

## 第68回日本小児保健協会学術集会 教育講演

## 3歳児検尿・学校検尿の子ども腎臓病診療における役割

中西浩一 (琉球大学大学院医学研究科育成医学 (小児科) 講座)

## I. はじめに

本邦では3歳児検尿, 学校検尿などの検診システムが整備され, 腎疾患の早期発見に寄与している。一方, 検尿では発見できないことが多い先天性腎尿路異常がしばしば問題となる。

本邦では学校検尿によりIgA腎症が早期に発見され, 発症早期からの臨床試験が実施され, 世界にその成果を発信している。

## II. 学校検尿の歴史

学校検尿腎臓検診は, 慢性に経過する種々の腎尿路系疾患を早期発見し, 早期治療を行うことで治癒もしくは予後を改善することを目的として, 1974年4月より学校保健法(2009年より学校保健安全法に改正)の改訂施行により開始された。開始直後は小・中学生を対象としたが, 現在では幼稚園・小・中・高校生をカバーし, 厚生労働省管轄の3歳児検尿や, 保育所に通う児童の増加に伴い保育園児の検尿も行われている。学校検尿の有用性が認められ, 台湾, 韓国, フィリピン, シンガポールでも同様のスクリーニングが行われている。現在, 学校検尿では少なくとも尿蛋白・潜血・尿糖がチェックされる。起床第1尿(早朝尿)を試験紙により2回検査し, 異常所見を示す児童は精密検査が必要となる。しかし, 欧米では費用対効果の面から, 無症候性の小児すべてを対象としたスクリーニング検査を実施することに対する異論も多い。

## III. 学校検尿により発見される検尿異常の頻度

2010年に東京で実施された学校検尿では, 最終的に顕微鏡的血尿は全対象の約1%に, 蛋白尿は約0.3~

0.5%に, 蛋白尿血尿合併は約0.1%にみられた。小児の慢性糸球体腎炎の半数以上は学校検尿により発見されており, その多くはCKDステージ1の段階で発見される<sup>1,2)</sup>。また, IgA腎症の70~80%, 膜性増殖性腎炎の65~80%は学校検尿により発見される<sup>3)</sup>。1972年1月~2017年2月に神戸大学・和歌山県立医科大学小児科で腎生検を行い, 新規にIgA腎症と診断した551人のうち, 431人(78.2%)は学校検尿, 97人(17.6%)は肉眼的血尿, 残り23人(4.2%)は浮腫を契機に発見されており, その多くは無症候性血尿/蛋白尿として早期に発見されている。

## IV. 学校検尿の有用性

過去の小児IgA腎症における本邦の検討では, 発症15年目で57%の症例は尿所見が正常化しているが, 9%は腎不全に進行し, 34%の症例で血尿・蛋白尿が持続していた<sup>4-6)</sup>。その後は, 尿所見が正常化する症例は少なく, 血尿・蛋白尿持続例の多くが将来, 腎不全に進行する可能性があった。予後不良因子の検討がなされ, 腎生検時1g/日/m<sup>2</sup>体表面積以上の高度蛋白尿を呈する症例, びまん性(WHO分類80%以上)メサンギウム増殖を示す症例, 30%以上の糸球体に半月体を認める症例の予後は不良であることがわかり<sup>7)</sup>, 1990年頃から小児IgA腎症の治療が積極的に行われるようになった。小児IgA腎症500例において, 1976~1989年と1990~2004年の2つの期間に分けて腎生存率を比較検討し, 後者の期間において有意に良好であり, 特にびまん性メサンギウム増殖を示す重症例において顕著であったことが示されている。これらのことは, 1990年以降本邦において, 多剤併用療法やアンジオテンシン変換酵素阻害薬が積極的に用いら

れた結果と考えられ、長期予後についても改善されている<sup>8,9)</sup>。また、学校検尿が1974年に開始されて以降、年次とともに慢性糸球体腎炎による透析導入者は減少している。さらに1983～1999年の末期腎不全患者の年齢別原疾患の米国との比較では、わが国では透析導入患者の高齢化が米国に比べ顕著であり、1999年には、わが国の45歳未満の慢性糸球体腎炎による透析導入患者数が減少している<sup>10)</sup>。学校検尿を受けた世代における慢性糸球体腎炎による透析導入患者の減少は、学校検尿が慢性糸球体腎炎の早期発見、早期治療に貢献したことを示唆するデータである。

## V. 尿 所 見

### 1. 血 尿

血尿の診断は、尿色調、試験紙法による尿潜血反応、尿沈渣による。尿潜血反応は1+（ヘモグロビン0.06mg/dL）以上を陽性とする。疑陽性、偽陰性に注意する。

- ・疑陽性：ミオグロビン尿（横紋筋融解）、ヘモグロビン尿（溶血）、過酸化物の混入、など。
- ・偽陰性：アスコルビン酸（ビタミンC）含有、劣化した試験紙、など。

沈渣は尿中赤血球数算定のため必要である。一般的に顕微鏡による尿沈渣検査によって行われ、5個/HPF（400倍強拡大1視野）以上を血尿とする。そのほか無遠心尿でのフローサイトメトリー法（FCM法）などがあり、この場合は20個/ $\mu$ L以上を血尿とする。沈渣では、赤血球形態の観察と赤血球円柱や顆粒円柱など円柱の有無を観察する。低張尿（赤血球が破壊される）や新鮮でない検体では赤血球が存在しても沈渣で確認できないことがある。また、ある種の薬物で尿の色が赤くなることがあり注意を要する。

### 2. 蛋白尿

通常正常では100mg/m<sup>2</sup>/day（4 mg/m<sup>2</sup>/hr）以下の蛋白しか尿中に排泄されない。これを超えて尿中に蛋白が排泄される状態を蛋白尿という。40mg/m<sup>2</sup>/hr以上を高度蛋白尿と呼び、低蛋白血症をきたしやすい。蛋白尿は生理的にもみられ、病的意義の有無の評価が必要となる。

蛋白尿の評価の際、現実的に蓄尿は煩雑であり、特に小児においては不正確なことが多い。1回尿の尿蛋白/尿Cr比は蛋白尿の指標として簡便かつ有用であ

り、これにより蛋白尿の有無の判定が可能である。

- ・尿蛋白/尿Cr比の正常値：0.70g/gCr 未満（1～6か月）、0.55g/gCr 未満（6か月～1歳）、0.40g/gCr 未満（1～2歳）、0.30g/gCr 未満（2～3歳）、0.15g/gCr 未満（3歳以上）

小児では、体位性（起立性）蛋白尿の頻度が成人と比較して高く、その鑑別が必要である。随時尿で尿蛋白を認めるときは、起床第1尿（早朝尿）による再検査が必要である。起立性蛋白尿の長期予後は良好とされている。

起床第1尿（早朝尿）の採取は、就寝直前の排尿、起床直後の採尿が重要である。中間尿採取も併せ、これらの三点の徹底が検尿精度を向上させる。激しい運動を連日している場合、起床第1尿（早朝尿）で尿蛋白を認めるが、運動をしばらく中止すると完全に正常化する例がしばしばみられ注意を要する。

### 3. 尿の濃淡

尿蛋白定量の際は、尿の濃淡を考慮し、尿中Crとセットで測定することが重要である。例えば、定性で（1+）以上である30mg/dLの尿蛋白濃度であっても尿Crが200mg/dLであれば、尿中蛋白/Cr比は0.15であり正常上限である。年長児ではしばしばこのようなことがみられる。逆に、定性で（-）と考えられる7.5mg/dLであっても尿中Crが50mg/dLであれば、これも尿中蛋白/Cr比は0.15であり正常上限である。若年で尿濃縮力が低い場合や、疾病のため尿の濃縮力に障害がある場合などは、定性や尿蛋白濃度単独の測定では異常を見逃す可能性がある。これが、3歳児検尿において先天性腎尿路異常を発見できない原因の一つである。

## VI. IgA 腎症の自然歴

学校検尿システムの確立により、日本では無症候性の状態からの発見が可能となり、IgA腎症のみならず慢性腎炎の詳細な自然歴がわかるようになった。

IgA腎症はすべての年齢で発症し得るが、10代後半から30代前半が好発年齢で、男女比は男性が多いとする報告が多い<sup>11)</sup>。1972年1月～2017年2月に神戸大学・和歌山県立医科大学小児科で腎生検を行い、新規にIgA腎症と診断した16歳未満530人の発症年齢は、男女ともに中央値は10歳だが、小学生以下の年齢の発症も少数ながらも存在する（5.7%）。

また、IgA腎症は無治療では予後不良であるが、その一方で、自然に寛解する症例が存在する。本邦小児IgA腎症における自然寛解についての検討がなされている<sup>12)</sup>。1972年1月～2000年12月までの期間に新規診断された555人の小児IgA腎症症例の中から、軽症小児IgA腎症と診断され、内服なしで経過観察された96人の検討によると、少なくとも全患者（555人）の約10%の症例において、投薬なしで自然寛解がみられたことが明らかになった<sup>12)</sup>。軽症例においては自然寛解する可能性も考慮に入れ、初期から侵襲性の高い治療を行うことは躊躇される。一方、腎生検で診断した時点で確実に自然寛解を予測することは困難であり、蛋白尿がみられる症例を無治療で観察することは現在では問題があり、国際的なエビデンスとのバランスを考えると、レニンアンジオテンシン変換酵素阻害薬が第一選択と考えられる。

かつては、腎臓病は不治の病であり、安静、入院、食事療法を強化しないと長期生存が期待できないと考えられた時期があり、過剰な制限を行ってきたが、近年、腎臓病の治療法、予後の改善により運動制限、食事制限に関する生活制限に対する考え方も変遷してきている。さらに、運動は長期の蛋白尿や腎機能を悪化させず、運動耐用性を改善し、患者のQOLを上げるとの報告もあることから、平成24年度の新学習指導要領の全面実施に伴い、「学校検尿のすべて：平成23年度改訂」では、学校生活管理指導表の指導区分の目安も改訂されており、運動制限は、運動することが患児に何らかの不利益をもたらす場合を除き、基本的に行われなくなっている。なお、「学校検尿のすべて」については令和2年度改訂版が作成されている。食事についても、小児の正常な成長および発達にとって適切な栄養摂取は不可欠であり、小児慢性腎臓病患者では、健常児と遜色なく成長するために、健常児と同等の十分なエネルギー摂取が必要であるとKDOQIのガイドライン、CARIのガイドラインにも明記されており、また成人では有効とされている蛋白質制限についても、2007年のコクランレビューで蛋白質摂取制限には小児慢性腎臓病の進行を抑制し得る明らかな効果はないと結論づけられていることから、高血圧、腎機能低下、浮腫がある場合を除き食事制限は不要である。

## VII. 小児IgA腎症の治療研究

### 1. びまん性メサンギウム増殖を示す重症小児IgA腎症の治療研究

#### i. 多剤併用療法の検討

びまん性メサンギウム増殖を示す小児IgA腎症症例を、プレドニゾロン+アザチオプリン+ヘパリン・ワーファリン+ジピリダモールによる多剤併用療法群と、ヘパリン・ワーファリン+ジピリダモールによる抗凝固・抗血小板治療群に分け、2年間治療を行うランダム化比較試験（多剤併用療法群40例、抗凝固・抗血小板治療群38例）が実施された（1990～1995年）<sup>13)</sup>。

治療終了後、多剤併用療法群では1日尿蛋白量は有意に減少したのに対し、抗凝固・抗血小板治療群では蛋白尿の改善を認めず、1例は腎不全へと進行した。また、病理所見では、硬化糸球体は多剤併用療法群では治療前後での変化はなく腎炎の進行は認められなかったが、抗凝固・抗血小板治療群では、治療前3.9%から治療後16.4%と増加し腎炎は進行した。本試験においては、長期予後についても追跡され、多剤併用療法群では初回腎生検後15年目までに末期腎不全に至った症例は2例であったのに対し、抗凝固・抗血小板治療群では12年目までに5例が末期腎不全に進行しており、両群間に有意な差が認められた<sup>9)</sup>。本試験の結論として、びまん性メサンギウム増殖を示す重症小児IgA腎症の治療法として早期の多剤併用療法は有効で、腎炎の進行を阻止し、長期予後を改善することが明らかとなった。

#### ii. プレドニゾロン単独治療の検討

次に、プレドニゾロン単独治療の効果を検討するため、びまん性メサンギウム増殖を示す小児IgA腎症症例を、プレドニゾロン+アザチオプリン+ヘパリン・ワーファリン+ジピリダモールによる多剤併用療法群と、プレドニゾロン単独治療群に分け、2年間治療を行うランダム化比較試験（各群40例）が全国の多施設で実施された（1994～2000年）<sup>14)</sup>。

多剤併用療法群、プレドニゾロン単独治療群ともに、治療終了時の1日蛋白尿量は有意に減少したが、尿蛋白消失率は多剤併用療法群の方が有意に高かった。多剤併用療法群では、治療終了時の硬化糸球体比率は増加しなかったが、プレドニゾロン単独治療群では、治療前3.1%から治療後14.6%と硬化糸球体は有意に増加

した。結論として、びまん性メサンギウム増殖を示す重症小児 IgA 腎症の治療法として多剤併用療法はプレドニゾロン単独治療の効果に勝ることが明らかになった。

多剤併用療法は、比較的安全な治療法であるが、大腿骨頭壊死等のステロイドによる副作用に注意を要する。また、アザチオプリンによる白血球減少などの有害事象のために投薬中止・再開となる煩雑さを考慮し、アザチオプリンの代わりにミゾリピンを用いる多剤併用療法の有効性および安全性も前方視的パイロット研究により確認されている(1998~2003年)<sup>15)</sup>。

### iii. プレドニゾロン+ミゾリピン併用治療の検討

上記の2つの試験の結果を踏まえ免疫抑制剤の重要性を考慮し、次にプレドニゾロン+ミゾリピン併用治療の効果を検討するため、びまん性メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症症例を、プレドニゾロン+ミゾリピン+ヘパリン・ワーファリン+ジピリダモールによる多剤併用療法群と、プレドニゾロン+ミゾリピン併用治療群に分け、2年間治療を行うランダム化比較試験(多剤併用療法群34例、プレドニゾロン+ミゾリピン併用治療群36例)が全国多施設によって実施された(2001~2011年)<sup>16)</sup>。

多剤併用療法群、プレドニゾロン+ミゾリピン併用治療群ともに、治療終了時の1日蛋白尿量は有意に減少したが、尿蛋白消失率は多剤併用療法群の方が有意に高かった。結論として、びまん性メサンギウム増殖を示す重症小児 IgA 腎症の治療法として多剤併用療法はプレドニゾロン+ミゾリピン併用治療に比べ蛋白尿消失の点からみると効果は若干勝るが、近年報告されているワーファリン血管石灰化作用によるワーファリン関連腎症の問題などを考慮すると、ワーファリンを含む多剤併用療法の実施については慎重にならざるを得ない。レニン・アンジオテンシン(RA)系抑制薬の国際的エビデンスの蓄積も考慮し、今後はプレドニゾロン+ミゾリピン+RA系抑制薬の併用治療が妥当と考えられる。

## 2. 微小変化・巣状メサンギウム増殖を示す軽症小児 IgA 腎症の治療研究

巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症では、発症後10年目までに腎不全に進行する症例は1%に過ぎないが、発症10年後に血尿・蛋白尿が持続する症例は40%あり、蛋白尿が持続する巣状メサンギウ

ム増殖を示す症例は、その後慢性腎不全に進行する可能性が高い<sup>17)</sup>。また、診断時に微小蛋白(<0.5g/日/1.73m<sup>2</sup>)を呈する症例の長期予後についても、発症後15年までは腎機能低下例はないことが確認されているが、4例が経過中に免疫抑制療法を必要としており、予後良好と考えられる症例においても長期的に厳重な経過観察が必要である<sup>18)</sup>。

近年、国際的に比較的安全で有効な IgA 腎症の治療として RA 系抑制薬の効果が証明されており<sup>19~22)</sup>、小児においてもアンジオテンシン変換酵素阻害薬であるリシノプリルの小児高血圧に対する有効性と安全性が報告された<sup>23)</sup>。

### i. リシノプリル単独療法の検討

小児 IgA 腎症研究会により、本剤の巣状メサンギウム増殖を示す軽症小児 IgA 腎症における治療研究(リシノプリル単独群40例)が行われ、2年間内服後の尿蛋白消失率が約80%であり、副作用は少なく比較的安全であることが確認された(1998~2003年)<sup>24)</sup>。結論として、巣状メサンギウム増殖を示す軽症小児 IgA 腎症の治療法としてリシノプリル単独療法は有効かつ安全であることが示された。

その後、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の慢性腎不全における腎機能保護作用の確立を受けて研究が進められ、エナラプリル+ロサルタン併用療法の各単独療法に比較した蛋白尿減少効果に対する有用性が示され<sup>25)</sup>、IgA 腎症を含む小児慢性糸球体腎炎を対象とした研究で、ロサルタンカリウムの蛋白尿減少に対する有効性と安全性が報告された<sup>26)</sup>。

### ii. リシノプリル+ロサルタン併用治療の検討

日本小児腎臓病研究グループ(JSKDC)により、軽度蛋白尿/巣状メサンギウム増殖を示す軽症小児 IgA 腎症に対するリシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタン併用治療の有効性と安全性を検証するための多施設共同非盲検ランダム化比較試験(JSKDC01試験;リシノプリル単独群28例、リシノプリル+ロサルタン併用治療群29例)が実施された(2005~2012年)<sup>27)</sup>。

治療終了時の1日蛋白尿量は両群で有意に減少し、尿蛋白消失率はリシノプリル単独群、リシノプリル+ロサルタン併用治療群ともに差はなかった(89.0%, 89.3%)。また、病理所見、副作用についても両群に差はなかった。結論として、巣状メサンギウム増殖を示す軽症小児 IgA 腎症の治療法としてリシノプリル+

ロサルタン併用療法はリシノプリル単独療法に比べて利点が検出できなかったため、リシノプリル単独療法が推奨されることを示した。

RA系阻害薬は、比較的安全な薬剤ではあるが、脱水時の急性腎障害に注意を要し、その十分な説明が必要である。また、催奇形性も考慮されるため、妊娠の可能性がある場合には注意が必要である。

## VIII. 小児IgA腎症診療ガイドライン

臨床試験の結果を踏まえ、日本小児腎臓病学会では小児IgA腎症に関して、2007年に「小児IgA腎症治療ガイドライン1.0版」が、さらに近年、改訂版の「小児IgA腎症診療ガイドライン2020」が作成されている。ガイドラインでは、臨床・組織学的に大きく軽症例と重症例の2つに分類して治療指針が示されている。重症例ではプレドニゾン＋ミゾリビン＋リシノプリルが、軽症例ではリシノプリルが治療例として示されている。

治療の効果判定は腎生検により行うことが望ましいが、長期間の経過観察が必要なIgA腎症症例に再生検を反復することは現実的ではないため、日常診療では尿蛋白正常化（尿蛋白/尿クレアチニン比0.15未満）を目標に管理を行う。治療効果を判定して治療を切り替えるタイミング、尿所見正常化後どのような経過観察が適切かについては今後検討すべき課題である。

## IX. おわりに

本邦では、学校検尿により日本人小児のデータに基づくIgA腎症におけるエビデンスを創出してきた。一方、世界的観点からするとユニークなものとなっており、明らかに本邦小児の予後が良好であるにもかかわらず、受け入れられているとは言い難い。さらに、本邦においても成人の治療との整合性が十分とは言えず、移行医療を考えるうえで今後の課題である。

## 文 献

- 1) Murakami M, Yamamoto H, Ueda Y, et al. Urinary screening of elementary and junior high-school children over a 13-year period in Tokyo. *Pediatr Nephrol* 1991 ; 5 : 50-53.
- 2) Murakami M, Hayakawa M, Yanagihara T, et al. Proteinuria screening for children. *Kidney Int* 2005 ; 94 (Suppl) : S23-27.
- 3) Kitagawa T. Lessons learned from the Japanese nephritis screening study. *Pediatr Nephrol* 1988;2: 256-263.
- 4) Yoshikawa N, Iijima K, Ito H. IgA nephropathy in children. *Nephron* 1999 ; 83 : 1-12.
- 5) Yoshikawa N, Tanaka R, Iijima K. Pathophysiology and treatment of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 446-457.
- 6) Nakanishi K, Yoshikawa N. Immunoglobulin A nephropathies in children (includes HSP). In : Avner ED, et al. (eds.) *Pediatric Nephrology* 7th ed. Heidelberg : Springer, 2016 : 983-1034.
- 7) Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. Prognostic indicators in childhood IgA nephropathy. *Nephron* 1992 ; 60 : 60-67.
- 8) Yata N, Nakanishi K, Shima Y, et al. Improved renal survival in Japanese children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 905-912.
- 9) Kamei K, Nakanishi K, Ito S, et al. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1301-1307.
- 10) Yamagata K, Iseki K, Nitta K, et al. Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 433-443.
- 11) D'Amigog. The commonest glomerulonephritis in the world : IgA nephropathy. *Q J Med* 1987 ; 64 : 709-727.
- 12) Shima Y, Nakanishi K, Hama T, et al. Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2013 ; 28 : 71-76.
- 13) Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, et al. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 101-109.
- 14) Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, et al. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy : a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 511-517.
- 15) Yoshikawa N, Nakanishi K, Ishikura K, et al. Combination therapy with mizoribine for severe

- childhood IgA nephropathy : a pilot study. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 757-763.
- 16) Shima Y, Nakanishi K, Kaku Y, et al. Combination therapy with or without warfarin and dipyridamole for severe childhood IgA nephropathy : an RCT. *Pediatr Nephrol*. 2018 ; doi : 10.1007/s00467-018-4011-6. [Epub ahead of print] (2018年11月)
- 17) Neelakantappa K, Gallo GR, Baldwin DS. Proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1988 ; 33 : 716-721.
- 18) Higa A, Shima Y, Hama T, et al. Long-term outcome of childhood IgA nephropathy with minimal proteinuria. *Pediatr Nephrol* 2015 ; 30 : 2121-2127.
- 19) Cheng J, Zhang W, Zhang XH, et al. ACEI/ARB therapy for IgA nephropathy : a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2009 ; 63 : 880-888.
- 20) Reid S, Cawthon PM, Craig JC, et al. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 16 : (3) : CD003962.
- 21) Praga M, Gutiérrez E, González E, et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors : a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 1578-1583.
- 22) Woo KT, Lau YK, Zhao Y, et al. Disease progression, response to ACEI/ATRA therapy and influence of ACE gene in IgA nephritis. *Cell Mol Immunol* 2007 ; 4 : 227-232.
- 23) Soffer B, Zhang Z, Miller K, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens* 2003 ; 16 : 795-800.
- 24) Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, et al. Efficacy and safety of lisinopril for mild childhood IgA nephropathy : a pilot study. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 845-849.
- 25) Russo D, Minutolo R, Pisani A, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 18-25.
- 26) Ellis D, Vats A, Moritz ML, et al. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 2003 ; 143 : 89-97.
- 27) Shima Y, Nakanishi K, Sako M, et al. Lisinopril versus lisinopril and losartan for mild childhood IgA nephropathy : a randomized controlled trial (JSKDC01 study). *Pediatr Nephrol* 2019 ; 34 : 837-846.