

「フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の診断・管理の手引き」

はじめに

生後3か月以内に発症するネフローゼ症候群を先天性ネフローゼ症候群と言い、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群はその代表的疾患となっています。フィンランドでは新生児およそ8,000人に1人の頻度で発症すると示されており、出生後間もなくから高度のネフローゼ症候群がみられ、敗血症や血栓症など生命を脅かす重篤な合併症があるため、かつては管理困難で予後不良な疾患でした。

1990年以降に診断と管理指針がフィンランドから提示され、それをもとに各国の状況に見合った管理がなされるようになり治療成績が大きく改善しています。最終的な治療法は腎移植になりますが、出生後の診断から始まり、ネフローゼ期、腎不全期(保存期・透析期)、腎移植期それぞれに必要な不可欠な管理があります。

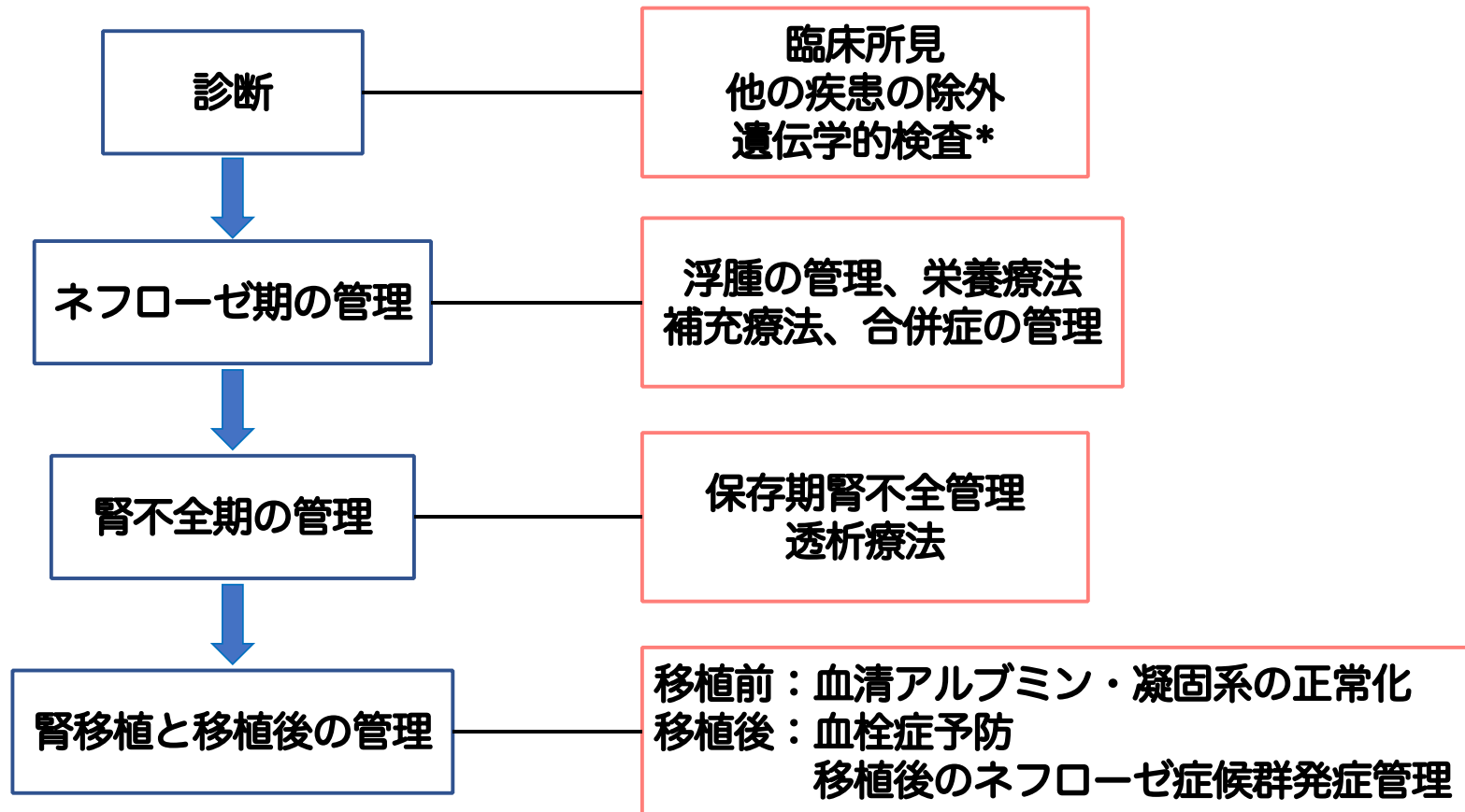
今回、海外からの報告に加え、今までの厚労科研究結果によって得られた本邦における診断、管理の状況を踏まえた上で、「フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の診断・管理の手引き」を作成することになりました。希少で重篤な疾患であることから、ランダム化比較試験などはなされていないため、ケースシリーズや症例報告などを参考にして手引きの作成を行いました。今後も定期的に見直しを行い、改訂をしていく予定ですが、この手引きがフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の管理にあたっている医師の助けになれば幸いです。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」研究班
先天性ネフローゼ症候群（CNS）グループ

研究分担者
濱崎祐子

図 診断・管理のフローチャート



* 日本小児腎臓病学会のホームページの特殊検査協力施設参照

第1章 診断 (図)

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群 (congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: CNF) を含む生後 1 年以内に発症するネフローゼ症候群 (生後 3 か月以内を先天性ネフローゼ症候群 (congenital nephrotic syndrome: CNS)、以後を乳児ネフローゼ症候群と呼ぶ) には、種々の疾患が含まれる (表 1 参照) (1, 2)。

CNF に関しては、臨床症状と検査所見で暫定的に診断し、可能な範囲で腎組織や遺伝学的情報を加えて総合的に診断するという流れになる (2)。

以下のような臨床・検査所見が診断のための補助となる。

- ・ 母体の血清・羊水中の α フェトプロテイン濃度の高値
- ・ 胎盤重量が出生体重の 25% 以上
- ・ 血清アルブミン濃度：1.0 g/dL 未満
- ・ タンパク尿：2,000 mg/dL 以上 (血清アルブミン濃度 1.5 g/dL 以上に補正した場合)
- ・ 先天性ネフローゼ症候群を呈する他疾患を除外 (表 1 参照)
- ・ 生後 6 か月まで、腎機能正常 (Cr 0.2-0.3 mg/dL)
- ・ 家族歴あり

(近親婚の有無 同胞の情報是有用)

参考所見

- ・ *NPHS1* 遺伝子の異常
- ・ 腎組織上の *NPHS1* 蛋白の免疫染色異常

表1 先天性・乳児ネフローゼ症候群を呈する主な原因疾患 (文献1、文献2より一部改変)

疾患	原因遺伝子 (OMIM)
原発性	
フィンランド型先天性ネフローゼ (CNF)	<i>NPHS1</i> (602716)
びまん性メサンギウム硬化 (DMS)	<i>WT1</i> (607102)、 <i>PLCE1</i> (608414)
巣状糸球体硬化症	<i>NPHS2</i> (604766)、 <i>PLCE1</i>
Denys-Drash 症候群	<i>WT1</i>
Pierson 症候群	<i>LAMB2</i> (150325)
nail-patella 症候群	<i>LMX1B</i> (602575)
Herlitz 致死型表皮水泡症	<i>LAMB3</i> (150310)
Galloway-Mowat 症候群	<i>OSGEP</i> (610107)、 <i>LAGE3</i> (300060)
微小変化型ネフローゼ症候群	
ミトコンドリア異常	コエンザイム Q10 合成系、 <i>COQ2</i> (609825)、 <i>COQ6</i> (614647)、 <i>ADCK4</i> (615567)
その他	
二次性	
感染症	
梅毒	トキソプラズマ
マラリア	サイトメガロウイルス
風疹	B型肝炎 HIV
全身性エリテマトーデス (SLE)	
抗中性エンドペプチダーゼ抗体の母体からの移行	

表 1 先天性・乳児ネフローゼ症候群を呈する主な原因疾患（文献 1、文献 2
より一部改変）

先天性・乳児ネフローゼ症候群を呈する主な原因疾患を示す。本手引きでは、我が国における CNF 診断の概念を整理することを主目的としたため、遺伝子の列記を避けて表記した。

第2章 管理 (図)

ステートメント

1. 浮腫の管理

- ① 生命を脅かす二次的な合併症の原因となる低アルブミン血症や浮腫に対して、経静脈的なアルブミン製剤の補充を行う（補充例は以下の通り）。またアルブミン製剤の投与時には適宜フロセミド 0.5-1.0 mg/kg を併用する。
例 20%アルブミン製剤 1-2 g/kg/2時間 1日1-3回
20%アルブミン製剤 2-4 g/kg/6-8時間 1日1回
20%アルブミン製剤 2-4 g/kg/24時間持続補充
- ② アンジオテンシン変換酵素阻害薬（カプトプリル 1-5 mg/kg/day）で尿蛋白を減少させることに加え、Medical nephrectomy が可能である。薬物療法で管理に難渋する場合は腎臓を摘出する。
- ③ 本邦の症例では片腎摘出で浮腫の管理が可能なが多い。その後、上記②の薬物療法を追加しても管理に難渋する場合は、対側腎を摘出し腹膜透析を導入する。
- ④ 免疫抑制療法は根拠に乏しく、避けるべきである。

2. 栄養療法

高カロリー（100-130kcal/kg/day）を目標に栄養管理をする。

3. 補充療法

ビタミンD（アルファカルシドール 0.1-0.3 μ g/day など）、総合ビタミン製剤、マグネシウム（50 mg/day）、カルシウム（500-1,000 mg/day）、カリウムなどのミネラルを補充する。甲状腺ホルモンは生下時からTSHの値によらず補充を開始（開始量：5 μ g/kg/day 程度）し、その後はTSH 5 μ IU/mL以下を目標に投与する。

4. 合併症の管理

- ① 血栓症予防のため生後4週頃から抗血小板薬（アスピリンやジピリダモール）と抗凝固薬（ワルファリンカリウム）を投与する。
- ② 予防的な抗菌薬やガンマグロブリンの投与は推奨しない。敗血症を疑った場

合は、早期に血液培養検体を採取し広域抗菌薬を投与するとともに、必要に応じてガンマグロブリンを投与する。

- ③ ワクチン接種は積極的に行うが、腎移植に備えた抗体獲得のための反復投与は高度な蛋白尿や浮腫が軽減してからが望ましい。

5. 透析療法

CNF では体格の小さい乳幼児期に透析導入になることが多く、血液透析では連日に近い頻度の透析が避けられない。在宅治療を目指すためには、腹膜透析が望ましい。

解説

CNF は、小児特発性ネフローゼ症候群とは異なり根本的な疾患治癒のための治療が存在しない疾患である。治療の最終目標は、自己腎機能を廃絶させ、腎移植を行うことである。そのため、その治療は、ネフローゼ期、腎不全期、腎移植後の3段階に分けて考える(図)。ネフローゼ期では、高度蛋白尿に伴う浮腫ならびに喪失物質の補充が管理の中心となり、感染症や血栓症などの合併症の予防を行いながら、適切な栄養管理を行い、患児の成長発達を促す。腎不全期には多くの患児は腹膜透析(peritoneal dialysis: PD)をうけ、最終的な目標である腎移植が可能となる体格を目指していく(3-6)。

1. 浮腫の管理

アルブミン製剤の補充と利尿薬

CNF における高度蛋白尿(1,000-10,000 mg/dL)の場合は、生命を脅かす浮腫や栄養失調、感染症、成長障害など二次的な合併症が必発である。これらの管理のためには、経静脈的なアルブミン製剤の補充が必須となる。

高度蛋白尿の場合、アルブミン補充を行っても血清アルブミン値の上昇は一時的であるため、目標の血清アルブミン値は定めない。アルブミン製剤の漫然とした補充は避けるべきであり、その適応は、著明な胸水や腹水、重度の消化器症状、浮腫による重度の活動性低下、感染症合併時、外科的治療施行時などである。

CNF の児に対するアルブミン製剤は、欧米の成書では (7)、20%アルブミン 3-4g/kg/day を 1-3 回に分けて補充し徐々に夜間 1 回の長時間 (6-8 時間) に移行する方法が記載されている。夜間の安定したアルブミン補充には中心静脈カテーテル留置が不可欠であり、その留置の有無や患児の状態に応じて複数の方法が選択肢となり、以下に例を示す。

- ① 20%アルブミン製剤 1-2 g/kg/2 時間 1 日 1-3 回
- ② 20%アルブミン製剤 2-4 g/kg/6-8 時間 1 日 1 回
- ③ 20%アルブミン製剤 2-4 g/kg/24 時間持続補充。

周術期には③の 24 時間持続補充を考慮する。またアルブミン製剤の補充時には適宜フロセミド 0.5-1.0 mg/kg を併用する。

補充のために中心静脈カテーテル留置を行う場合には、内頸静脈を第一選択とする。腎移植のために大腿静脈を温存し、将来の内シャント作製のために鎖骨下静脈への留置も避けることが望ましい。中心静脈カテーテル留置に伴い血栓症 (肺塞栓症など) や菌血症を来した報告もあり (8)、メリット・デメリットのバランスを患児毎に考慮し留置の適応を判断する必要がある。

薬物療法

CNF の児において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) やインドメタシン*で尿蛋白を減少させることができたと報告されている (5, 9-12)。更に、Medical nephrectomy の目的としても使用される。近年欧州小児腎臓病学会 (ESPN) の CNF 例の検討により、ACEI 開始前後で有意に血清アルブミン値が上昇しアルブミン製剤の補充量が減少したとの報告がある (13)。ACEI はレニンアンジオテンシン系を抑制することで輸出細動脈を選択的に拡張し糸球体濾過圧を下げることで尿蛋白を減少させ、ポドサイトの保護作用も有する (14)。蛋白尿を減らすための第一選択薬としては、論文報告が多い短時間作用型のカプトプリル 1-5 mg/kg/day を使用する。診断がつき、高度蛋白尿が持続することが判明したら開始を検討する。開始時には、血管内脱水の状態にないこと、低血圧がないことを確認し、カプトプリル 0.5-1.0 mg/kg/day 分 3 から開始する。腎機能を頻回に確認することが必要である。一方、低血圧によりなかなか極量まで使用できないことが多い。難治例の場合には、インドメタシン*の追加投与が考慮される。Fin-major や Fin-minor など主に重症型の変異がある CNF の児では

ACEI やインドメタシン*には反応が乏しい事が多いが、変異によっては蛋白尿を減少させることが可能である (15, 16)。

* インドメタシン：現在内服薬は販売されていない。

腎臓摘出

薬物療法による浮腫および合併症の管理には限界があり、多くの症例で腎臓摘出が必要となる。

片腎摘出により蛋白尿を減らし、アルブミン製剤の補充回数を減らすことが可能である (17, 18)。本邦では Fin-major、Fin-minor 変異例の報告は無く、フィンランドのような重症例が少ないため、片腎摘出で浮腫の管理が可能なことが多い。その実情を反映し、本邦の全国アンケート調査では CNF の児 33 例中 25 例に中央値 13 か月齢 (3-96 か月齢) の時期に片腎摘出が行われており、一期的に両腎摘出を行った例はなかった (19)。なお、片腎摘出後すぐに透析導入になることは比較的少ない。片腎摘出後も浮腫の管理に難渋する場合は、腎摘出前には副作用のため積極的な使用が困難であった ACEI やインドメタシン*による薬物療法の追加が有効な場合がある (5)。それでも管理に難渋する場合は、対側腎を摘出し PD を導入する。

ここで移植を想定した自己腎摘出および移植までの経過は、主に①片腎摘→対側腎摘→PD→腎移植、②片腎摘→PD→腎移植 (移植時に必要に応じて対側腎摘) が挙げられる (1)。内科的治療に奏効しない場合は、低年齢でも腎摘を考慮することになり、欧米では片腎摘出は平均 2.6 か月、両腎摘出及び PD 施行まで平均 36.5 か月、移植まで平均 54 か月との報告がある (5)。本邦の結果では、片腎摘出月齢の中央値 13 か月、PD 開始月齢中央値 21 か月、腎移植月齢中央値 59 か月であった (19)。基本的に、移植時は静脈 (下大静脈もしくは総腸骨静脈) への吻合が容易な右側を移植床にすることが推奨され、移植時に右腎は摘出可能なため、移植に先行する片腎摘は左側が望ましい。以後、PD によって管理を行い、腎移植を行う。本邦において、移植腎は成人から提供されることが多いため、レシピエントが 15 kg 以下の場合は、移植床拡大のために移植時に移植床と同側腎臓の摘出が考慮される。

一方、フィンランドで見られる Fin-major や Fin-minor 変異のある高度蛋白尿 (10,000 mg/dL 程度) の児では、片腎摘出で劇的に蛋白尿を減少させることは難しいため、フィンランドではこのような児に対して従来早い時期 (7kg が目安) から一期的に両腎摘出および PD 導入を行い、その後 10kg を目安に腎移植を行ってきた (4)。近年 ESPN による CNF 例の検討により、薬物療法を基本とした保存的療法が、早い時期での両腎摘出および PD 導入に取って替わる可能性が示されており (13)、今後更なる検討が必要となる。なお、生後 6 か月未満の両腎摘出では、レニンが不足し、術直後に著明な低血圧を呈することがあるので注意が必要である (20)。

免疫抑制療法

CNF は希少な疾患であり、ステロイドやシクロスポリンなどの免疫抑制薬を使用した大規模な研究はない。CNF も含めた遺伝性のネフローゼ症候群 (NS) の報告においても、ステロイドやシクロスポリンによって寛解に至った症例はほとんどない (21-24)。ヨーロッパとトルコの先天性ネフローゼ症候群 (CNS) 45 人の報告では、1 人のみがステロイド治療で寛解に至っているが、その遺伝学的背景は不明 (フィンランド型かどうかは明らかでない) である (25)。NPHS1, NPHS2, WT1, PLCE1 の一部の症例では免疫抑制療法で改善を認めたとの報告もあるが、そのメカニズムは不明である (26-29)。ステロイドやシクロスポリンがポドサイトに直接作用し、基底膜の安定化に寄与している可能性がある。しかしながら、CNF を含めた CNS の児は一般的にはポドサイトおよびその関連遺伝子に重篤な変異を有することが多く免疫抑制療法には反応しない。本邦の全国アンケート調査では、CNF の 29 例中 3 例にステロイドを使用し全例が無効、また、28 例中 3 例に免疫抑制薬を使用し 1 例が部分寛解していたのみであった (19)。以上より免疫抑制療法は根拠に乏しく避けるべきであると考えられる。

2. 栄養療法

CNF の児は、消化管の浮腫や腹水で食欲が低下し、吸収も不良である。2 歳までの乳幼児期には、栄養状態が精神運動発達を含めた成長を決定する主要因子であるため (30)、必要なエネルギー摂取が経口で不十分な場合は必ず経鼻胃管や胃瘻などを用いた経管栄養を行う。経管栄養が困難な場合は中心静脈栄養を

考慮する。患者数の多いフィンランドからの栄養管理の指針は、高カロリー（100-130 kcal/kg/day）、高蛋白（3-4 g/kg/day）とされている(4, 6, 7)が、これは夜間の中心静脈栄養を併用して達成しうる目標値である。積極的な中心静脈栄養併用を行わないわが国の管理では、成長および発達のために高カロリー（100-130 kcal/kg/day）を達成することを目標とする。母乳や人工乳がまず使用されるがそれらの容量あたりのエネルギーは決して多くないため、エネルギーを稼ぐためにブドウ糖（粉飴）やMCTオイル（脂肪乳剤、10-15 mL/day）などの併用も有効である。

3. 補充療法

ビタミンD（アルファカルシドール 0.1-0.3 μ g/day など）や総合ビタミン製剤、マグネシウム（50 mg/day）、カルシウム（500-1000 mg/day）、カリウムなどのミネラルの補充も忘れてはならない。なお、投与量はそれぞれの正常値を目安に調整する。

トランスフェリン、トランスコバラミン、エリスロポエチンが尿中に喪失するため貧血になりやすい(31)。貧血に対するエリスロポエチンの投与は、尿中喪失があるため通常の慢性腎臓病患者への投与量よりも大量に必要になることが多い。また、銅やセルプラスミンの尿中への喪失による好中球減少と貧血も報告されており(32, 33)、その際は評価した上で補充を考慮する必要がある。

一般的にCNFも含めたネフローゼ症候群(NS)の児では、サイロキシン結合グロブリン(TBG)の漏出により、しばしば血清の甲状腺ホルモンが低値となる(34-36)。また血清甲状腺ホルモン低値を反映して甲状腺刺激ホルモン(TSH)が上昇し、甲状腺ホルモンの補充でTSHが正常化すると報告されている(37)。通常は血清甲状腺ホルモンが低値となる前にTSHが上昇するが、CNFの新生児期では血清甲状腺ホルモン値が低値であっても、TSHが生後1か月までは正常であることがあり、TSHの値によらず生下時から甲状腺ホルモンを補充する(5, 7)。開始時は、チラーヂンとして5 μ g/kg/day程度から開始し、生後1か月以後はTSH 5 μ IU/mL以下の維持を目標にその投与量を調整する。

大変まれではあるがCNFで副腎不全を呈することがあり、その場合はステロイドの補充が必要となる。副腎不全の機序として、CNFの患者で副腎の石灰化を認めることがあるため、副腎血栓の可能性があると報告されている(38)。

4. 合併症の管理

死因となる血栓症の予防や感染症の対策が必須である。血栓症は永続的な神経合併症の原因にもなる(4, 5)

プラスミノゲンやアンチトロンビンⅢ(ATⅢ)の尿中への喪失の代償としてタンパク合成が活性化され、マクログロブリン、フィブリノゲン、トロンボプラスチン、凝固因子Ⅱ, V, VII, X, XⅢが上昇する(39)。そのため血栓症や重篤な凝固合併症がCNFを含めたNSの児で報告されている(40, 41)。本邦の全国アンケート調査では、CNF 32例中5例で血栓症を呈していた(19)。血栓症予防に対して生後4週頃から抗血小板薬(アスピリン 3-5 mg/kg やジピリダモール)と抗凝固薬(ワルファリンカリウム (PT-INR で2程度が目標))を投与する。血管内処置を含めた外科的処置の際は抗血小板薬や抗凝固薬を5-7日前から中止し、ATⅢを正常化させるため一時的にATⅢ 50単位/kgを補充する。

ガンマグロブリンや補体B因子とD因子の尿中への喪失により(42)、NSの児は特に肺炎球菌などの莢膜を有する細菌の感染症に罹患しやすい。本邦の全国アンケート調査では、CNF 32例中19例で観察期間中に感染症の既往があった(19)。CNF 21例のネフローゼ期(中央値1.1年)の感染症の種類や頻度を後方視的に分析した報告がある(43)。敗血症が2.5回/年、敗血症疑いが2.5回/年あったが、中心静脈カテーテルの有無は発症率に影響を与えなかった。また、予防的な抗菌薬やガンマグロブリンの投与は発症率を減らさなかった。以上より、予防的な抗菌薬やガンマグロブリンの投与は耐性菌の出現や輸血製剤の投与というデメリットを考慮し、推奨しない。しかし、敗血症を疑った場合は、早期に血液培養検体を採取し広域抗菌薬を投与するとともに、必要に応じてガンマグロブリンを投与する。皮下注用ガンマグロブリン製剤については、他疾患における報告が数件あり(44-46)、今後の症例の蓄積が望まれる。なお、尿中への喪失により、CRP値は低めとなるため注意する。また、腎摘により敗血症の発症率を減らすことが可能である。

腎移植後は生ワクチンの接種が困難となるため、定期予防接種はすべて行い、任意予防接種やニューモバックス®の接種も積極的に検討する。ネフローゼ期はIgGが尿中に喪失するため、腎移植に備えた抗体獲得のための反復接種は、高度な蛋白尿や浮腫が軽減してからが望ましい。

5. 透析療法

本邦の全国アンケート調査では、CNF 33 例中 26 例に PD が行われており、PD 開始年齢の中央値は 21 か月（4-90 か月）であった（19）。PD 管理の間に、全身状態の改善、筋肉量の増加、成長のキャッチアップが報告されている（47-49）。また本邦において、血液透析（hemodialysis: HD）は 33 例中 1 例で行われていた（19）。CNF は体格の小さい乳幼児期に透析導入になることが多く、HD では連日に近い頻度となってしまふ。在宅治療を目指すために、本邦では PD を選択することが多い。

透析用カテーテルを用いて HD を施行する際は、内頸静脈を第一選択とする。腎移植のために大腿静脈を温存し、将来の内シャント作製のために鎖骨下静脈への留置を避けることが望ましい。

CNF の児はしばしば単径ヘルニアを合併するため、PD カテーテルを挿入する際には先行的に評価および治療を行うことを検討する。また移植時、移植床は右側になることが多いため PD カテーテルは左側に挿入するのが望ましい。

6. 腎移植

体格の目安として、身長 75-80cm、体重約 8-10kg になった時点で腎移植を考慮する（50）。本邦の全国アンケート調査では、CNF 33 例中 17 例で腎移植が行われており、中央値は 59 か月（34-96 か月）であった（19）。CNF 児への腎移植では、感染症による死亡と血栓症による移植腎喪失が問題となるため、高度蛋白尿に伴う低蛋白・低ガンマグロブリン血症状態や過凝固状態から脱した状態で腎移植を行うことが望ましい（51, 52）。本邦における単施設の検討では、血清アルブミン > 2.5g/dL となってから移植を行ったことにより、移植後血栓症の発生はなかったと報告されている（53）。低蛋白血症の是正を計画的に行う必要があるため、移植時期が調整できない献腎移植の選択は難しい。

腎移植後は基本的に生ワクチン接種が困難となるため、定期予防接種はすべて行い、任意予防接種やニューモバックス®の接種も積極的に検討する。ネフローゼ期は IgG が尿中に喪失するため、腎移植に備えた抗体獲得のための反復接種は、高度な蛋白尿や浮腫が軽減してからが望ましい。

移植後のネフローゼ発症は、CNFにおける移植腎廃絶の原因の一つである。Fin-major、Fin-minorの遺伝子を有する患児では、ネフローゼ発症のリスクが高く、5年生着率は72%であったと報告されている(54)。ネフローゼを発症した患児に対する治療としては、ステロイド、シクロフォスファミド、リツキシマブ、血漿交換の有用性が報告されている(54-60)。これら治療報告については主にフィンランドからであり、ネフローゼの発症には抗ネフリン抗体の関与が示されている。一方、本邦の症例における抗ネフリン抗体の関与は不明であるためリツキシマブ、血漿交換の有用性が得られない可能性があり注意を要する。

参考文献

1. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology*. 2009;24(11):2121-8.
2. Lipska-Zietkiewicz BS, Ozaltin F, Holtta T, Bockenhauer D, Berody 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 Hum Genet*. 2020;28(10):1368-78.
3. Hamed RM, Shomaf M. Congenital nephrotic syndrome: a clinico-pathologic study of thirty children. *Journal of nephrology*. 2001;14(2):104-9.
4. Holmberg C, Antikainen M, Ronnholm K, Ala Houhala M, Jalanko H. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatric nephrology*. 1995;9(1):87-93.
5. Kovacevic L, Reid CJ, Rigden SP. Management of congenital nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology*. 2003;18(5):426-30.
6. Savage JM, Jefferson JA, Maxwell AP, Hughes AE, Shanks JH, Gill D. Improved prognosis for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type in Irish families. *Arch Dis Child*. 1999;80(5):466-9.
7. Ellis D, Avner WEH, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa, Francesco Emma, Stuart L. Goldstein. Congenital Nephrotic Syndrome. In: *Pediatric Nephrology*, p753-776, Springer; 2016.
8. Makonkawkeyoon K, Silvilairat S, Chartapisak W. Successful treatment of neonatal pulmonary thrombosis in congenital nephrotic syndrome. *Cardiology in the young*. 2013;23(2):271-3.
9. Guez S, Giani M, Melzi ML, Antignac C, Assael BM. Adequate clinical control of congenital nephrotic syndrome by enalapril. *Pediatric nephrology*. 1998;12(2):130-2.
10. Heaton PA, Smales O, Wong W. Congenital nephrotic syndrome responsive to captopril and indometacin. *Arch Dis Child*. 1999;81(2):174-5.
11. Pomeranz A, Wolach B, Bernheim J, Korzets Z, Bernheim J. Successful treatment of Finnish congenital nephrotic syndrome with captopril and indomethacin. *The Journal of pediatrics*. 1995;126(1):140-2.
12. Sreedharan R, Bockenhauer D. Congenital nephrotic syndrome responsive to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Pediatric nephrology*. 2005;20(9):1340-2.
13. Dufek S, Holtta T, Trautmann A, Ylinen E, Alpay H, Ariceta G, Aufricht C, Bacchetta J, Bakkaloglu SA, Bayazit A, Cicek RY, Dursun I, Duzova A, Ekim M, Iancu D, Jankauskiene A, Klaus G, Paglialonga F, Pasini A, Printza N, Said Conti V, do Sameiro Faria M, Schmitt CP, Stefanidis CJ, Verrina E, Vidal E, Vondrak K, Webb H, Zampetoglou A,

Bockenbauer D, Edefonti A, Shroff R. Management of children with congenital nephrotic syndrome: challenging treatment paradigms. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2019;34(8):1369-77.

14. Copelovitch L, Guttenberg M, Pollak MR, Kaplan BS. Renin-angiotensin axis blockade reduces proteinuria in presymptomatic patients with familial FSGS. *Pediatric nephrology*. 2007;22(10):1779-84.

15. Lemley KV. Neonatal nephrotic presentation of a child with heterozygous NPHS1 mutation. *Pediatric nephrology*. 2006;21(6):864-6.

16. Patrakka J, Kestila M, Wartiovaara J, Ruotsalainen V, Tissari P, Lenkkeri U, Mannikko M, Visapaa I, Holmberg C, Rapola J, Tryggvason K, Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney international*. 2000;58(3):972-80.

17. Coulthard MG. Management of Finnish congenital nephrotic syndrome by unilateral nephrectomy. *Pediatric nephrology*. 1989;3(4):451-3.

18. Mattoo TK, al-Sowailem AM, al-Harbi MS, Mahmood MA, Katawee Y, Hassab MH. Nephrotic syndrome in 1st year of life and the role of unilateral nephrectomy. *Pediatric nephrology*. 1992;6(1):16-8.

19. Hamasaki Y, Hamada R, Muramatsu M, Matsumoto S, Aya K, Ishikura K, Kaneko T, Iijima K. A cross-sectional nationwide survey of congenital and infantile nephrotic syndrome in Japan. *BMC nephrology*. 2020;21(1):363.

20. van Lieburg AF, Monnens LA. Persistent arterial hypotension after bilateral nephrectomy in a 4-month-old infant. *Pediatric nephrology*. 2001;16(7):604-5.

21. Buscher AK, Kranz B, Buscher R, Hildebrandt F, Dworniczak B, Pennekamp P, Kuwertz-Broking E, Wingen AM, John U, Kemper M, Monnens L, Hoyer PF, Weber S, Konrad M. Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(11):2075-84.

22. Giglio S, Provenzano A, Mazzinghi B, Becherucci F, Giunti L, Sansavini G, Ravaglia F, Roperto RM, Farsetti S, Benetti E, Rotondi M, Murer L, Lazzeri E, Lasagni L, Materassi M, Romagnani P. Heterogeneous genetic alterations in sporadic nephrotic syndrome associate with resistance to immunosuppression. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26(1):230-6.

23. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, Zalewski I, Imm A, Ruf EM, Mucha B, Bagga A, Neuhaus T, Fuchshuber A, Bakkaloglu A, Hildebrandt F, Arbeitsgemeinschaft Fur Padiatrische Nephrologie Study G. Patients with

mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN. 2004;15(3):722-32.

24. Buscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, Baig S, Lange-Sperandio B, Jungraithmayr T, Weber LT, Kemper MJ, Tonshoff B, Hoyer PF, Konrad M, Weber S, German Pediatric Nephrology A. Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN. 2016;11(2):245-53.

25. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, Hangan D, Ozaltin F, Zenker M, Hildebrandt F, Arbeitsgemeinschaft fur Paediatriche Nephrologie Study G. 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(4):e907-19.

26. Gellermann J, Stefanidis CJ, Mitsioni A, Querfeld U. Successful treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with WT1 mutations. *Pediatric nephrology*. 2010;25(7):1285-9.

27. Heeringa SF, Vlangos CN, Chernin G, Hinkes B, Gbadegesin R, Liu J, Hoskins BE, Ozaltin F, Hildebrandt F, Members of the APNSG. Thirteen novel NPHS1 mutations in a large cohort of children with congenital nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(11):3527-33.

28. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nurnberg G, Garg P, Verma R, Chaib H, Hoskins BE, Ashraf S, Becker C, Hennies HC, Goyal M, Wharram BL, Schachter AD, Mudumana S, Drummond I, Kerjaschki D, Waldherr R, Dietrich A, Ozaltin F, Bakkaloglu A, Cleper R, Basel-Vanagaite L, Pohl M, Griebel M, Tsygin AN, Soylyu A, Muller D, Sorli CS, Bunney TD, Katan M, Liu J, Attanasio M, O'Toole J F, Hasselbacher K, Mucha B, Otto EA, Airik R, Kispert A, Kelley GG, Smrcka AV, Gudermann T, Holzman LB, Nurnberg P, Hildebrandt F. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nature genetics*. 2006;38(12):1397-405.

29. Malina M, Cinek O, Janda J, Seeman T. Partial remission with cyclosporine A in a patient with nephrotic syndrome due to NPHS2 mutation. *Pediatric nephrology*. 2009;24(10):2051-3.

30. Karlberg J. On the construction of the infancy-childhood-puberty growth standard. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1989;356:26-37.

31. Toubiana J, Schlageter MH, Aoun B, Dunand O, Vitkevici R, Bensman A, Ulinski T. Therapy-resistant anaemia in congenital nephrotic syndrome of the Finnish

type--implication of EPO, transferrin and transcobalamin losses. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(4):1338-40.

32. Ulinski T, Aoun B, Toubiana J, Vitkevic R, Bensman A, Donadieu J. Neutropenia in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of urinary ceruloplasmin loss. *Blood*. 2009;113(19):4820-1.

33. Niel O, Thouret MC, Berard E. Anemia in congenital nephrotic syndrome: role of urinary copper and ceruloplasmin loss. *Blood*. 2011;117(22):6054-5.

34. Chadha V, Alon US. Bilateral nephrectomy reverses hypothyroidism in congenital nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology*. 1999;13(3):209-11.

35. Dagan A, Cleper R, Krause I, Blumenthal D, Davidovits M. Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(6):2171-5.

36. Gavin LA, McMahon FA, Castle JN, Cavalieri RR. Alterations in serum thyroid hormones and thyroxine-binding globulin in patients with nephrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978;46(1):125-30.

37. McLean RH, Kennedy TL, Rosoulpour M, Ratzan SK, Siegel NJ, Kauschansky A, Genel M. Hypothyroidism in the congenital nephrotic syndrome. *The Journal of pediatrics*. 1982;101(1):72-5.

38. Pezzuti IL, Silva IN, Albuquerque CT, Duarte MG, Silva JM. Adrenal insufficiency in association with congenital nephrotic syndrome: a case report. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(5-6):565-7.

39. Panicucci F, Sagripanti A, Vispi M, Pinori E, Lecchini L, Barsotti G, Giovannetti S. Comprehensive study of haemostasis in nephrotic syndrome. *Nephron*. 1983;33(1):9-13.

40. Llach F, Papper S, Massry SG. The clinical spectrum of renal vein thrombosis: acute and chronic. *The American journal of medicine*. 1980;69(6):819-27.

41. Horsch S, Schaper J, Roll C. Lesions in congenital nephrotic syndrome. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(2):221.

42. Mathias R, Stecklein H, Guay-Woodford L, Harmon WE, Harris HW, Jr. Gamma globulin deficiency in newborns with congenital nephrotic syndrome. *The New England journal of medicine*. 1989;320(6):398-9.

43. Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H. Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. *Pediatric nephrology*. 1997;11(2):148-52.

44. 黒川 麻里、前原 健二、西山 慶、竹本 竜一、落合 政行、大賀 正一. 低ガンマグロブリン血症を呈した乳児腹膜透析症例に対する皮下注用ガンマグロブリン製剤の臨床的有

用性. 日本小児腎不全学会雑誌. 2018;38:114-7.

45. 富樫 篤生, 要藤 裕孝, 水上 都, 津川 毅, 竹内 孝子, 鎌崎 穂高, 永井 和重, 提 裕幸. 皮下注用免疫グロブリン製剤への変更後に安定した血清 IgG トラフ値を維持できている無ガンマグロブリン血症の 1 例. 臨床小児医学. 2016;64(1-6):25-8.

46. 足洗 美穂, 金兼 弘和, 今井 耕輔, 木村 菜美子, 陳 菜穂, 岡野 翼, 小野 真太郎, 田中 真理[久保田], 宮本 智史, 小林 千佳, 満生 紀子, 青木 由貴, 田中 絵里子, 高木 正稔, 森尾 友宏. 低または無ガンマグロブリン血症 50 例に対する皮下注用人免疫グロブリン製剤導入. 日本小児科学会雑誌. 2016;120(12):1772-81.

47. Holttä T, Happonen JM, Ronnholm K, Fyhrquist F, Holmberg C. Hypertension, cardiac state, and the role of volume overload during peritoneal dialysis. *Pediatric nephrology*. 2001;16(4):324-31.

48. Holttä T, Ronnholm K, Jalanko H, Holmberg C. Clinical outcome of pediatric patients on peritoneal dialysis under adequacy control. *Pediatric nephrology*. 2000;14(10-11):889-97.

49. Laakkonen H, Holttä T, Lonnqvist T, Holmberg C, Ronnholm K. Peritoneal dialysis in children under two years of age. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(5):1747-53.

50. Holmberg C, Jalanko H, Koskimies O, Leijala M, Salmela K, Eklund B, Ahonen J. Renal transplantation in small children with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Transplantation proceedings*. 1991;23(1 Pt 2):1378-9.

51. Kim MS, Stablein D, Harmon WE. Renal transplantation in children with congenital nephrotic syndrome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatric transplantation*. 1998;2(4):305-8.

52. Salvatierra O, Jr., Millan M, Concepcion W. Pediatric renal transplantation with considerations for successful outcomes. *Seminars in pediatric surgery*. 2006;15(3):208-17.

53. Hamasaki Y, Muramatsu M, Hamada R, Ishikura K, Hataya H, Satou H, Honda M, Nakanishi K, Shishido S. Long-term outcome of congenital nephrotic syndrome after kidney transplantation in Japan. *Clinical and experimental nephrology*. 2018;22(3):719-26.

54. Patrakka J, Ruotsalainen V, Reponen P, Qvist E, Laine J, Holmberg C, Tryggvason K, Jalanko H. Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of nephrin. *Transplantation*. 2002;73(3):394-403.

55. Lane PH, Schnaper HW, Vernier RL, Bunchman TE. Steroid-dependent nephrotic syndrome following renal transplantation for congenital nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology*. 1991;5(3):300-3.

56. Flynn JT, Schulman SL, deChadarevian JP, Dunn SP, Kaiser BA, Polinsky MS, Baluarte HJ. Treatment of steroid-resistant post-transplant nephrotic syndrome with cyclophosphamide in a child with congenital nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology*. 1992;6(6):553-5.
57. Laine J, Jalanko H, Holthofer H, Krogerus L, Rapola J, von Willebrand E, Lautenschlager I, Salmela K, Holmberg C. Post-transplantation nephrosis in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Kidney international*. 1993;44(4):867-74.
58. Kuusniemi AM, Qvist E, Sun Y, Patrakka J, Ronnholm K, Karikoski R, Jalanko H. Plasma exchange and retransplantation in recurrent nephrosis of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1). *Transplantation*. 2007;83(10):1316-23.
59. Chaudhuri A, Kambham N, Sutherland S, Grimm P, Alexander S, Concepcion W, Sarwal M, Wong C. Rituximab treatment for recurrence of nephrotic syndrome in a pediatric patient after renal transplantation for congenital nephrotic syndrome of Finnish type. *Pediatric transplantation*. 2012;16(5):E183-7.
60. Holmberg C, Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. *Pediatric nephrology*. 2014;29(12):2309-17.

図 診断・管理のフローチャート

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の診断・管理のフローチャートを示す。