

特集：腎臓学 この一年の進歩

小児腎臓病学の進歩

Recent progress in pediatric nephrology

新村 文男

Fumio NIIMURA

はじめに

小児腎臓病学がカバーする範囲を「小児期に発症する腎疾患のすべて」とすれば、成人の腎疾患と重なる部分は多い。しかし、同じ疾患でも小児期に発症した場合には治療戦略は成人と異なる点も多い。腎疾患患者をどのように診断、管理、治療して成人期を迎えるようにするかが最も重要なことの一つであり、このことは小児腎臓学会ではなく小児腎臓“病”学会であることの根底に流れるスピリットでもある。近年、診療ガイドラインが種々の疾患において整備されつつあり、小児期腎疾患も例外ではない。一方で、病態解明を目指した基礎研究において小児腎臓科医が活躍していることも忘れてはならないが、本稿では主に小児期腎疾患に関連した診療ガイドラインや診療手引きの紹介、ならびに代表的な小児期腎疾患についての最近の話題につき概観する。

小児期腎疾患に関するガイドラインや診療手引きの整備

学校検尿が日本における小児期腎疾患診療において重要であることに異論はないが、その実施状況には地域差があり、また、3歳児検尿の意義について懐疑的な意見が報道されたことなどを背景として、日本小児腎臓病学会編集による「小児の検尿マニュアル～学校検尿・3歳児検尿にかかわるすべての人のために～」が2015年に発刊された¹⁾。各地域の医師会、学校保健・母子保健の担当者、かかりつけ医を対象とし、フローチャートを提示するなどして現場で使いやすいものとなっている。小児慢性腎臓病(CKD)につ

いては日本腎臓学会編集による「CKD診療ガイド2012」²⁾、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」の一項目として記載されているが、新たに「小児慢性腎臓病(小児CKD)診断時の腎機能評価の手引き」²⁾が2015年に作成された。日本人小児のデータに基づいた推算式によるeGFRが携帯端末で計算できるアプリが小児腎臓病学会ホームページからダウンロードできる。

疾患別ガイドラインの改訂も行われ、「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013」³⁾、「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン」⁴⁾(2014年)、「夜尿症診療ガイドライン2016」⁵⁾がそれぞれ改訂された。また、小児泌尿器科学会が中心となり、「小児先天性水腎症(腎盂尿管移行部通過障害)診療手引き2016」ならびに「小児膀胱尿管逆流(VUR)診療手引き2016」が作成された⁶⁾。さらに「低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常(CAKUT)の腎機能障害進行抑制のためのガイドライン」⁷⁾が「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・ガイドラインの確立」研究班により作成された。

近年、小児科から成人を扱う科への移行がいずれの慢性疾患においても課題となっており、腎疾患については「難治性腎疾患に関する調査研究」研究班により「小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言—思春期・若年成人に適切な医療を提供するために—」が2015年に作成された⁸⁾。移行プログラムの準備と計画的な実施の必要性、遅くとも15歳までに移行プログラムを開始することの必要性が提言された。移行にあたって小児科医、内科医、患者自身、患者家族、医療者、学会それぞれの果たすべき役割が述べられ、移行コーディネータの養成についても言及されている。日本における小児期発症CKD患者の移行医療の現状については全国調査が実施され、移行プログラム、移行コーディネータの整備は現時点では不十分であ

り、小児科での診療が終了・中断した患児のおよそ25%が腎臓に関連した症状により、成人期に内科や泌尿器科を受診している実態が示された⁹⁾。

ガイドライン・診療手引きの作成は、社会のニーズに応えるべく学会や研究班がその社会的使命を果たしていることの表われであり、今後も同様の取り組みが継続されるであろう。

ネフローゼ症候群に関する最近の話題

日本における小児特発性ネフローゼ症候群の疫学調査(JP-SHINE study)が全国規模で実施され、発症率は10万人当たり6.49人と白人の3~4倍であることが判明した。男女比は1.9と男児に多く、1~4年の観察期間において32.7%が頻回再発を呈した点は従来の報告と同様であった¹⁰⁾。

Yoshikawaらはステロイド感受性小児特発性ネフローゼ症候群の初発時治療として、プレドニゾロンを国際法(60mg連日4週間+40mg隔日4週間で計2カ月間)、あるいは長期漸減法(60mg連日4週間+長期隔日漸減で計6カ月間)で投与する2群に分けて、頻回再発を呈するまでの期間、初回再発までの期間を多施設共同オープンランダム化比較試験により検討し、いずれのアウトカムにおいても国際法の非劣性が示された¹¹⁾。2015年改訂のコクランレビュー¹²⁾においてもバイアスの少ない3つの臨床試験^{11,13,14)}の一つとして採用され、長期漸減法の有効性を支持してきた従来の見解が見直され、初発時の治療として2~3カ月間の投与で十分との結論に変更された。日本発の臨床試験が国際的に認知され、コクランレビューの結論を変えた点で画期的といえる。

新たな治療戦略としては、リツキシマブによる治療が注目されている。Iijimaら¹⁵⁾は日本において医師主導治験にてプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験を行い、小児難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群において、リツキシマブの有効性と安全性を示した。375mg/m²/回を1週間間隔で4回投与し、無再発期間の延長(リツキシマブ群267日、プラセボ群101日、いずれも50%無再発期間)を認めた。また、Ravaniら¹⁶⁾はステロイド依存性ネフローゼ症候群において、リツキシマブ375mg/m²の1回投与の効果をオープンランダム化比較試験によりステロイド単独治療との非劣性を示した。また、Kameiら¹⁷⁾は81例の小児ステロイド依存性ネフローゼ症候群において、リツキシマブ単回投与+免疫抑制薬による後療法の効果を検討し、94%においてステロイドから離脱でき、50%無再発期

間は482日であった。また、過去にステロイド抵抗性(プレドニン初期治療4週間にて寛解しない)の既往があると無再発期間が短くなる(393日 vs. 615日)ことも示された。Fujinagaら¹⁸⁾はシクロスポリン投与下に再発する症例においてミコフェノール酸モフェチル(MMF)への切り替えを試み、ステロイド依存性が高い症例においてはリツキシマブの単回投与によりステロイドが中止可能となり、MMFへの切り替えが可能となることを報告した。リツキシマブの有効性は明らかであるが、B細胞の枯渇期間(およそ6カ月)を過ぎると再発の可能性が高まり、リツキシマブ単独による治療の限界が認識されている。今後、4回投与と単回投与の有効性の違いや、免疫抑制薬による後療法の必要性などについて検討され、リツキシマブを組み入れた治療の最適化に関する知見が集積されることが期待される。また、リツキシマブに対して過敏反応を呈した症例において、同じくヒト化抗CD20抗体であるオファツムマブが過敏反応を呈することなく使用できたとの報告もある¹⁹⁾。

その他、シクロスポリンに代わるカルシニューリン阻害薬としてタクロリムスがネフローゼ症候群の治療薬として注目され、小児ステロイド依存性あるいは抵抗性ネフローゼ症候群においてその有効性が報告されている²⁰⁾。日本でも小児頻回再発型ネフローゼ症候群においてタクロリムスの有効性と安全性を検証する多施設共同の臨床試験が進行中である(JSKDC06, 研究代表者 石倉健司)。

ネフローゼ症候群の基礎的な研究としては、原因遺伝子やステロイド感受性を規定する遺伝子の探索が次世代シーケンサーなどの新規手法を用いて行われている。ここではヌクレオポリンとADCK4について触れることとする。ヌクレオポリンは核-細胞質間物質輸送に重要な役割を果たしている核膜孔複合体を構成する蛋白で、ヌクレオポリン(NUP107, NUP93, NUP205)の遺伝子異常がステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の原因となることが報告された^{21,22)}。ヌクレオポリンの異常がどのような機序で足細胞障害に関連するかなど興味深い。また、コエンザイムQ10の合成に必要なADCK4の遺伝子異常が思春期発症のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群や巣状糸球体硬化症の原因となることが報告され²³⁾、日本人においても同様の症例が紹介されている(大塚泰史ら。第51回小児腎臓病学会学術集会。演題OR-081)。コエンザイムQ10投与による治療が奏効する可能性があり、診断が治療に結びつくという点で重要と考える。

小児期発症 IgA 腎症の予後

小児期発症 IgA 腎症に対する多剤併用療法(ステロイド, 免疫抑制薬, 抗凝固薬, 抗血小板薬)は日本では多施設共同ランダム化比較試験が始められた 1980 年代から行われており, ここ数年で日本から長期予後の検討が報告された。Kamei ら²⁴⁾は都立清瀬小児病院にて 1992 年以前に診断された小児 IgA 腎症 100 例について, 長期予後(観察期間の中央値 11.8 年)を検討した。全症例の腎生存率は 10 年で 90.0%, 20 年で 79.8% であり, 経過中の蛋白尿(診断後 1 年以上経過した時点での蛋白尿の最高値)が高度(>1.0 g/日/1.73 m²)かつ血清アルブミン低値(<3.0 g/dL)の群では予後が不良であり, 10 年で 40.6% が末期腎不全, 20.8% が腎機能低下(eGFR<60 mL/分/1.73 m²)を呈していた。診断時に高度蛋白尿であっても経過中に軽度蛋白尿(<1.0 g/日/1.73 m²)となった症例では最終観察時に腎機能低下を呈した症例はなく, 経過中の蛋白尿が予後因子として重要であることを示した。Higa ら²⁵⁾は 385 例の小児 IgA 腎症のうち, 診断時に軽度蛋白尿(<0.5 g/日/1.73 m²)であった 106 例について長期予後を検討した。約 1/3 の症例では無治療であったが, 15 年以内に CKD ステージ 3 となった症例はなかった。Matsushita ら²⁶⁾は 1994 年以降に診断された小児 IgA 腎症で 5 年以上の経過観察が可能であった 53 例の長期予後(観察期間の中央値 9.9 年)を検討した。治療開始 2 年後の尿所見や腎機能の状態は最終観察時のそれとよく相関しており, 診断時に高度蛋白尿であっても 2 年後(治療後)の時点で軽度蛋白尿(<0.5 g/g Cr)であることが最終観察時の寛解状態と関連していた。欧州からは Coppo らにより VALIGA コホート研究での検討(平均観察期間 4.9 年)が報告され, 診断時年齢が 16 歳未満で, 腎組織 Oxford 分類 M0(メサンギウム増殖を認める糸球体の数が 50% 以下)かつ eGFR>90 mL/分/1.73 m² の症例では, 最終観察時に寛解となる確率が高いことが示された²⁷⁾。

小児 CKD

日本小児腎臓病学会の小児 CKD 委員会が中心となり, 小児 CKD の全国調査および追跡調査が行われ, 解析結果が報告されている。Hirano ら²⁸⁾は eGFR<60 mL/分/1.73 m² の小児 CKD のなかで 27.8% が低出生体重であり, 同時期の人口統計による低出生体重の割合(8.6%)よりも高く, 低出生体重児において小児 CKD ステージ 3 以上となる危険率は 4.1 倍であること, さらに早産(在胎 37 週未満)による危

険率は 4.7 倍であることを報告し, DOHaD(developmental origins of health and disease)の概念が小児 CKD にも当てはまることを示した。また, Ishikura ら²⁹⁾は先天性腎尿路異常(CAKUT)による小児 CKD 症例を追跡調査し, 観察開始時に膀胱尿管逆流(VUR)を 42.4% に認めたと, VUR の有無はその後の腎機能悪化に影響を与えていないことを示した。CAKUT 症例において腎機能の予後は腎の低異形成の程度による影響を強く受けていることを端的に示している点で興味深い。

米国における小児 CKD のコホート研究(CKiD Cohort)の結果も報告され, 非糸球体疾患による小児 CKD 症例では末期腎不全あるいは GFR の半減を指標として検討した場合, 高度尿蛋白(>2 mg/mgCr), 低アルブミン血症, 高血圧, 脂質異常, 男性, 貧血が腎機能低下の危険因子であることが示された³⁰⁾。

DOHaD に関連した検討として, 超低出生体重児の腎予後が検討されている。Yamamura ら³¹⁾は 48 例の超低出生体重児(出生体重の中央値 792 g)の学童期(年齢の中央値 8.3 歳)における血清シスタチン C(CysC)に基づく eGFR(CysC-eGFR)を検討し, 正期産児と比較して CysC-eGFR が有意に低いことを示した(90.6±13.9 vs. 120.8±14.5)。超低出生体重児のなかで CysC-eGFR 低下に寄与した因子は多変量解析では Apgar スコア(5 分後)であった。Starzec ら³²⁾は 64 例の超低出生体重児の 7 歳時, 11 歳時の腎臓サイズ(超音波検査)と腎機能(血清 CysC)を検討した。7 歳時, 11 歳時のいずれの時点でも超低出生体重児では腎サイズが有意に小さく, 血清 CysC 値は高値であった。7 歳時に血清 CysC 値が正常範囲でも 11 歳時に上昇している例もあり, 長期的な腎機能観察の重要性が示された。

小児泌尿器科的疾患

近年, 先天性単腎症(機能的単腎症を含む)の腎機能予後について, 以前考えられていたよりも蛋白尿, 高血圧, 腎機能低下などの腎障害徴候を呈する症例が多いことが指摘されている。La Scola ら³³⁾は, 210 例の先天性単腎症の腎予後を後方視的に検討し, 中央値 2.2 歳の時点で 12% の児が eGFR の低下を認めた。蛋白尿や高血圧の出現は 5% 以下の頻度であり, eGFR の低下に大きく寄与した因子として腎長径の低値が指摘され, 十分な代償性肥大が腎機能に重要であることが示された。また, Perlman ら³⁴⁾は先天性単腎症の生後の腎機能は胎内での健側腎代償性肥大に大きく依存していることを報告した。

VURを有する症例では腎盂・尿管壁の肥厚が経験的に指摘されていたが、後方視的検証が報告された。Gordonら³⁵⁾は尿路感染症後に実施した腎臓超音波検査を後方視的に検討し、腎盂尿管壁の肥厚が独立した高度VURの予見因子(オッズ比5.41)であることを示した。胎児期水腎症を対象とした解析でも腎盂尿管壁の肥厚は、水尿管、重複尿管、腎実質の形態異常とともに高度VURに対して独立した寄与因子であり、先天性水腎症の新生児・乳児における膀胱造影の適応を効率的に減らせる可能性が示された³⁶⁾。

尿路感染症に関連して、予防的抗菌薬投与の有用性については、米国におけるRIVURスタディの結果が発表され³⁷⁾、VURを有する尿路感染症の再発を半減させることが示されたが、腎癭痕の新生は抑制できなかつた。予防的抗菌薬投与の有用性に関する論争の決着が期待されたが問題点も指摘され³⁸⁾、まだ混沌とした状態が続いていると言わざるをえない。

おわりに

本稿では触れることができなかつたが、種々の遺伝性腎疾患における新たな遺伝子の発見や、次世代シーケンズ・エクソーム解析など新たな手法による遺伝子診断の進歩、また、ネフローゼ症候群に関しての疾患感受性遺伝子の検討や蛋白尿出現の分子的機序の解明などにおいて、多くの小児腎臓科医が活躍していることを付け加えたい。また、質の高い臨床研究が世界に向けて日本から発信されている背景に、日本の小児腎臓科医がチームJAPANの一員として連携し、多施設共同研究や全国調査にかかわっているという環境の醸成があることを指摘したい。今後も質の高い臨床研究の発信が期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 日本小児腎臓病学会(編). 小児の検尿マニュアル～学校検尿・3歳児検尿にかかわるすべての人のために～. 東京：診断と治療社, 2015.
2. 先天性腎尿路異常を中心とした小児慢性腎臓病の自然史の解明と早期診断・腎不全進行抑制の治療法の確立班(日本小児CKD研究グループ)(編). 日本小児科学会, 日本小児泌尿器科学会, 日本小児腎臓病学会(協力). 小児慢性腎臓病(小児CKD)診断時の腎機能評価の手引き－血清クレアチニンを測定したときに知っておきたいこと－. 東京：診断と治療社, 2014. <http://www.jsn.or.jp/academicinfo/report/201402.pdf>

3. 日本小児腎臓病学会(編). 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013. 東京：診断と治療社, 2013.
4. 五十嵐 隆(編著). 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン. 東京：東京医学社, 2014.
5. 日本夜尿症学会. 夜尿症診療ガイドライン 2016. 東京：診断と治療社, 2016.
6. 小児先天性水腎症(腎盂尿管移行部通過障害)診療手引き 2016, 小児膀胱尿管逆流(VUR)診療手引き 2016. 日小児泌会誌 2016; 25(2)：1-122.
7. 「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・ガイドラインの確立」研究班. 低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常(CAKUT)の腎機能障害進行抑制のためのガイドライン. 東京：診断と治療社, 2016.
8. 「難治性腎疾患に関する調査研究」研究班 診療ガイドライン分科会トランジションWG, 日本腎臓学会, 日本小児腎臓病学会. 小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言－思春期・若年成人に適切な医療を提供するために－. http://www.jsn.or.jp/academicinfo/report/PKD_150525.pdf
9. Hattori M, Iwano M, Sako M, Honda M, Okada H, Akioka Y, Ashida A, Kawasaki Y, Kiyomoto H, Terada Y, Hirano D, Fujieda M, Fujimoto S, Masaki T, Maruyama S, Mastuo S. Transition of adolescent and young adult patients with childhood-onset chronic kidney disease from pediatric to adult renal services : a nationwide survey in Japan. Clin Exp Nephrol 2016. doi : 10.1007/s10157-016-1231-6, 2016 Jan 19. [Epub ahead of print]
10. Kikunaga K, Ishikura K, Terano C, Sato M, Komaki F, Hamasaki Y, Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Ando T, Ito S, Honda M ; Japanese Pediatric Survey Holding Information of NEphrotic syndrome (JP-SHINE) study of the Japanese Study Group of Renal Disease in Children. High incidence of idiopathic nephrotic syndrome in East Asian children : a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). Clin Exp Nephrol 2016. doi : 10.1007/s10157-016-1319-z, 2016 Sep 2. [Epub ahead of print]
11. 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 ; Japanese Study Group of Kidney Disease in Children. 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.
12. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No. : CD001533. doi : 10.1002/14651858.CD001533.pub5.
13. 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.
14. 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.
15. 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 Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome : a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 ; 384(9950) : 1273-1281.
 16. 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. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome : a multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 2259-2266.
 17. Kamei K, Ogura M, Sato M, Sako M, Iijima K, Ito S. Risk factors for relapse and long-term outcome in steroid-dependent nephrotic syndrome treated with rituximab. *Pediatr Nephrol* 2016 ; 31(1) : 89-95.
 18. Fujinaga S, Sakuraya K, Yamada A, Urushihara Y, Ohtomo Y, Shimizu T. Positive role of rituximab in switching from cyclosporine to mycophenolate mofetil for children with high-dose steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015 ; 30 : 687-691.
 19. 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* 2016. DOI : 10.1007/s00467-016-3498-y, 2016. [Epub ahead of print]
 20. Jahan A, Prabha R, Chaturvedi S, Mathew B, Fleming D, Agarwal I. Clinical efficacy and pharmacokinetics of tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015 ; 30 : 1961-1967.
 21. Miyake N, Tsukaguchi H, Koshimizu E, Shono A, Matsunaga S, Shiina M, Mimura Y, Imamura S, Hirose T, Okudela K, Nozu K, Akioka Y, Hattori M, Yoshikawa N, Kitamura A, Cheong HI, Kagami S, Yamashita M, Fujita A, Miyatake S, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Ohashi K, Imamoto N, Ryo A, Ogata K, Iijima K, Matsumoto N. Biallelic mutations in nuclear pore complex subunit nup107 cause early-childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet* 2015 ; 97 : 555-566.
 22. Braun DA, Sadowski CE, Kohl S, Lovric S, Astrinidis SA, Pabst WL, Gee HY, Ashraf S, Lawson JA, Shril S, Airik M, Tan W, Schapiro D, Rao J, Choi WI, Hermle T, Kemper MJ, Pohl M, Ozaltin F, Konrad M, Bogdanovic R, Büscher R, Helmchen U, Serdaroglu E, Lifton RP, Antonin W, Hildebrandt F. Mutations in nuclear pore genes NUP93, NUP205 and XPO5 cause steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2016 ; 48 : 457-465.
 23. Korkmaz E, Lipska-Ziętkiewicz BS, Boyer O, Gribouval O, Fourrage C, Tabatabaei M, Schnaidt S, Gucer S, Kaymaz F, Arici M, Dinckan A, Mir S, Bayazit AK, Emre S, Balat A, Rees L, Shroff R, Bergmann C, Mourani C, Antignac C, Ozaltin F, Schaefer F ; PodoNet Consortium. ADCK4-associated glomerulopathy causes adolescence-onset FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 63-68.
 24. Kamei K, Harada R, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Ito S, Ishikura K, Honda M. Proteinuria during follow-up period and long-term renal survival of childhood IgA nephropathy. *PLoS One* 2016 ; 11(3) : e0150885. doi : 10.1371/journal.pone.0150885.
 25. Higa A, Shima Y, Hama T, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Nozu K, Sako M, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N. Long-term outcome of childhood IgA nephropathy with minimal proteinuria. *Pediatr Nephrol* 2015 ; 30 : 2121-2127.
 26. Matsushita S, Ishikura K, Okamoto S, Okuda Y, Nagaoka Y, Harada R, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Ando T, Ogata K, Honda M. Long-term morbidity of IgA nephropathy in children evaluated with newly proposed remission criteria in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 1149-1156.
 27. Coppo R, Lofaro D, Camilla RR, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Roberts IS, Peruzzi L, Amore A, Emma F, Fuiano L, Berg U, Topaloglu R, Bilginer Y, Gesualdo L, Polci R, Mizerska-Wasiak M, Caliskan Y, Lundberg S, Cancarini G, Geddes C, Wetzels J, Wiecek A, Durlik M, Cusinato S, Rollino C, Maggio M, Praga M, K Smerud H, Tesar V, Maixnerova D, Barratt J, Papalia T, Bonofiglio R, Mazzucco G, Giannakakis C, Soderberg M, Orhan D, Di Palma AM, Maldyk J, Ozluk Y, Sudelin B, Tardanico R, Kipgen D, Steenbergen E, Karkoszka H, Perkowska-Ptasinska A, Ferrario F, Gutierrez E, Honsova E. Risk factors for progression in children and young adults with IgA nephropathy : an analysis of 261 cases from the VALIGA European cohort. *Pediatr Nephrol* 2016. doi : 10.1007/s00467-016-3469-3. 2016. [Epub ahead of print]
 28. Hirano D, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M ; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Association between low birth weight and childhood-onset chronic kidney disease in Japan : a combined analysis of a nationwide survey for paediatric chronic kidney disease and the National Vital Statistics Report. *Nephrol Dial Transplant* 2015. doi : 10.1093/ndt/gfv425. 2015. [Epub ahead of print]
 29. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Nakai H, Ito S, Harada R, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Iijima K, Honda M ; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society for Pediatric Nephrology. Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT. *Pediatr Nephrol* 2016 ; 31 : 105-112.
 30. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, Wong CS, Muñoz A,

- Betoko A, Mitsnefes M, Kaskel F, Greenbaum LA, Mak RH, Flynn J, Moxey-Mims MM, Furth S. Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents : The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 65 : 878-888.
31. Yamamura-Miyazaki N, Yamamoto K, Fujiwara K, Santo Y, Michigami T, Kitajima H, Satomura K. Risk factors associated with a decreased estimated glomerular filtration rate based on cystatin C levels in school-age children with extremely low birth weight. *Nephrology (Carlton)* 2016. doi : 10.1111/nep.12807. [Epub ahead of print]
 32. Starzec K, Klimek M, Grudzień A, Jagła M, Kwinta P. Longitudinal assessment of renal size and function in extremely low birth weight children at 7 and 11 years of age. *Pediatr Nephrol* 2016 ; 31 : 2119-2126.
 33. La Scola C, Ammenti A, Puccio G, Lega MV, De Mutiis C, Guiducci C, De Petris L, Perretta R, Venturoli V, Vergine G, Zucchini A, Montini G. Congenital solitary kidney in children : size matters. *J Urol* 2016 ; 196 : 1250-1256.
 34. Perlman S, Lotan D, Dekel B, Kivilevitch Z, Hazan Y, Achiron R, Gilboa Y. Prenatal compensatory renal growth in unilateral renal agenesis. *Prenat Diagn* 2016 Oct 12. doi : 10.1002/pd.4938. [Epub ahead of print]
 35. Gordon ZN, McLeod DJ, Becknell B, Bates DG, Alpert SA. Uroepithelial thickening on sonography improves detection of vesicoureteral reflux in children with first febrile urinary tract infection. *J Urol* 2015 ; 194 : 1074-1079.
 36. Gordon ZN, McLeod DJ, Ching CB, Herz DB, Bates DG, Becknell B, Alpert SA. Uroepithelial thickening improves detection of vesicoureteral reflux in infants with prenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2016 ; 12 : 257. e1-7.
 37. RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, Kropp BP, Skoog SJ, Nelson CP, Moxey-Mims M, Chesney RW, Carpenter MA. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 2367-2376.
 38. Cara-Fuentes G, Gupta N, Garin EH. The RIVUR study : a review of its findings. *Pediatr Nephrol* 2015 ; 30(5) : 703-706.