

第 17 章 小児 CKD の治療

他学会による査読意見

日本小児腎臓病学会 (理事長・本田雅敬: 東京都立小児総合医療センター)

NS

1 ページ ステロイド抵抗性の定義でコクランは 4 週でネフローゼレベルの尿蛋白を採用しています。

回答：コクランレビューでは、以下のように記載されており、ステロイド抵抗性の定義は、「4 週間以上のプレドニゾロン 60 mg/m²/日連日投与でも完全寛解しないもの」に修正いたしました。*は削除いたしました。

Children aged three months to 18 years with SRNS (i.e. persistence of proteinuria > 3+ on dipstick, urinary protein-creatinine ratio (PCR) > 0.2 g/mmol or > 40 mg/m²/h after four weeks or more of daily corticosteroid agent).

CQ8

維持期に ESA を 2 週に 1 回投与することを推奨できないか。

回答：小児でのエビデンスレベルの高い報告はありません。成人においては the PROMPT study にて維持期における ESA の投与頻度について特に差はないとあります。このガイドラインでは ESA 製剤の添付文書に 2 週に 1 回投与が用法とそして記載されていることから、2 週に 1 回投与も推奨すると致しました。

CQ11

ステートメントに生存率の比較について年齢背景が異なることを記載してください。

回答：本文中に記載がありますので、これを代用させて下さい。

PD 施行により知能が低下するという記載は間違っています。

回答：著者に直接お聞きして、保存期における低栄養が問題で、知能が低下するとのこと指摘と判明しました。修正させて頂きました。

日本腎臓病薬物療法学会(理事長・平田純生:熊本大学薬学部臨床薬理学分野)

IgA 腎症

3 ページ表 1 多剤併用療法 の (3) 抗凝固薬の記載において、ワルファリンの投与量の調節に「トロンボテストで 20~50%」とありますが、PT-INR が標準的な検査ではないでしょうか？

回答：論文報告されている治療プロトコルでは、「トロンボテストで 20~50%」とされているため、そのように記載させていただいております。

3 ページ表 1 多剤併用療法 の (3) 抗凝固薬の記載において、②「遮光して保存」の記載がありますが、もともと遮光ヒートで製剤化されており（バラ包装は違いますが・・・）、インタビューフォーム 5 ページの試験結果の着色があることは気になりますが、含量の低下はわずかと思われま。またここに保存方法の記載について触れるのは、いかがかなと思いました。

回答：小児では、錠剤を分割、粉碎して処方することがあるため、「遮光して保存」と記載させていただきました。ご指摘の通り、保存方法についての記載「遮光して保存」は削除させていただきました。

P1 最終行から 2L1 の「組織学的軽症例の治療薬」→「組織学的軽症例の治療法または併用療法」の方がいいかと思えます。

回答：「組織学的軽症例の治療薬」→「組織学的軽症例の治療法」に修正させていただきました。

NS

2.ネフローゼ症候群の初発時治療において、プレドニンの代わりに経口メチルプレドニゾロンを使用する施設はないでしょうか？ある場合には、「メチルプレドニゾロンを使用する場合はプレドニンの用量の 4/5 の用量で使用する」を追加

するとよいと思います。

回答：経口メチルプレドニゾロンを使用する施設はほとんどありません。

2 ページ3行目 40 mg/m²/回隔日投与 4 週間(以下の同様な書き方がありますが、これでよろしいのでしょうか？

回答：mg/m²/回隔日投与→ mg/m²/日朝 1 回隔日投与に修正させていただきました。

P3.シクロスポリンの項目で文献 14 は C2 を測定していますが、サンディミュン®でいいのでしょうか？ From 1990 through 2008 の腎生検症例なので、ネオオーラル®も含まれている文献でしょうか？原文を読んでみてもその記載がないようにも思えますが……。現在ではほぼネオオーラル®使用であり、C2 はネオオーラル®が登場してきて始めて、でてきた体内動態パラメータですので、サンディミュン®?の C2 では臨床的な意味合いもネオオーラル®と全く違いますので、確認が必要かと思いました。

回答：ご指摘の通り、論文に明確な記載がございませんので、サンディミュン®→シクロスポリンに修正させていただきました。

日本薬剤師会(常務理事・宮崎長一郎)

CQ5

P 1 5 下から 1 1 行目「パーセントタイル」→「パーセンタイル」

「50%身長群」→「50パーセンタイルの身長群」これは「身長の中央値」とは意味が違うのでしょうか？

やや不案内ですが、一言。ノンパラメトリックの統計用語であるが、おなじページに違う表記で記載されているところを見ると、執筆者自身が意味を取れていないのではと想像します。統計学の専門家と表記に関して検討した方が望ましいようですがいかがでしょうか。

回答：ご指摘の箇所は、小児サブグループでも誤記を確認しておりました。「パーセントタイル」→「パーセンタイル」

「米国 Task Force による 50%身長群」
→「米国 Task Force による 50 パーセントイル身長群」に修正させていただきました。

指定査読者の査読意見

吉川徳茂:和歌山県立医科大学医学部小児科

CQ5

表 1 リシノプリルの用量 0.07 mg/kg は少なすぎると思います。

回答：リシノプリルの添付文書に記載されている用法・用量を記載しています。
「なお、年齢、症状により適宜増減する。」と併記しています。

上村治:あいち小児保健医療総合センター腎臓科

IgA 腎症

1. 治療の原則 第 2 段落 1 行目

「小児 IgA 腎症に対する治療方針は、その腎予後から組織学的重症度により決定する。」→小児 IgA 腎症に対する治療方針は、組織学的重症度によりその腎予後を推定して決定する。

回答：ご指摘のとおり修正させていただきました。

「小児 IgA 腎症に対する治療方針は、組織学的重症度からその腎予後を推定して決定する。」

コメント：2. 組織学的軽症例の治療 1) ACE 阻害薬と ARB において、クレアチニンクリアランスの 30%低下単独の指標では、プラセボ群と優位差はみられていません。そのことを記載すべきではないですか。

回答：ご指摘をうけ、以下のように修正させていただきました。

「海外での小児を含む若年の IgA 腎症を対象とした ACE 阻害薬ベナゼプリルのプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験 2)では、主要評価項目であるクレアチニンクリアランスの 30%低下については、両群間で有意差が示されていないものの、ベナゼプリル群がプラセボ群に比較してクレアチニンクリアランスの

30%低下またはネフローゼ状態の蛋白尿の発現を減少させ、IgA 腎症の進行を抑制することが示されている。」

ロサルタンの腎機能障害の進行抑制効果は示唆されていると考えてよいですか？

回答：ご指摘の通り、文献 4 により、ロサルタンの腎機能障害の進行抑制効果が示唆されているとまではいえません。

2. 組織学的軽症例の治療 2 行目を「ARB は蛋白尿減少効果が示唆されており、」に修正させていただきました。

1) ACE 阻害薬と ARB 第 2 段落 2 行目を「小児 IgA 腎症を含む小児 CKD52 例を対象とした研究 4)により、ロサルタンの蛋白尿減少効果が示唆されており、」に修正させていただきました。

ACE 阻害薬と ARB の副作用として、催奇形性が最も重要なわけではありません。新生児の急性、慢性腎不全、高 K 血症、低血圧、死亡、胎児の羊水過小や死亡等が重大と考えます。

回答：小児治療グループでは、ご指摘をうけ ACE 阻害薬と ARB の副作用について詳細に記載させて頂く予定でした。CKD 診療ガイドライン改訂委員会全体会議の結果、「妊娠または妊娠している可能性のある女性に対する RA 系阻害薬の投与については、腎疾患患者の妊娠に関する診療ガイドライン 2013（仮称）を参照する。」と記載することに決定されました。

2) その他において、「組織学的軽症例に対しては、頻回の扁桃腺炎の既往、高度蛋白尿、組織学的重症などの危険因子がない場合は、まず内科的な治療が推奨される。」の組織学的重症は矛盾しています。

回答：組織学的重症を削除させていただきました。

糸球体硬化の進行を抑制効果→糸球体硬化の進行を抑制する効果でしょうか？

回答：糸球体硬化の進行を抑制効果→糸球体硬化の進行抑制効果に修正させていただきました。

NS

2.ネフローゼ症候群の初発時治療において、プレドニゾロンはステロイドのほうが良いですか？

回答：プレドニゾロン→副腎皮質ステロイド薬に、ステロイドも副腎皮質ステロイド薬に修正させていただきました。

3. ネフローゼ症候群の再発時治療において、国際法変法の記載の意味が分かりません。

回答：国際法変法の記載は、国際法変法 [①～④まで順次投与, ①60 mg/m²/日分3連日投与 尿蛋白消失確認後3日まで(ただし4週間を超えない) ② 60 mg/m²/日朝1回隔日投与2週間 ③30 mg/m²/日朝1回隔日投与2週間 ④15 mg/m²/日朝1回隔日投与2週間] に修正させていただきました。

あわせて、再発時治療国際法と初発時治療国際法の記載も、以下のように修正させていただきました。

再発時治療国際法

[①60 mg/m²/日分3連日投与 尿蛋白消失確認後3日まで(ただし4週間を超えない) ② 40 mg/m²/日朝1回隔日投与4週間]

初発時治療国際法

(①□ 60 mg/m²/日分3連日投与4週間 ② 40 mg/m²/日朝1回隔日投与4週間)

4. 小児頻回再発型・ステロイド依存性の(4)リツキシマブにおいて、進行性多発性白質脳症→進行性多巣性白質脳症

回答：進行性多発性白質脳症→進行性多巣性白質脳症にさせていただきました。

CQ1

解説の10行目、「是非とも精神的なデメリットも入れてください」

回答：「運動制限は精神的なストレスも含めて患児のQOLを低下させたり、」と修正させていただきました。

CQ3

解説の末尾、「乳児 CKD の栄養を目的としてつくられたものである（??）ですか」

回答：ご指摘の通りです。そのように修正いたしました。

p.9、7行目、「生後6ヶ月までの塩分制限の効果」

回答：ご指摘通り、具体的な記載としました。「乳児において生後6ヶ月まで塩分制限を行った二重盲検ランダム化比較試験では、塩分制限群はコントロール群よりも血圧が有意に低かった。また、以降の介入がないにも関わらずその効果は15年後の時点でも認められた」と修正しました。

CQ4

推奨グレードがAである理由を記述して下さい。

回答：CKD 診療ガイドライン改訂委員会（小児サブグループ）で再考した結果、個々のエビデンスレベルは低いものの、すべての結論がワクチン接種を推奨する方向であり、全員のコンセンサスで推奨グレードをBとしました。

「小児 CKD の多くは治療として免疫抑制療法を受けている」は間違い。多くはない。

回答：「小児 CKD の一部は」に修正いたしました。

「実際に移植後など～」の部分に「ステロイドや免疫抑制剤の投与下では」を入れなさい。

回答：「実際に移植後など副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の投与下では」と追記いたしました。

解説 3 フレーズ目の「これを踏まえ～」の文章がわかりにくいです。

回答：「これを踏まえ」を削除し、「方法論として注意すべき点はあるが、ワクチンで予防可能な疾患は健常者以上に小児 CKD において予防する必要がある」に変更しました。

Vidal ら～ほどの論文ですか。またどのような対象の抗体価ですか。

回答：著者の名前を間違えておりましたので、「Prelog ら」に修正いたしました。対象は透析中の小児でした。免疫抑制中のものも追加しました。

解説 1 の最終行での結論が不適切。

回答：ご指摘の通りです。抗体獲得率に焦点を当てて書き直しました。不活化ワクチンの項で抗体維持率について記載しました。

CQ5

CKD の血圧管理目標→CKD の血圧管理目標ですか？

回答：CKD の血圧管理目標→CKD の血圧管理目標に修正させていただきました。

ACE 阻害薬と ARB の副作用として、催奇形性が最も重要なわけではありません。新生児の急性、慢性腎不全、高 K 血症、低血圧、死亡、胎児の羊水過小や死亡等が重大と考えます。

回答：小児治療グループでは、ご指摘の ACE 阻害薬と ARB の副作用について詳細に記載させて頂く予定でした。CKD 診療ガイドライン改訂委員会全体会議の結果、「妊娠または妊娠している可能性のある女性に対する RA 系阻害薬の投与については、腎疾患患者の妊娠に関する診療ガイドライン 2013（仮称）を参照する。」と記載することに決定されました。

CQ6

この項においても、CQ5 降圧薬に記載されている RA 系阻害薬投与時の注意点を記載すべき、または参照とすべきと考えます。

回答：小児治療グループでは、ご指摘うけ ACE 阻害薬と ARB の副作用について詳細に記載させて頂く予定でした。CKD 診療ガイドライン改訂委員会全体会議の結果、「妊娠または妊娠している可能性のある女性に対する RA 系阻害薬の投与については、腎疾患患者の妊娠に関する診療ガイドライン 2013（仮称）を参照する。」と記載することに決定されました。

CQ7

ステートメント 2 行目「成長と生命予後は別とします」

回答：意味を明確にするため、文を 2 つに分け、「・・・成長障害の予防に有用である。また CVD 合併予防の点でも有用であり、生命予後を改善することが期待されるため推奨する。」という記載にいたしました。

p.24 末尾「薬剤に関して推奨グレード等は決めないのですか」

回答：リン吸着薬のうちどれが良いというエビデンスは明確でなく、本 CQ に対するステートメントに挙げることは適当ではないと考えました。ステートメントではないため、推奨グレードも記載しませんでした。セベラマーには注意すべき副作用があるため、これについて追記いたしました。

CQ8

推奨グレードを B とした根拠を解説に述べるべきと思います。「CKD ステージ 4～5 の生命予後が改善されるため、幼児期以降において Hb 11 g/dL 以上を維持することを推奨する。」Hb 値 11 に設定した理由がハッキリしません。

回答：成人においては貧血が生命予後をに影響を及ぼす報告は多数ありますが、小児においては生命予後のエビデンスが 1 本しかないため C1 と致しました。また Hb 値は各年代の貧血の基準値を考慮し、Hb 11 g/dL 以上に設定しました。

幼児期の Hb 維持目標値を設定すべきと思います。設定しない場合は、その理由を明記すべきと考えます。

回答：幼児も含めて、Hb 11 g/dL 以上を維持するとしました。

成長ホルモンは関連がありますか？関連があるのは、栄養管理、MBD のコントロール、アシドーシスの補正等ですか？

回答：ご指摘の通りに修正いたしました。

血清フェリチン値、TSAT の目標値の根拠となる参考文献やガイドラインを示してください。

回答：参考文献を記載いたしました。

mircera は商品名ではないですか？

回答：ご指摘の通り、epoetin beta pegol と修正いたしました。

CQ9

根拠の 7 行目 Height SDS で 0.56 の差を示したのであれば、rhGH 療法に意味はないと考えます。

回答：論文の要旨の記載間違いがあり、訂正致しました。

根拠の 14 行目、「それ以上は期待できない。」は、何が期待できないのか。

回答：わかりにくい文章となっていたため、この部分を削除いたしました。

骨代謝異常は骨ミネラル代謝異常とすべきです。

回答：ご指摘の通り、訂正致しました。

CQ10

膀胱機能障害が明らかになった場合の治療として、膀胱拡大術について記載されないのでしょうか？

回答：膀胱拡大術を追記させていただきました。

CQ11

推奨グレードを B とした根拠を解説に述べるべきと思います。

回答：個々のエビデンスレベルは低く、CKD 診療ガイドライン改訂委員会（小児サブグループ）での討論の結果、全員のコンセンサスで推奨グレードは C1 としました。

トータルケアは精神面、社会面、身体面すべては全人的にケアすることだと思います。この文章は主題と離れるので、別の場所に記載するようにすべきでは？

回答：トータルケアについて、社会的、身体的ケアを追加しました。この文章は小児 CKD における腎代替療法全般に対し最も重視すべき要件であると判断し、この場所に記載したいと思います。

FSGS の移植後再発時の対応について論文を付けて下さい。

回答：パブリックコメントでもご指摘を受け、この文章を削除致しました。

先行的腎移植の有効性を示しなさい。

回答：透析期間が短ければ短いほど、移植後の生命予後が良いという論文について記載しています。これにより先行的移植は有効であると考えます。ただし乳児についてはエビデンスがありません。

パブリックコメント(日本腎臓学会会員)

濱崎裕子:東邦大学医療センター大森病院小児腎臓学講座

CQ5

解説2)の4行目「CKDガイドライン改訂委員会・・・推奨グレードをC1とした」について

蛋白尿を有しない小児CKDに対して・・・と言う説明ですが、ステートメントでは蛋白尿を有する小児CKDとなっています。

「蛋白尿を有すればRA系抑制薬が第1選択薬で、グレードC1蛋白尿を有しなければ必ずしもRA系でなくてもよい。」ということが解るような説明が望ましいかと感じました。

回答：ご指摘をうけ、以下のように修正させていただきました。「小児CKDに対するARBの使用データは十分でなく、全員のコンセンサスで推奨グレードをC1とした。ACE阻害薬やARBの単剤療法で管理できない場合はカルシウム拮抗薬の併用を検討するb)。RA系阻害薬が蛋白尿を有しない小児CKDに対しては、RA系阻害薬が他の降圧薬よりも優れているかは明らかではなくa)、病状に応じて降圧薬を選択する。」

文章中にカルシウム拮抗薬の併用も記載してありますし、降圧療法の項なので、表1には保険適用されたカルシウム拮抗薬も入れてはいかがでしょうか？

回答：表1の保険適用されたカルシウム拮抗薬を追記しました。

CQ5とCQ6でRA系抑制薬と阻害薬、どちらかに統一が必要です。

回答：RA系阻害薬に統一しました。

CQ6

CQ5とCQ6でRA系抑制薬と阻害薬、どちらかに統一が必要です。

回答：RA系阻害薬に統一しました。

CQ7

背景・目的冒頭「この文の書き出しですが、CKD-MBD と腎性骨異栄養症はほぼ同じことを指しているのではないのでしょうか？CKD 診療ガイド 2012 の際には、腎性骨異栄養症という言葉を使わないように、と内科の先生からご指摘がありました。

回答：腎性骨異栄養症は CKD-MBD のうち骨病変（骨組織・骨形態の変化）のみを指す用語と整理されています。ご指摘を受けて、より分かりやすくするために「Ca、P、ビタミン D の代謝異常から骨病変のみならず・・・」と修正させていただきました。

CQ8

ダルベポエチンの治験は終了したときいております。

回答：製薬会社（協和麒麟）に問い合わせしたところ、終了の報告は未定ですとのことでした。終了報告が出次第連絡をもらえる手はずになっていますが、まだでした。

CQ9

GH の保険適用の項に「-2SD から-2.5SD の場合は全額補助ではないので注意が必要」と追加をお願いします。

回答：ご指摘の通り、追記いたしました。

CQ11

FSGS の移植後再発時の対応について論文を付けて下さい。

回答：査読者にもご指摘を受け、この文章を削除致しました。

移植先の血管か吻合する血管と記載されてはいかがでしょうか？

回答：移植吻合血管としました。