványi B, Bereczki C, Papp F, Túri S. Long-term effects of levamisole treatment in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:1354–1360. doi: 10.1007/s00467-004-1608-8. – [DOI](#) – [PubMed](#)
147. Fu LS, Shien CY, Chi CS. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome children with frequent relapses and/or steroid dependency: comparison of daily and every-other-day usage. *Nephron Clin Pract.* 2004;97:c137–c141. doi: 10.1159/000079172. – [DOI](#) – [PubMed](#)
148. Abeyagunawardena AS, Karunadasa U, Jayaweera H, Thalgahagoda S, Tennakoon S, Abeyagunawardena S. Efficacy of higher-dose levamisole in maintaining remission in steroid-dependant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:1363–1367. doi: 10.1007/s00467-017-3616-5. – [DOI](#) – [PubMed](#)
149. Kiruba Samuel EM, Krishnamurthy S, Bhanudeep S, Muske S. Levamisole in Frequently-relapsing and Steroid-dependent Nephrotic Syndrome. *Ind Pediatr.* 2017;54:831–834. doi: 10.1007/s13312-017-1144-9. – [DOI](#) – [PubMed](#)

150. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, Kaneko K. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:71–76. doi: 10.1007/s00467-006-0294-0. – [DOI](#) – [PubMed](#)
151. Fujinaga S, Ohtomo Y, Hirano D, Nishizaki N, Someya T, Ohtsuka Y, Kaneko K, Shimizu T. Mycophenolate mofetil therapy for childhood-onset steroid dependent nephrotic syndrome after long-term cyclosporine: extended experience in a single center. *Clin Nephrol.* 2009;72:268–273. – [PubMed](#)
152. Benz MR, Ehren R, Kleinert D, Müller C, Gellermann J, Fehrenbach H, Schmidt H, Weber LT. Generation and validation of a limited sampling strategy to monitor Mycophenolic acid exposure in children with nephrotic syndrome. *Drug Monit.* 2019;41:696–702. doi: 10.1097/FTD.0000000000000671. – [DOI](#) – [PubMed](#)
153. Pawinski T, Kunicki PK, Sobieszczanska-Malek M, Gralak B, Szlaska I. A limited sampling strategy for estimating mycophenolic acid area under the curve in adult heart transplant patients treated with concomitant cyclosporine. *J Clin Pharm Ther.* 2009;34:89–101. doi: 10.1111/j.1365-2710.2008.00973.x. – [DOI](#) – [PubMed](#)
154. van Gelder T, Berden JHM, Berger SP. To TDM or not to TDM in lupus nephritis patients treated with MMF? *Nephrol Dial Transplant.* 2014;30:560–564. doi: 10.1093/ndt/gfu184. – [DOI](#) – [PubMed](#)
155. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, Wagner N, Schütz E, Mehls O, Zimmerhackl LB, Oellerich M, Tönshoff B. Comparison of the Emit immunoassay with HPLC for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal-transplant recipients on mycophenolate mofetil therapy. *Clinical Chem.* 2002;48:517–525. doi: 10.1093/clinchem/48.3.517. – [DOI](#) – [PubMed](#)
156. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:2059–2065. doi: 10.1007/s00467-007-0617-9. – [DOI](#) – [PubMed](#)
157. Banerjee S, Pahari A, Sengupta J, Patnaik SK. Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:93–97. doi: 10.1007/s00467-012-2278-6. – [DOI](#) – [PubMed](#)
158. Karunamoorthy S, Thanigachalam D, Jeyachandran D, Ramanathan S, Natarajan G, Thoppalan B. The safety and efficacy of mycophenolate mofetil in children and adolescents with steroid-dependent nephrotic syndrome: a single-centre study. *Clin Kidney.* 2020;J13:179–183. doi: 10.1093/ckj/sfz061. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)

159. Nandi M, Mandal SK, Samanta M, Majhi A, Das MK. Efficacy of Mycophenolate Mofetil as a remission maintaining agent in idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Ind J Nephrol.* 2019;29:34–41. – [PMC](#) – [PubMed](#)
160. Kapoor K, Saha A, Kaur M, Dubey NK, Upadhyay AD. Mycophenolate sodium for children with frequently relapsing or steroid dependent nephrotic syndrome. *Ind Pediatr.* 2017;54:885–886. doi: 10.1007/s13312-017-1156-5. – [DOI](#) – [PubMed](#)
161. Mouyis M, Flint JD, Giles IP. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: a systematic review and analysis of published evidence. *Semin Arthritis Rheuma.* 2019;48:911–920. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.011. – [DOI](#) – [PubMed](#)
162. Kuypers DRJ, Van Mieghem T, Meijers B, Claes K. Updated manufacturer and european medicines agency recommendations on the use of mycophenolate acid. *Transplant.* 2016;100:e50–e51. doi: 10.1097/TP.0000000000001342. – [DOI](#) – [PubMed](#)
163. Kallash M, Smoyer WE, Mahan JD. Rituximab use in the management of childhood nephrotic syndrome. *Front Pediatr.* 2019;7:178. doi: 10.3389/fped.2019.00178. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
164. Chan EY, Tullus K. Rituximab in children with steroid sensitive nephrotic syndrome: in quest of the optimal regimen. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:1397–1405. doi: 10.1007/s00467-020-04609-0. – [DOI](#) – [PubMed](#)
165. Bhatia D, Sinha A, Hari P, Sopory S, Saini S, Puraswani M, Saini H, Mitra DK, Bagga A. Rituximab modulates T- and B-lymphocyte subsets and urinary CD80 excretion in patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Res.* 2018;84:520–526. doi: 10.1038/s41390-018-0088-7. – [DOI](#) – [PubMed](#)
166. Iijima K, Sako M, Oba M, Tanaka S, Hamada R, Sakai T, Ohwada Y. Mycophenolate Mofetil after rituximab for childhood-onset complicated frequently-relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33:401–419. doi: 10.1681/ASN.2021050643. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
167. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Takahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384:1273–1281. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60541-9. – [DOI](#) – [PubMed](#)
168. Boumediene A, Vachin P, Sendeyo K, Oniszczyk J, Zhang SY, Henique C, Pawlak A, Audard V, Ollero M, Guignon V, Sahali D. NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs Rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J Autoimm.* 2018;88:91–102. doi: 10.1016/j.jaut.2017.10.006. – [DOI](#) – [PubMed](#)
169. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, Benetti E, Scozzola F, Pasini A, Dallera N, Sica F, Belingeri M, Scolari F, Ghiggeri GM. Short-term effects of Rituximab

- in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1308–1315. doi: 10.2215/CJN.09421010. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
170. Ahn YH, Kim SH, Han KH, Choi HJ, Cho H, Lee JW, Shin JI, Cho MH, Lee JH, Park YS, Ha IS, Cheong HI, Kim SY, Lee SJ, Kang HG. Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome: a multicenter open-label trial in Korea. *Medicine*. 2018;97:e13157. doi: 10.1097/MD.00000000000013157. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
171. Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS, Schaefer F. Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in pediatric corticosteroid-dependent nephrotic syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2018;172:757–764. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1323. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
172. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, Pasini A, Montini G, Edefonti A, Belingheri M, De Giovanni D, Barbano G, Degl' Innocenti L, Scolari F, Murer L, Reiser J, Fornoni A, Ghiggeri GM (2015) Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 26:2259–2266 – [PMC](#) – [PubMed](#)
173. Ravani P, Lugani F, Pisani I, Bodria M, Piaggio G, Bartolomeo D, Prunotto M, Ghiggeri GM. Rituximab for very low dose steroid-dependent nephrotic syndrome in children: a randomized controlled study. *Pediatr Nephrol*. 2020;35:1437–1444. doi: 10.1007/s00467-020-04540-4. – [DOI](#) – [PubMed](#)
174. Ravani P, Lugani F, Drovandi S, Caridi G, Angeletti A, Ghiggeri GM. Rituximab vs low-dose Mycophenolate Mofetil in recurrence of steroid-dependent nephrotic syndrome in children and young adults: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2021;175:631–632. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.6150. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
175. Fujinaga S, Hirano D, Mizutani A, Sakuraya K, Yamada A, Sakurai S, Shimizu T. Predictors of relapse and long-term outcome in children with steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab treatment. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21:671–676. doi: 10.1007/s10157-016-1328-y. – [DOI](#) – [PubMed](#)
176. Hogan J, Dossier C, Kwon T, Macher MA, Maisin A, Couderc A, Niel O, Baudouin V, Deschênes G. Effect of different rituximab regimens on B cell depletion and time to relapse in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019;34:253–259. doi: 10.1007/s00467-018-4052-x. – [DOI](#) – [PubMed](#)
177. Lim ZRS, Teh KL, Das L, Arkachaisri T (2021) Neutropenia following Rituximab in paediatric non-malignant diseases: case series and review of the literature. *Singapore Med J*. 10.11622/smedj.2021188 – [PubMed](#)

178. Monaco WE, Jones JD, Rigby WF. Rituximab associated late-onset neutropenia—a rheumatology case series and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2016;35:2457–2462. doi: 10.1007/s10067-016-3313-y. – [DOI](#) – [PubMed](#)
179. Besada E, Koldingsnes W, Nossent J. Characteristics of late onset neutropenia in rheumatologic patients treated with rituximab: a case review analysis from a single center. *QJM*. 2012;105:545–550. doi: 10.1093/qjmed/hcs015. – [DOI](#) – [PubMed](#)
180. Chan EY, Webb H, Yu E, Ghiggeri GM, Kemper MJ, Ma AL, Yamamura T, Sinha A, Bagga A, Hogan J, Dossier C, Vivarelli M, Liu ID, Kamei K, Ishikura K, Saini P, Tullus K. Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. *Kidney Int*. 2020;97:393–401. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.033. – [DOI](#) – [PubMed](#)
181. Colucci M, Carsetti R, Serafinelli J, Rocca S, Massella L, Gargiulo A, Lo Russo A, Capponi C, Cotugno N, Porzio O, Onetti Muda A, Palma P, Emma F, Vivarelli M. Prolonged impairment of immunological memory after anti-CD20 treatment in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:1653. doi: 10.3389/fimmu.2019.01653. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
182. Chan EY-H, Yu ELM, Angeletti A, Arslan Z, Basu B, Boyer O, Chan C-Y, Colucci M, Dorval G, Dossier C, Drovandi S, Ghiggeri GM, Gipson DS, Hamada R, Hogan J, Ishikura K, Kamei K, Kemper MJ, Ma AL-T, Parekh RS, Radhakrishnan S, Saini P, Shen Q, Sinha R, Subun C, Teo S, Vivarelli M, Webb H, Xu H, Yap HK, Tullus K. Long-term efficacy and safety of repeated rituximab to maintain remission in idiopathic childhood nephrotic syndrome: an international study. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33:1193–1207. doi: 10.1681/ASN.2021111472. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
183. Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, Udagawa T, Iijima K. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:1823–1828. doi: 10.1007/s00467-011-1886-x. – [DOI](#) – [PubMed](#)
184. Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M, Serafinelli J, Emma F, Ghiggeri G. Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. *Pediatr Nephrol*. 2017;32:181–184. doi: 10.1007/s00467-016-3498-y. – [DOI](#) – [PubMed](#)
185. Ravani P, Colucci M, Bruschi M, Vivarelli M, Cioni M, DiDonato A, Cravedi P, Lugani F, Antonini F, Prunotto M, Emma F, Angeletti A, Ghiggeri GM. Human or chimeric monoclonal anti-CD20 antibodies for children with nephrotic syndrome: a superiority randomized trial. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:2652–2663. doi: 10.1681/ASN.2021040561. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)

186. Abramowicz M, Barnett HL, Edelmann CM, Jr, Greifer I, Kobayashi O, Arneil GC, Barron BA, Gordillo PG, Hallman N, Tiddens HA. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report for the international study of kidney disease in children. *Lancet*. 1970;1:959–961. doi: 10.1016/S0140-6736(70)91093-7. – [DOI](#) – [PubMed](#)
187. Wang C-s, Travers C, McCracken C, Leong T, Gbadegesin R, Quiroga A, Benfield MR, Hidalgo G, Srivastava T, Lo M, Yadin O, Mathias R, Araya CE, Khalid M, Orjuela A, Zaritsky J, Al-Akash S, Kamel M, Greenbaum LA. Adrenocorticotrophic hormone for childhood nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1859–1865. doi: 10.2215/CJN.06890618. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
188. Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, Ito H, Yoshikawa N, Nakamura H, Tanizawa T, Wada H, Maki S. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2000;58:317–324. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00168.x. – [DOI](#) – [PubMed](#)
189. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, van Isselt JW, Derkx FH, Joles JA, Koomans HA. Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet*. 1995;346:148–152. doi: 10.1016/S0140-6736(95)91210-X. – [DOI](#) – [PubMed](#)
190. Bockenhauer D. Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:1153–1156. doi: 10.1007/s00467-013-2435-6. – [DOI](#) – [PubMed](#)
191. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW. The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:1159–1167. doi: 10.1007/s00467-013-2567-8. – [DOI](#) – [PubMed](#)
192. Schrier RW, Fassett RG. A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1998;53:1111–1117. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00864.x. – [DOI](#) – [PubMed](#)
193. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK. Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone—a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:907–913. doi: 10.2215/CJN.04390808. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
194. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Jain A, Mattoo TK. Serum osmolal gap in patients with idiopathic nephrotic syndrome and severe edema. *Pediatrics*. 2007;119:e1404–e1407. doi: 10.1542/peds.2006-2554. – [DOI](#) – [PubMed](#)
195. Kontchou LM, Liccioli G, Pela I. Blood pressure in children with minimal change nephrotic syndrome during oedema and after steroid therapy: the influence of familial essential hypertension. *Kidney Blood Press Res*. 2009;32:258–262. doi: 10.1159/000238823. – [DOI](#) – [PubMed](#)

196. Keshri S, Sharma S, Agrawal N, Bansal S, Guilliani BP, Aggrawal KC. Hypertension and its severity in children with steroid sensitive nephrotic syndrome during remission. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22:1157–1162. doi: 10.1007/s10157-018-1565-3. – [DOI](#) – [PubMed](#)
197. Shatat IF, Becton LJ, Woroniecki RP. Hypertension in childhood nephrotic syndrome. *Front Pediatr.* 2019;7:287. doi: 10.3389/fped.2019.00287. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
198. Küster S, Mehls O, Seidel C, Ritz E. Blood pressure in minimal change and other types of nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.* 1990;10(Suppl 1):76–80. – [PubMed](#)
199. (1981) 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. *J Pediatr* 98:561–564 – [PubMed](#)
200. Gabban NIA, Abdullah AE, Abd HN. Nephrotic syndrome and hypertension. *Iraqi J Comm Med.* 2010;4:271–276.
201. Flynn JT, Kaelber DC, Baker–Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker VV, Urbina EM. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017;140:e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904. – [DOI](#) – [PubMed](#)
202. 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 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016;34:1887–1920. doi: 10.1097/HJH.0000000000001039. – [DOI](#) – [PubMed](#)
203. Suri D, Ahluwalia J, Saxena AK, Sodhi KS, Singh P, Mittal BR, Das R, Rawat A, Singh S. Thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: a clinical profile. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18:803–813. doi: 10.1007/s10157-013-0917-2. – [DOI](#) – [PubMed](#)
204. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, Zhao S, Lehman A, Blanchong C, Mahan JD, Smoyer WE. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. *J Pediatr.* 2009;155(105–110):110.e101. – [PMC](#) – [PubMed](#)
205. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome–associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:513–520. doi: 10.2215/CJN.10131011. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
206. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974–1996) *Pediatr Nephrol.* 2000;15:74–78. doi: 10.1007/s004679900253. – [DOI](#) – [PubMed](#)

207. Zaffanello M, Franchini M. Thromboembolism in childhood nephrotic syndrome: a rare but serious complication. *Hematology*. 2007;12:69–73. doi: 10.1080/10245330600940048. – [DOI](#) – [PubMed](#)
208. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, 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, Smoyer WE, Kerlin BA, Rheault MN. Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019;34:261–267. doi: 10.1007/s00467–018–4072–6. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
209. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:989–997. doi: 10.1007/s00467–013–2525–5. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
210. (1984) 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. *Pediatrics* 73:497–501 – [PubMed](#)
211. Uncu N, Bulbul M, Yildiz N, Noyan A, Kosan C, Kavukcu S, Caliskan S, Gunduz Z, Besbas N, Gur Guven A. Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome: results of a 5–year multicenter study. *Eur J Pediatr*. 2010;169:73–76. doi: 10.1007/s00431–009–0989–x. – [DOI](#) – [PubMed](#)
212. Gorensenk MJ, Lebel MH, Nelson JD. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics*. 1988;81:849–856. doi: 10.1542/peds.81.6.849. – [DOI](#) – [PubMed](#)
213. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE. Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970–1980. *Am J Dis Child*. 1982;136:732–736. doi: 10.1001/archpedi.1982.03970440076023. – [DOI](#) – [PubMed](#)
214. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJ. The non–immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2016;31:1383–1402. doi: 10.1007/s00467–015–3241–0. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
215. Kumar M, Ghunawat J, Saikia D, Manchanda V. Incidence and risk factors for major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome. *J Bras Nephrol*. 2019;41:526–533. doi: 10.1590/2175–8239–jbn–2019–0001. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
216. Feinstein EI, Chesney RW, Zelikovic I. Peritonitis in childhood renal disease. *Am J Nephrol*. 1988;8:147–165. doi: 10.1159/000167575. – [DOI](#) – [PubMed](#)
217. Gulati S, Kher V, Gupta A, Arora P, Rai PK, Sharma RK. Spectrum of infections in Indian children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1995;9:431–434. doi: 10.1007/BF00866719. – [DOI](#) – [PubMed](#)

218. Hingorani SR, Weiss NS, Watkins SL. Predictors of peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:678–682. doi: 10.1007/s00467-002-0890-6. – [DOI](#) – [PubMed](#)
219. Teo S, Walker A, Steer A. Spontaneous bacterial peritonitis as a presenting feature of nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2013;49:1069–1071. doi: 10.1111/jpc.12389. – [DOI](#) – [PubMed](#)
220. Manta M, Singh S. Infection associated relapses in children with nephrotic syndrome: A short-term outcome study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019;30:1245–1253. doi: 10.4103/1319-2442.275468. – [DOI](#) – [PubMed](#)
221. Yetgin S, Gur A, Saatci U. Non-specific immunity in nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand.* 1980;69:21–24. doi: 10.1111/j.1651-2227.1980.tb07023.x. – [DOI](#) – [PubMed](#)
222. Matsell DG, Wyatt RJ. The role of I and B in peritonitis associated with the nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Res.* 1993;34:84–88. doi: 10.1203/00006450-199307000-00019. – [DOI](#) – [PubMed](#)
223. Tain YL, Lin G, Cher TW. Microbiological spectrum of septicemia and peritonitis in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:835–837. doi: 10.1007/s004670050710. – [DOI](#) – [PubMed](#)
224. Tapaneya-Olarn C, Tapaneya-Olarn W. Primary peritonitis in childhood nephrotic syndrome: a changing trend in causative organisms. *J Med Assoc Thailand.* 1991;74:502–506. – [PubMed](#)
225. Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356:2751–2752. doi: 10.1056/NEJMc063706. – [DOI](#) – [PubMed](#)
226. HHS Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children (2013) Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-opportunistic-infec...> [Dosing Table *Pneumocystis jirovecii*, p.32]. Accessed December 2020
227. HHS Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV (2019) Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportun...> Accessed December 2020
228. BMJ Best Practice (2021) Secondary hypogammaglobulinemia. <https://bestpractice.bmj.com/>. Accessed 14 November 2021
229. Angeletti A, Bruschi M, Bianchin S, Bonato I. Vaccines and disease relapses in children with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:937–938. doi: 10.2215/CJN.01890221. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)

230. Ishimori S, Kamei K, Ando T, Yoshikawa T, Kano Y, Nagata H, Saida K, Sato M, Ogura M, Ito S, Ishikura K. Influenza virus vaccination in children with nephrotic syndrome: insignificant risk of relapse. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;24:1069–1076. – [PMC](#) – [PubMed](#)
231. Fernandes P, Jorge S, Lopes JA. Relapse of nephrotic syndrome following the use of 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine. *Clin Exp Nephrol*. 2010;56:185–186. – [PubMed](#)
232. Klifa R, Toubiana J, Michel A, Biebuyck N, Charbit M, Heidet L, Krid S, Krug P, Salomon R, Boyer O. Influenza vaccination among children with idiopathic nephrotic syndrome: an investigation of practices. *BMC Nephrol*. 2019;20:65. doi: 10.1186/s12882-019-1240-2. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
233. Ishimori S, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Sato M, Komaki F, Hamada R, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Ito S, Honda M, Ishikura K. Influenza virus vaccination in pediatric nephrotic syndrome significantly reduces rate of relapse and influenza virus infection as assessed in a nationwide survey. *Sci Rep*. 2021;11:23305. doi: 10.1038/s41598-021-02644-x. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
234. Tanaka S, Saikusa T, Katafuchi Y, Ushijima K, Ohtsu Y, Tsumura N, Ito Y. Serologic response after vaccination against influenza (A/H1N1)pdm09 in children with renal disease receiving oral immunosuppressive drugs. *Vaccine*. 2015;33:5000–5004. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.049. – [DOI](#) – [PubMed](#)
235. Tran CL, Selewski DT, Oh GJ, Troost JP, Massengill SF, Al-Akash SI, Mahesh S, Amin R, Ashoor IF, Chanchlani R, Kallash M, Woroniecki RP, Gipson DS. Pediatric immunization practices in nephrotic syndrome: an assessment of provider and parental knowledge. *Front Pediatr*. 2020;8:619548. doi: 10.3389/fped.2020.619548. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
236. Robinson CL, Bernstein H, Poehling K, Romero JR, Szilagyi P (2020) Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger—United States. *MMWR Morb Mortality Wkly Rep*. 2020;69:130–132. doi: 10.15585/mmwr.mm6905a3. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
237. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Funaki T, Ito R, Arai K, Abe J, Kawai T, Onodera M, Ito S. Prospective study of live attenuated vaccines for patients with nephrotic syndrome receiving immunosuppressive agents. *J Pediatr*. 2018;196:217–222.e211. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.061. – [DOI](#) – [PubMed](#)
238. Furth SL, Arbus GS, Hogg R, Tarver J, Chan C, Fivush BA. Varicella vaccination in children with nephrotic syndrome: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Pediatr*. 2003;142:145–148. doi: 10.1067/mpd.2003.37. – [DOI](#) – [PubMed](#)
239. Sinha R, Agrawal N, Xue Y, Chanchlani R, Pradhan S, Raina R, Marks SD. Use of rituximab in paediatric nephrology. *Arch Dis Child*. 2021;106:1058–1065. doi: 10.1136/archdischild-2020-321211. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)

240. Fribourg M, Cioni M, Ghiggeri G, Cantarelli C, Leventhal JS, Budge K, Bin S, Riella LV, Colucci M, Vivarelli M, Angeletti A, Perin L, Cravedi P. CyTOF-enabled analysis identifies class-switched B cells as the main lymphocyte subset associated with disease relapse in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*. 2021;12:726428. – [PMC](#) – [PubMed](#)
241. Finkel KC. Mortality from varicella in children receiving adrenocorticosteroids and adrenocorticotropin. *Pediatrics*. 1961;28:436–441. doi: 10.1542/peds.28.3.436. – [DOI](#) – [PubMed](#)
242. Falliers CJ, Ellis EF. Corticosteroids and varicella. Six-year experience in an asthmatic population. *Arch Dis Child*. 1965;40:593–599. doi: 10.1136/adc.40.214.593. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
243. Dowell SF, Bresee JS. Severe varicella associated with steroid use. *Pediatrics*. 1993;92:223–228. doi: 10.1542/peds.92.2.223. – [DOI](#) – [PubMed](#)
244. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics (2012) Varicella-zoster infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds) Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, 29th ed. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, pp 774–789
245. United States Food and Drug Administration (2012) FDA approves VariZIG for reducing chickenpox symptoms. US FDA, Silver Spring, MD
246. Levin MJ, Duchon JM, Swamy GK, Gershon AA. 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*. 2019;14:e0217749. doi: 10.1371/journal.pone.0217749. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
247. Goldstein SL, Somers MJ, Lande MB, Brewer ED, Jabs KL. Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. *Pediatr Nephrol*. 2000;14:305–308. doi: 10.1007/s004670050764. – [DOI](#) – [PubMed](#)
248. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C. Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:1162–1165. doi: 10.1097/00006454-199712000-00012. – [DOI](#) – [PubMed](#)
249. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
250. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 – Studies Needed. *N Engl J Med*. 2020;382:1194–1196. doi: 10.1056/NEJMp2002125. – [DOI](#) – [PubMed](#)

251. Emmi G, Bettioli A, Mattioli I, Silvestri E, Di Scala G, Urban ML, Vaglio A, Prisco D. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimm Rev*. 2020;19:102575. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102575. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
252. Angeletti A, Drovandi S, Sanguineri F, Santaniello M, Ferrando G, Forno R, Cipresso G, Caridi G (2020) COVID-19 in Children with Nephrotic Syndrome on Anti-CD20 Chronic Immunosuppression *Clin J Am Soc Nephrol* 15:1494–1495 – [PMC](#) – [PubMed](#)
253. Morello W, Vianello FA, Proverbio E, Peruzzi L, Pasini A, Montini G. COVID-19 and idiopathic nephrotic syndrome in children: systematic review of the literature and recommendations from a highly affected area. *Pediatr Nephrol*. 2022;37:757–764. doi: 10.1007/s00467-021-05330-2. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
254. El-Mashad GM, El-Hawy MA, El-Hefnawy SM, Mohamed SM. Bone mineral density in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr (Rio J)* 2017;93:142–147. doi: 10.1016/j.jped.2016.05.010. – [DOI](#) – [PubMed](#)
255. Gulati S, Godbole M, Singh U, Gulati K, Srivastava A. Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? *Am J Kidney Dis*. 2003;41:1163–1169. doi: 10.1016/S0272-6386(03)00348-2. – [DOI](#) – [PubMed](#)
256. Lettgen B, Jeken C, Reiners C. Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:667–670. doi: 10.1007/BF00869084. – [DOI](#) – [PubMed](#)
257. Ribeiro D, Zawadynski S, Pittet LF, Chevalley T, Girardin E, Parvex P. Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr*. 2015;174:911–917. doi: 10.1007/s00431-014-2479-z. – [DOI](#) – [PubMed](#)
258. Mishra OP, Meena SK, Singh SK, Prasad R, Mishra RN. Bone mineral density in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Ind J Pediatr*. 2009;76:1237–1239. doi: 10.1007/s12098-009-0256-1. – [DOI](#) – [PubMed](#)
259. Esbjörner E, Arvidsson B, Jones IL, Palmér M. Bone mineral content and collagen metabolites in children receiving steroid treatment for nephrotic syndrome. *Acta Paediatr*. 2001;90:1127–1130. doi: 10.1111/j.1651-2227.2001.tb03241.x. – [DOI](#) – [PubMed](#)
260. Moon RJ, Gilbert RD, Page A, Murphy L, Taylor P, Cooper C, Dennison EM, Davies JH. Children with nephrotic syndrome have greater bone area but similar volumetric bone mineral density to healthy controls. *Bone*. 2014;58:108–113. doi: 10.1016/j.bone.2013.10.012. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
261. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351:868–875. doi: 10.1056/NEJMoa040367. – [DOI](#) – [PubMed](#)

262. Polito C, La Manna A, Todisco N, Cimmaruta E, Sessa G, Pirozzi M. Bone mineral content in nephrotic children on long-term, alternate-day prednisone therapy. *Clin Pediatr*. 1995;34:234–236. doi: 10.1177/000992289503400501. – [DOI](#) – [PubMed](#)
263. Feber J, Gaboury I, Ni A, Alos N, Arora S, Bell L, Blydt-Hansen T, Clarson C, Filler G, Hay J, Hebert D, Lentle B, Matzinger M, Midgley J, Moher D, Pinsk M, Rauch F, Rodd C, Shenouda N, Siminoski K, Ward LM. Skeletal findings in children recently initiating glucocorticoids for the treatment of nephrotic syndrome. *Osteoporosis Int*. 2012;23:751–760. doi: 10.1007/s00198-011-1621-2. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
264. Phan V, Blydt-Hansen T, Feber J, Alos N, Arora S, Atkinson S, Bell L, Clarson C, Couch R, Cummings EA, Filler G, Grant RM, Grimmer J, Hebert D, Lentle B, Ma J, Matzinger M, Midgley J, Pinsk M, Rodd C, Shenouda N, Stein R, Stephure D, Taback S, Williams K, Rauch F, Siminoski K, Ward LM. Skeletal findings in the first 12 months following initiation of glucocorticoid therapy for pediatric nephrotic syndrome. *Osteoporosis Int*. 2014;25:627–637. doi: 10.1007/s00198-013-2466-7. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
265. Grymonprez A, Proesmans W, Van Dyck M, Jans I, Goos G, Bouillon R. Vitamin D metabolites in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1995;9:278–281. doi: 10.1007/BF02254183. – [DOI](#) – [PubMed](#)
266. Barragry JM, France MW, Carter ND, Auton JA, Beer M, Boucher BJ, Cohen RD. Vitamin-D metabolism in nephrotic syndrome. *Lancet*. 1977;2:629–632. doi: 10.1016/S0140-6736(77)92498-9. – [DOI](#) – [PubMed](#)
267. Weng FL, Shults J, Herskovitz RM, Zemel BS, Leonard MB. Vitamin D insufficiency in steroid-sensitive nephrotic syndrome in remission. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:56–63. doi: 10.1007/s00467-004-1694-7. – [DOI](#) – [PubMed](#)
268. Banerjee S, Basu S, Sengupta J. Vitamin D in nephrotic syndrome remission: a case-control study. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:1983–1989. doi: 10.1007/s00467-013-2511-y. – [DOI](#) – [PubMed](#)
269. Biyikli NK, Emre S, Sirin A, Bilge I. Biochemical bone markers in nephrotic children. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:869–873. doi: 10.1007/s00467-004-1537-6. – [DOI](#) – [PubMed](#)
270. Banerjee S, Basu S, Akhtar S, Sinha R, Sen A, Sengupta J. Free vitamin D levels in steroid-sensitive nephrotic syndrome and healthy controls. *Pediatr Nephrol*. 2020;35:447–454. doi: 10.1007/s00467-019-04433-1. – [DOI](#) – [PubMed](#)
271. Bak M, Serdaroglu E, Guclu R. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:350–354. doi: 10.1007/s00467-005-2118-z. – [DOI](#) – [PubMed](#)
272. Choudhary S, Agarwal I, Seshadri MS. Calcium and vitamin D for osteoprotection in children with new-onset nephrotic syndrome treated with steroids: a prospective, randomized,

- controlled, interventional study. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:1025–1032. doi: 10.1007/s00467-013-2720-4. – [DOI](#) – [PubMed](#)
273. Gulati S, Sharma RK, Gulati K, Singh U, Srivastava A. Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1598–1603. doi: 10.1093/ndt/gfh809. – [DOI](#) – [PubMed](#)
274. Gargiulo A, Bettini C, Lo Russo A, Emma F, Banerjee S. The effect of vitamin D and calcium supplementation in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017;32:2063–2070. doi: 10.1007/s00467-017-3716-2. – [DOI](#) – [PubMed](#)
275. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Säwendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwale A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högler W. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:394–415. doi: 10.1210/jc.2015-2175. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
276. Malih Z, Wu Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;104:1039–1051. doi: 10.3945/ajcn.116.134981. – [DOI](#) – [PubMed](#)
277. Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakkaloglu S, Fischer DC, Bishop N, Cozzolino M, Bacchetta J, Edefonti A, Stefanidis CJ, Vande Walle J, Haffner D, Klaus G, Schmitt CP. Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2–5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1098–1113. doi: 10.1093/ndt/gfx065. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
278. Basu S, Sen A, Sengupta J, Abu Bakar K, Khalil K, Lim YN, Yap YC, Appadurai M, Sidhu S, Lai CS, Anuar Zaini A, Samingan N, Jalaludin MY. Adrenal insufficiency in children with nephrotic syndrome on corticosteroid treatment. *Pediatr Nephrol*. 2020;8:164. – [PMC](#) – [PubMed](#)
279. Furst DE, Saag KG (2021) Glucocorticoid withdrawal. <https://www.uptodate.com>. Accessed 20 December 2021
280. Rodrigo R, Bravo I, Pino M. Proteinuria and albumin homeostasis in the nephrotic syndrome: effect of dietary protein intake. *Nutr Rev*. 1996;54:337–347. doi: 10.1111/j.1753-4887.1996.tb03800.x. – [DOI](#) – [PubMed](#)

281. Siegel NJ, Goldberg B, Krassner LS, Hayslett JP. Long-term follow-up of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *J Pediatr*. 1972;81:251-258. doi: 10.1016/S0022-3476(72)80291-9. – [DOI](#) – [PubMed](#)
282. Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RH, Cameron JS. Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet*. 1985;1:368-370. doi: 10.1016/S0140-6736(85)91387-X. – [DOI](#) – [PubMed](#)
283. Lewis MA, Baildom EM, Davies N, Houston IB, Postlethwaite RJ. Steroid-sensitive minimal change nephrotic syndrome. Long-term follow-up *Contrib Nephrol*. 1988;67:226-228. doi: 10.1159/000415405. – [DOI](#) – [PubMed](#)
284. Takeichi S, Tazawa M, Morooka M, Minowa S, Yasaki T. Long-term follow-up study of children with minimal change nephrotic syndrome. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1997;39:155-160. doi: 10.2329/peri.39.Supplement3_155. – [DOI](#) – [PubMed](#)
285. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, Lesavre P, Chauveau D, Knebelmann B, Broyer M, Grünfeld JP, Niaudet P. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:550-557. doi: 10.1053/ajkd.2003.50116. – [DOI](#) – [PubMed](#)
286. Skrzypczyk P, Panczyk-Tomaszewska M, Roszkowska-Blaim M, Wawer Z, Bienias B, Zajczkowska M, Kilis-Pstrusinska K, Jakubowska A, Szczepaniak M, Pawlak-Bratkowska M, Tkaczyk M. Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Clin Nephrol*. 2014;81:166-173. doi: 10.5414/CN108044. – [DOI](#) – [PubMed](#)
287. Aydin M, Franke I, Kurylowicz L, Ganschow R, Lentze M, Born M, Hagemann R. The long-term outcome of childhood nephrotic syndrome in Germany: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23:676-688. doi: 10.1007/s10157-019-01696-8. – [DOI](#) – [PubMed](#)
288. Lewis MA, Baildom EM, Davis N, Houston IB, Postlethwaite RJ. Nephrotic syndrome: from toddlers to twenties. *Lancet*. 1989;1:255-259. doi: 10.1016/S0140-6736(89)91266-X. – [DOI](#) – [PubMed](#)
289. Kyrieleis HA, Löwik MM, Pronk I, Cruysberg HR, Kremer JA, Oyen WJ, van den Heuvel BL, Wetzels JF, Levtchenko EN. Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1593-1600. doi: 10.2215/CJN.05691108. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)
290. Motoyama O, Iitaka K. Final height in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Int*. 2007;49:623-625. doi: 10.1111/j.1442-200X.2007.02429.x. – [DOI](#) – [PubMed](#)
291. Lechner BL, Bockenhauer D, Iragorri S, Kennedy TL, Siegel NJ. The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:744-774. doi: 10.1007/s00467-004-1460-x. – [DOI](#) – [PubMed](#)

292. Matsukura H, Inaba S, Shinozaki K, Yanagihara T, Hara M, Higuchi A, Takada T, Tanizawa T, Miyawaki T. Influence of prolonged corticosteroid therapy on the outcome of steroid-responsive nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*. 2001;21:362–367. doi: 10.1159/000046275. – [DOI – PubMed](#)
293. Watson AR, Harden P, Ferris M, Kerr PG, Mahan J, Ramzy MF. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA) *Pediatr Nephrol*. 2011;26:1753–1757. doi: 10.1007/s00467-011-1981-z. – [DOI – PubMed](#)
294. Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, Decorte A, Van Damme-Lombaerts R, Fine RN. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: a systematic review. *Pediatr Transplant*. 2010;14:603–613. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01299.x. – [DOI – PubMed](#)
295. Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol*. 2000;14:469–472. doi: 10.1007/s004670050794. – [DOI – PubMed](#)
296. Beck L, Bombardieri AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, Somers MJ, Trachtman H, Waldman M. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:403–441. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.06.002. – [DOI – PubMed](#)
297. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, Hogan JJ, Nachman PH, Tang SCW, Wetzels JFM, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Rovin BH. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*. 2019;95:268–280. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.018. – [DOI – PubMed](#)
298. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, Roccoatello D, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Floege J. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95:281–295. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.008. – [DOI – PubMed](#)
299. Honda M, Iijima K, Ishikura K, Kaneko K. The problem of transition from pediatric to adult healthcare in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS): a survey of the experts. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18:939–943. doi: 10.1007/s10157-014-0941-x. – [DOI – PubMed](#)
300. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1832–1843. doi: 10.2215/CJN.01640309. – [DOI – PubMed](#)

301. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:629–637. doi: 10.1681/ASN.2008030287. – [DOI](#) – [PMC](#) – [PubMed](#)