

本ガイドラインについて

1 ネフローゼ症候群とは

ネフローゼ症候群は糸球体基底膜障害の結果、高度蛋白尿、低蛋白血症と全身性の浮腫が起こる。欧米では、1年間に小児10万人に2人がネフローゼ症候群を発症する¹⁾。わが国では、1年間に約1,300人が新規発症例として小児慢性特定疾患治療研究事業に報告され、1年間に小児10万人に5人が発症する。小児ネフローゼ症候群の約90%は原因不明な特発性ネフローゼ症候群である。

小児特発性ネフローゼ症候群の初発時の第一選択薬は経口ステロイドで、この治療により約80%が寛解に至る（ステロイド感受性ネフローゼ症候群²⁾）。しかし、その80%は再発を起こし³⁾、そのうち半数が頻回再発例である⁴⁾。頻回再発型ネフローゼ症候群では、肥満、成長障害、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、副腎不全等のステロイドによる薬物有害反応が発現しやすい。ステロイド治療に反応しないステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の多くは腎不全に進行する。

2 本ガイドラインの目的

小児特発性ネフローゼ症候群は小児腎臓病領域で非常に重要な疾患であり、日本小児腎臓病学会では、小児特発性ネフローゼ症候群の薬物治療ならびに一般療法に関して適切な判断や決断を支援し、よりよい医療の提供に役立つことを目的に、ガイドラインを作成した。

なお、本ガイドラインの対象疾患は特発性ネフローゼ症候群であり、膜性腎症や腎炎によるネフローゼ症候群などは含まない。また、使用対象者は小児の腎臓専門医に限定せず、わが国の小児科専門医とする。

3 本ガイドラインの作成手順

診療ガイドラインの作成にあたっては「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」⁵⁾に従った。ガイドライン作成委員会の構成は、特発性小児ネフローゼ症候群の診療経験が豊富な、広く全国から選定された小児の腎臓専門医、腎臓内科専門医、診療ガイドライン作成の専門的知識を有するヘルスサイエンス情報専門員上級資格者、そして、患者・保護者とした。患者・保護者にも会議に参加していただき、ご意見をいただき、ガイドライン内でその疑問を解消し要望を反映する努力をした。また、ガイドライン作成に関与していない小児の腎臓専門医および外部査読委員として疫学の専門家から査読を受け、さらに、小児腎臓病学会ホームページにドラフトを公開しパブリックコメントを募った。執筆者は、各々の章に分かれてテーマに沿ってクリニカルクエスト（CQ）を作成し、エビデンスを集め評価する作業を行った。日本医学図書館協会の協力のもと、網羅的・系統的な文献の検索を行い、エビデンスを収集した。原則として、小児を対象とした原著論文を選択し、英語と日本語以外の論文、症例報告の論文を除外した。収集した文献を精読して、最終的に重要と考える文献を参考にした。これらの文献は各章末尾の「文献」に記載した。複数のCQから作成したステートメント（推奨）や文献検索のみに用いられたCQがあったため、CQそのものは掲載しなかった。

おもに用いたデータベースは、PubMedと医中誌Webである。検索は2012年6月30日までの文献としたが、それ以降の報告でも、必要に応じてできる限り採用した。各々の章で、特に重要な文献は、エビデンスレベルとともに質の評価をまとめて一覧にした構造化抄録を作成し、検討した。

なお、上記の手法で得られた文献以外に、参考にした二次資料についても章ごとに明示した。本文中

に引用表記をしていない二次資料は、当該の章全体の背景として用いたものである。

4 エビデンスレベルとステートメントの考え方

エビデンスレベルとは、該当する研究のデザインがどれくらい信頼性の高い結果を生み出しうるかを示すものである。エビデンスレベルが高いとされる研究デザインは、偶然やバイアスの可能性が低く、信頼性が高い。逆にエビデンスレベルの低い研究デザインでは、偶然やバイアスの可能性が高くなり、信頼性が低くなる。

本ガイドラインでは、エビデンスを水準の高いものから順にレベル1～6に分類した（表1）。

各章のはじめにステートメントを記した。忙しい臨床の現場を考慮し、エビデンスをもとに診療指針を簡潔に記した。その推奨の強さをグレードAからグレードDまでに分けた（表2）。

今回のガイドライン改訂にあたり、上記のごとく、現在、国際的に標準的な方法とされているevidence-based medicine（EBM）の手順に則って推奨を示す方針とした。しかし一般的にエビデンスが確立された診断法・治療法は約20%と少なく、小児特発性ネフローゼ症候群の分野でも同様に、レベルの高いエビデンスは少ない。そのため、それぞれの担当者が綿密に情報を収集し、その結果を作成委員に説明したうえで、作成委員会における直接討論も含め、推奨内容と推奨グレードについて十分に討議した。特に、一般的理解は得られているがエビデンスが十分確立していない場合、すなわちC1とC2では、デルファイ法は用いなかったものの各委員の発言力の大きさにとらわれることなく、全員のコンセンサスが得られるまで討議して決定した。

【表1】 エビデンスレベル

レベル1	レビュー，メタアナリシス
レベル2	ランダム化比較試験
レベル3	非ランダム化比較試験，非比較試験（単群の前向き介入試験）
レベル4	コホート研究，症例対照研究，横断研究，比較観察研究，非比較観察研究
レベル5	症例集積，症例報告，その他（記述的研究など）
レベル6	患者データに基づかない，専門委員会や専門家個人の意見

【表2】 推奨グレード

グレードA	強い科学的根拠があり，行うよう強く勧められる
グレードB	科学的根拠があり，行うよう勧められる
グレードC1	科学的根拠はないが，行うよう勧められる
グレードC2	科学的根拠がなく，行わないよう勧められる
グレードD	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり，行わないよう勧められる

5 本ガイドラインの使い方

エビデンスに基づいた診療ガイドラインの考え方は欧米で発達してきた。診療ガイドラインは「医療者と患者が特定の臨床現場で適切な判断を下せるよう支援する目的で、体系的な方法に則って作成された文書」と定義され6)、EBMの手順で作成することに最大の特徴があるとされている。ただし、ガイドラインを使用する際には、“ガイドライン＝エビデンスに基づいた医療”とは限らないことに注意すべきである。前述のとおり、臨床現場で行われる診断法・治療法の多くはいまだ経験的なものが多く、

エビデンスが十分集積されていない。ガイドラインは医療者の経験を否定するものではない。ガイドラインは医療者や患者の意思決定に寄与する判断材料の一つであり、使用者自身が批判的に吟味したうえで、その推奨を患者に適用するかどうか決定することが重要である。つまり、臨床現場では、エビデンスをもとに患者の病状と医療環境、患者の希望を考慮し、医療者の経験をふまえて、実施可能性を考えながら、意思決定する必要がある。

本ガイドラインにおけるステートメントのグレードは、エビデンスレベルだけでなくわが国における診療状況も鑑みて決定しており、本ガイドラインを使用する場合は、エビデンスレベルよりもステートメントのグレードを重視していただきたい。

今回の指針は恒久的なものではなく、発行の1年後に日本小児腎臓病学会の評議員に使用状況をアンケートなどで調査するとともに、学術委員により定期的に議論し、およそ3～5年おきに改訂することを予定している。

なお、本ガイドラインは医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではない。

6 利益相反

本ガイドライン作成にあたっては、日本小児腎臓病学会の学会運営費のみで行った。また、作成に関わったメンバー全員が利益相反に関する申告書を提出し、日本小児腎臓病学会で管理している。利益相反の存在がガイドラインの内容へ影響を及ぼさないように、メーリングリストでオープンな議論を行った。さらに、複数の査読委員（日本小児腎臓病学会の評議員、外部査読委員として疫学の専門家）からの意見やパブリックコメントを参考にして推敲を行った。

7 適応外薬の使用について

適応外薬を使用する際は、薬剤の特性、副作用を十分理解している必要がある。適応外薬を安易に使用することは避けなければならない。また、適応外薬を使用して副作用などの問題が起きた場合には、医薬品副作用被害救済制度の補償対象とならない場合があることに留意する必要がある。このことは患者やその保護者にも周知しておく必要がある。なお、免疫抑制薬は医薬品副作用被害救済制度の補償対象外である。

8 体重について

本ガイドラインでは、体重として実測した体重や年齢による標準体重は使用せず、患者の身長から算出した標準体重を使用する。これは、厚生労働省の「平成12年乳幼児身体発育調査報告書」および文部科学省の「平成12年度学校保健統計調査報告書」より作成された成長曲線から患者の実身長が標準身長となる暦年齢を割り出し、その年齢の標準体重を患者の標準体重とするものである。

文献

- 1) Schlesinger ER, et al.:The nephrotic syndrome:Its incidence and implications for the community. Am J Dis Child 1968;116:623-632.
- 2) Koskimies O, et al.:Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1982;57:544-548.
- 3) Tarshish P, et al.: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.

- 4) Anonymous:Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. N Engl J Med 1982;306:451-454.
- 5) 福井次矢ほか編集:Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007, 東京, 医学書院, 2007.
(<http://minds4.jcqh.or.jp/minds/glg/glg.pdf>)
- 6) Clinical Practice Guidelines:Directions for a New Program, edited by Field MJ, et al., Washington, D.C., National Academy Press, 1990.

定義

用語	定義
ネフローゼ症候群	高度蛋白尿（夜間蓄尿で 40mg/hr/m ² 以上）または早朝尿で尿蛋白クレアチニン比 2.0g/gCr 以上、かつ低アルブミン血症（血清アルブミン 2.5 g/dL 以下）
完全寛解	試験紙法で早朝尿蛋白陰性を 3 日連続して示すもの、または早朝尿で尿蛋白クレアチニン比 0.2g/gCr 未満を 3 日連続して示すもの
不完全寛解	試験紙法で早朝尿蛋白 1+以上または早朝尿で尿蛋白クレアチニン比 0.2g/gCr 以上を示し、かつ血清アルブミン 2.5g/dL を超えるもの
再発 ^{*1,2}	試験紙法で早朝尿蛋白 3+以上を 3 日連続して示すもの
ステロイド感受性	プレドニゾン連日投与開始後 4 週間以内に完全寛解するもの
頻回再発	初回寛解後 6 か月以内に 2 回以上再発、または任意の 12 か月以内に 4 回以上再発したもの
ステロイド依存性	プレドニゾン減量中またはプレドニゾン中止後 14 日以内に 2 回連続して再発したもの
ステロイド抵抗性	プレドニゾンを 4 週間以上連日投与しても、完全寛解しないもの
initial nonresponder	ネフローゼ症候群初発時にステロイド抵抗性になったもの
late nonresponder	以前ステロイド感受性だったものがステロイド抵抗性になったもの
難治性ネフローゼ症候群	ステロイド感受性のうち、標準的な免疫抑制薬治療では寛解を維持できず、頻回再発型やステロイド依存性のままで、ステロイドから離脱できないもの ステロイド抵抗性のうち、標準的な免疫抑制薬治療では完全寛解しないもの

*1 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版では、再発の定義を寛解後尿蛋白 40mg/hr/m² 以上あるいは試験紙法で早朝尿蛋白 100mg/dL（試験紙法で 2+）以上を 3 日間示すものとしていた。本ガイドラインでは、KDIGO ガイドライン、Pediatric Nephrology 第 6 版にならい、試験紙法で早朝尿蛋白 3+以上を 3 日連続して示すものとした。

*2 試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上が 3 日以上続く場合は、再発を念頭において診療にあたる。また急激に尿蛋白が増加した場合は特に注意する。

参考にした二次資料

- Kidney Disease Improving Global Outcomes: Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Kidney Int Suppl* 2012;2:163-171.
- Niaudet P, et al.: Idiopathic nephrotic syndrome in children: Clinical aspects. in *Pediatric Nephrology*, 6th ed, edited by ED Avner, et al., Berlin Heidelberg, Springer, 2009:667-702.
- Gipson DS, et al.: Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009;124:747-757.