

[Children \(Basel\)](#). 2022 Oct; 9(10): 1467.

Published online 2022 Sep 26. doi: [10.3390/children9101467](https://doi.org/10.3390/children9101467)

PMCID: PMC9600377

PMID: [36291403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36291403/)

Intrinsic Kidney Pathology in Children and Adolescents Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review

COVID-19 ワクチン接種後の小児および青年における内因性腎病理:システマティック レビュー

[Henry H. L. Wu](#),^{1,*} [Mohan Shenoy](#),^{2,3} [Philip A. Kalra](#),^{3,4} and [Rajkumar Chinnadurai](#)^{3,4}

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9600377/>

関連データ

[データの利用可能性に関する声明](#)

抄録

小児および青年を対象とする世界的な COVID-19 ワクチン接種プログラムは、小児集団における COVID-19 mRNA ワクチンの安全と有効性を確認した国際的な臨床試験データに基づいて開発されている。COVID-19 ワクチン接種が腎臓に及ぼす影響は、両者の複雑な免疫介在性の関係によって説明できると考えられているが、COVID-19 ワクチン接種がどのようにして腎の病態を誘発する可能性があるかについての病態生理学的機序は、現時点では十分に解明されていない。COVID-19 ワクチン接種後の内因性腎病変は成人で報告されているが、そのような症例が小児および青年で高頻度に報告されるようになったのは最近のことである。PRISMA のチェックリストに従って、最新の文献の系統的レビューを実施し、小児および青年における COVID-19 ワクチン接種後に報告された一連の内因性腎病変について概要を示した。2022 年 6 月 30 日以前に公表された、COVID-19 ワクチン接種後の小児または青年(18 歳以下)における新規発症または再発した内因性腎病理を報告した英語の研究論文が全て、定性分析の対象として選択された。発表された 13 の論文から選択された 18 症例のうち、IgA 腎症が 10 例(急性血液透析を必要とする急速進行性糸球体腎炎が 1 例)、微小変化群(MCD)が 5 例、MCD/尿細管間質性腎炎(TIN)併発が 1 例、TIN が 2 例であった。COVID-19 ワクチン接種のベネフィットはリスクをはるかに上回るため、現在のところ、特定の状況が存在しない限り、接種を避けるべきとする適応はない。

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

予備的なエビデンスに基づく今回の系統的レビューの結果をまとめると、COVID-19 ワクチン接種により腎臓に生じる有害作用は、接種を受けた多くの小児および青年のうち少数の小児および青年に影響を及ぼしている。既存の慢性腎臓病を抱えて生活している人など、罹病状態がより重い小児および青年に対するワクチン接種を支持する十分な理由が現在も存在する。COVID-19 ワクチン接種を受けた全ての小児および青年に対して綿密な観察が推奨されており、特に先行する内因性腎病変を有する小児および青年では、再発リスクを同定するために綿密な観察が推奨される。

Keywords: intrinsic kidney pathology, children, adolescents, COVID-19 vaccination, systematic review

1.はじめに

2019年に発生した新型コロナウイルス感染症(Coronavirus disease 2019:COVID-19)のパンデミックは、世界的に大きな影響を及ぼしており、地域内での罹病および死亡のリスクを増大させる可能性がある[1,2]。世界保健機関(World Health Organization:WHO)の登録データによると、2022年7月末までにCOVID-19の急性感染症と同等された個人のうち、直接的または間接的にCOVID-19感染が原因であった死亡例が全世界で645万例発生している[1]。現時点では、COVID-19の症状と死亡率を低下させる確実な治療法や予防戦略はまだない。COVID-19を標的とした様々なワクチン接種の革新を受けて、COVID-19の有病率を低下させるための主要な戦略として集団予防接種プログラムが各国政府から登場してきた[3]。ワクチン接種プログラムの導入は、パンデミック初期からすでに提唱されていた公衆衛生上の感染緩和策を補完するものである[3]。複製欠陥ウイルスベクターおよびメッセンジャーRNA(mRNA)ワクチンを対象としたCOVID-19ワクチン接種プログラムが過去2年間にわたり成人を対象として実施されてきたが、小児および青年に対するCOVID-19 mRNAワクチンの安全と有効性に関する臨床試験データがより明確に示されたことを受けて、小児および青年に対するCOVID-19 mRNAワクチン(Pfizer-BioNTech BNT162b2, Moderna mRNA-1273, 2022年6月)の接種が最近になって承認され、特定のレジメンのみでの接種が推奨されるようになった[4,5,6,7]。Pfizer-BioNTech BNT162b2 および Moderna mRNA-1273 ワクチンの安全性を評価した臨床試験では、いずれの患者においても重度の有害作用が確認された症例はなかった[4,5,6]。mRNA ワクチンの機序には、重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)のスパイクタンパク質をコードする脂質ナノ粒子ヌクレオシド修飾 mRNA が関与しており、宿主への付着と SARS-CoV-2 のウイルス侵入を媒介している[8,9]。

COVID-19 ワクチン接種が腎臓に及ぼす影響については、広く議論されている。様々な腎組織病理の発生と COVID-19 ワクチン接種との間には、複雑な免疫介在性の関係が存在すると推定されているが、責任ある病態生理学的機序はまだ十分に確立されていない[10,11]。COVID-19 ワクチン接種後に内因性腎病変が新規発症または再発した患者の疫学、病態生理、危険因子および予後に関するデータが報告されており、小児および青年と比較して成人で頻度が高くなっている[12,13,14,15]。世界中で COVID-19 ワクチンの接種を受けている小児および青年の数が増加していることを考慮すると、COVID-19 ワクチンの接種後に小児および青年に発生したポド細胞症、糸球体疾患、その他の内因性腎疾患の新規発症例または再発例を記載した症例報告が徐々に公表されている。報告された症例のほとんどは腎生検後に組織学的に診断されたものであるが、一部の症例は腎疾

患に関連する病歴、COVID-19 ワクチン接種時期との相関、非侵襲的検査、および治療反応を通じて決定された経験的診断である。COVID-19 ワクチン接種後に小児および青年で内因性腎病変がどのように発現するかの機序を解明することは、成人に比べて困難となる可能性があるが、その理由は、幼児に対して侵襲的腎生検を実施することには倫理的な限界があり、現在のところ信頼性の高い非侵襲的診断検査がないためである[16]。

2022年7月の時点で、小児および青年におけるCOVID-19 ワクチン接種後の内因性腎病理に関する知見を要約したシステマティックレビューは公表されていない。我々は、小児および青年におけるCOVID-19 ワクチン接種後に発現した内因性の腎病変の範囲を明らかにするために、現在の文献の系統的な臨床的レビューを実施した。

2.材料と方法

2.1.適格基準

COVID-19 ワクチン接種後の小児または青年(18歳以下)における新規発症または再発した内因性腎病理を報告した全ての研究論文が対象とされた。対象とした論文では、自然腎と移植腎の両方における内因性腎の病理が記載されていた。我々は、レビューのために英語で発表された全文記事のみを選択した。2022年6月30日以前に公表された研究のみを対象とした。

2.2.探索戦略と研究の選択

2人の独立した著者(H.H.L.W.およびR.C.)により、「PubMed」、「Web of Science」、「EMBASE」および「Medline-ProQuest」のデータベースにおいて系統的な文献検索が行われた。検索語句には以下の語句が含まれていた:「COVID-19 ワクチン接種」AND「腎病理組織」AND「小児」;「SARS-CoV-2 ワクチン接種」AND「腎病理組織」AND「小児」;「COVID-19 ワクチン接種」AND「腎病理組織」AND「小児」;「COVID-19 ワクチン接種」AND「腎病理組織」AND「小児」;「SARS-CoV-2 ワクチン接種」AND「腎病理組織」AND「小児」;「COVID-19 ワクチン接種」AND「ネフローゼ症候群」AND「小児」;「COVID-19 ワクチン接種」AND「糸球体腎炎」AND「小児」;「COVID-19 ワクチン接種」AND「腎症」AND「小児」;「COVID-19 ワクチン接種」AND「腎病理組織」AND「青年」;「COVID-19 ワクチン接種」AND「腎病理組織」AND「青年」;「COVID-19 ワクチン接種」AND「ネフローゼ症候群」AND「青年」;「COVID-19 ワクチン接種」AND「ネフローゼ症候群」AND「青年」;「SARS-CoV-2 ワクチン接種」AND「腎症」AND「青年」;「SARS-CoV-2 ワクチン接種」AND「腎症」AND「青年」;「COVID-19 ワクチン接種」AND「腎症」AND「青年」;「COVID-19 ワクチン接種」AND「腎症」AND「青年 AND "糸球体腎炎" AND "青年"; "SARS-CoV-2 ワクチン接種" AND "糸球体腎炎" AND "青年"論文はH.H.L.W.とR.C.によって関連性についてスクリーニングされ、重複した公表文献は削除された。H.H.L.W.とR.C.の両者が重複したスクリーニングと適格性の確認を実施した。研究の選択プロセスは、Preferred reporting items for systematic reviews and meta analyses(PRISMA)ガイドラインを用いて実施された(図1)。

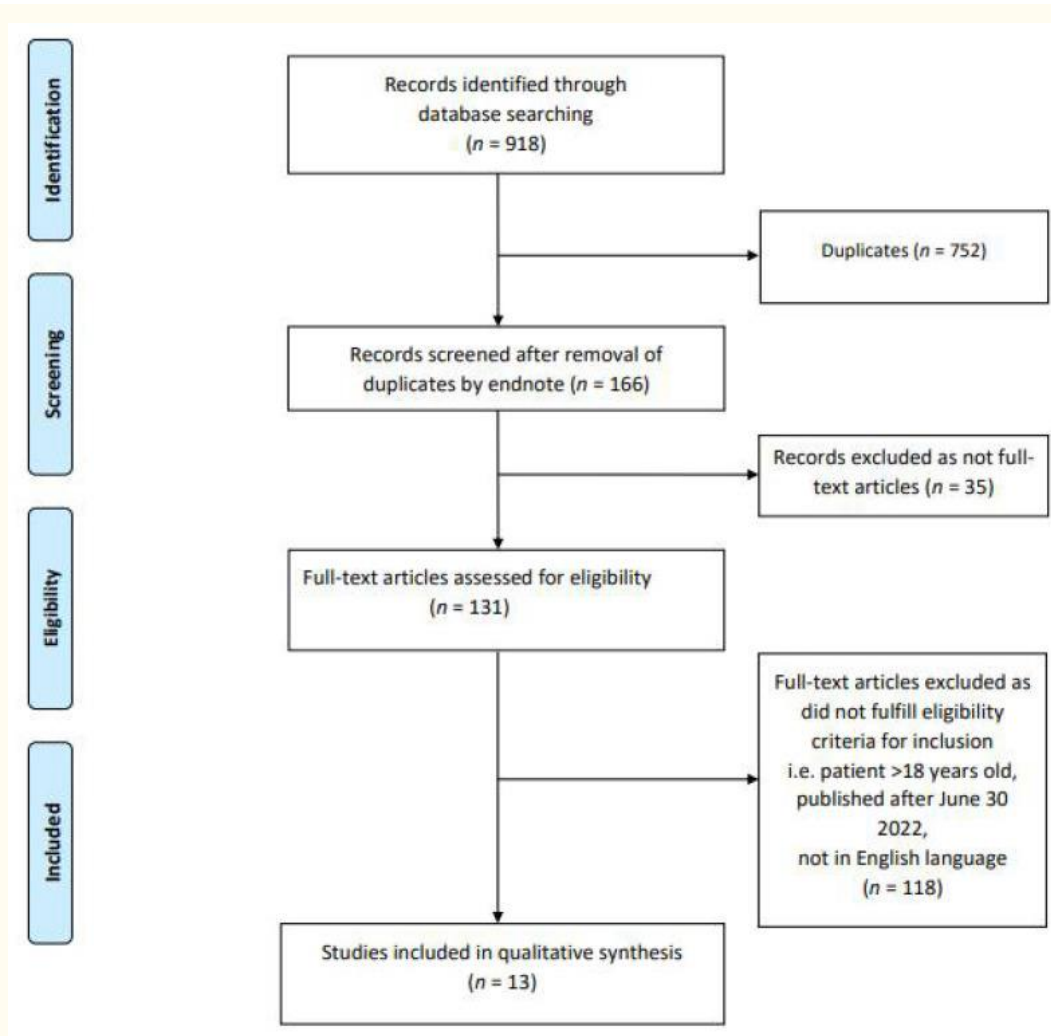


図 1

PRISMA のフローチャート

2.3.データの抽出

入手可能であれば、患者の人口統計学的特性(年齢、性別、民族)、併存疾患、前回のワクチン接種日から発症までの期間、臨床像、接種したワクチンの銘柄、接種したワクチンの接種回数、ワクチン接種前および急性発症から直近の報告されたフォローアップまでの期間における腎臓パラメータ(血清クレアチニン値、血清アルブミン値、タンパク尿および血尿の有無と程度)、腎生検が実施されたか否かに関する情報、診断後に受けた治療、治療後の臨床転帰などのデータを、対象となった論文から抽出した。これらのデータについては、本稿の結果の項に記載するとともに、表形式でも提示する。

2.4.試験の登録

事前に定義されたレビュープロトコルが、システムティックレビューの PROSPERO 国際前向き登録制度に登録番号 CRD42022331838 で登録された。

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

3.結果

我々の系統的な文献検索では、小児および青年における COVID-19 ワクチン接種後に新規発症または再発した内因性腎疾患の症例計 18 例について記載した 13 の論文を選択した。調査対象となった症例で、ワクチン接種前に COVID-19 感染が診断されていた症例はなかった。これら 18 例のうち、主な病態は IgA 腎症(10 例)(表 1)であり、続いてネフローゼ症候群(6 例)および尿細管間質性腎炎(TIN)(2 例)であった(表 2)。

表 1

COVID-19 ワクチン接種後に IgA 腎症を新規発症または再発した小児および青年の人口統計学的特性および転帰。

Author(s) & Country of Report	Age (yrs)	Sex	Time to Presentation from Day of Vaccination (Days)	Comorbidities	New-onset or Relapse	Vaccine Brand & Vaccine Dose	Serum Creatinine Since Day of Presentation (mg/dL)	Serum Albumin Since Day of Presentation (g/dL)	Urine Protein-to-Creatinine Ratio Since Day of Presentation (g/g)	Haematuria Since Day of Presentation	Kidney Biopsy	Treatment Received	Clinical Outcome
Hanna et al. [17], United States	13	M	Within 1 day	T1DM, previous diagnosis of IgA nephropathy	Relapse	Pfizer, 2nd dose	Pre-vaccination: 0.54 Day 2: 1.31 Day 6: 0.66	Pre-vaccination: 3.4 Day 2: 3.8 Day 6: 3.0	Pre-vaccination: 1.6 Day 2: 1.07 Day 6: 0.86	Day 1: Gross haematuria, resolved after 2 days	Not performed	Supportive treatment. Lisinopril 10 mg/day commenced for 5 days.	IgA nephropathy self-resolved within 1 week without other interventions
Hanna et al. [17], United States	17	M	Within 1 day	Nil	New-onset	Pfizer, 2nd dose	Day 6: 1.78 Day 9: 1.47 Day 22: 1.20	Day 9: 3.8	Day 9: 1.75	Day 1: Gross haematuria, resolved after 4 days	Cellular glomerular crescents and moderate to severe tubulointerstitial scarring suggestive of pre-existing IgA nephropathy	IV pulsed methylprednisolone 1 g daily and oral prednisolone	Improved serum creatinine on follow-up following steroid treatment
Horino et al. [18], Japan	17	M	2 days	Nil. But urine dipstick 5 months ago revealed microscopic haematuria	New-onset	Pfizer, 2nd dose	Day 1: 0.70	Not specified	Day 1: 1.00 Day 7: 1.40	Day 1: Gross haematuria, >100 RBC/HPF Day 7: Gross haematuria, >100 RBC/HPF	Light microscopy revealed mesangial cell and matrix proliferation, endocapillary hypercellularity and crescents. Immunofluorescence staining revealed predominantly IgA and C3 deposits with weak IgG deposits in the mesangial areas.	Initially treatment was supportive, but with persistence of proteinuria and microhaematuria after 2 months, tonsillectomy and pulsed steroid therapy was commenced	Persistence of proteinuria and microhaematuria after 2 months of supportive treatment. Patient referred for tonsillectomy and commenced on pulsed steroid therapy

[別のウィンドウで開く](#)

C3:補体 3;F:女性;HPF:強拡大視野;IgA:免疫グロブリン A;IV:静脈内;M:男性;mg:ミリグラム;RBC:赤血球;T1DM:1型糖尿病。

表 2

COVID-19 ワクチン接種後にネフローゼ症候群および尿細管間質性腎炎を新規発症または再発した小児および青年の人口統計学的特性および転帰。

Author(s) & Country of Report	Age (yrs)	Sex	Time to Presentation from Day of Vaccination (Days)	Comorbidities	New-Onset or Relapse	Vaccine Brand & Vaccine Dose	Serum Creatinine Since Day of Presentation (mg/dL)	Serum Albumin Since Day of Presentation (g/dL)	Urine Protein-to-Creatinine Ratio Since Day of Presentation (g/g)	Haematuria Since Day of Presentation	Kidney Biopsy	Treatment Received	Clinical Outcome
Nakazawa et al. [15] Japan	15	M	1 day	NI	New-onset	Pfizer: 1st dose	Day 1: 0.64	Day 1: 1.6	Day 1: 7.71	Day 1: Urine sediment showed <1 RBC/HPF	Not performed	Initiated on oral prednisolone 60 mg daily from 21 days post-vaccination	Achieved complete remission on day 12 of treatment. Did not develop complications such as hypertension, AIG or thrombus formation
Palla et al. [13] Greece	18	M	11 days	NI	New-onset	Pfizer: 1st dose	19 days pre-vaccination: 0.98 Day 5: 0.79	Day 5: 1.8 Day 12: 1.8 Day 32: 3.2 Day 53: 4.0 Day 85: 4.3	Day 5: 2.0 Day 12: 10.5 Day 15: 23.4 Day 32: 1.2 Day 53: 0.5 Day 85: 0.2	Day 12: Urine sediment showed 2-3 RBC/HPF	Light microscopy showed no significant glomerular or tubular abnormalities. Immunofluorescence revealed no positive staining.	Commenced on 150 mg of ibuprofen and 40 mg of methylprednisolone on day 19 since presentation (day 6 of hospitalization).	Discharged on day 25 since presentation (day 14 of hospitalization). Ibuprofen was stopped at follow-up review one week after discharge. Patient achieved complete remission of nephrotic syndrome at day 85 since presentation (7 weeks post-discharge).
Alhosaini et al. [25] UAE	16	M	7 days	Not specified	New-onset	Pfizer: 2nd dose	Day 1: 0.85 Day 5: 0.85 Day 22: 0.76	Day 1: 1.7 Day 5: 2.7 Day 22: 3.7	Day 1: 10.3 Day 5: 2.92 Day 22: 0.66	Day 1: Moderate blood identified on urinalysis	Light microscopy showed normal glomeruli. Immunofluorescence studies were all negative. Electron microscopy showed diffuse foot process effacement. None of the glomeruli had any segmental sclerosis.	The patient was commenced on oral prednisolone 60 mg daily along with furosemide and olmesartan.	Clinical signs of nephrotic syndrome started after 1 week since presentation, and proteinuria alongside serum albumin began to show improvement.
Jongritakarn et al. [17] Thailand	14	M	5 days	NI	New-onset	Pfizer: 1st dose	Day 1: 2.0 Day 5: 9.0 Day 40: 0.53	Day 1: 2.0	Day 1: 9.0 Day 40: 0.9	NI throughout course of presentation	Light microscopy revealed unremarkable glomeruli. There was negative immunofluorescence staining. Electron microscopy showed diffuse foot process effacement. Diffuse tubular injury and interstitial inflammatory cell infiltration were noted.	Patient received acute haemodialysis for 3 weeks as he became anuric with peak serum creatinine of 9.0 mg/dL on day 5 since presentation (10 days post-vaccination). Three daily doses of IV pulsed methylprednisolone were administered, followed by oral prednisolone 40 mg daily.	The patient achieved partial remission on day 45 since presentation, after a 5-week treatment of corticosteroids.
Geogte et al. [23] Turkey	17	F	19 days	Minimal change disease diagnosed at 1.5 years old was treated with corticosteroids. Immature myoplasma (mofetil acid enalapril). The patient discontinued treatment 3.5 years ago and was in remission for 4.5 years.	Relapse	Moderna: 2nd dose	Day 1: 0.5	Day 1: 1.2	Day 1: 0.7	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified
Geogte et al. [23] Turkey	17.5	F	12 days	Diagnosed with idiopathic nephrotic syndrome at 2.5 years old. Patient received corticosteroid treatment for 6 months and had not relapsed on follow-up.	Relapse	Brand not noted. 2nd dose	Day 1: 0.48	Day 1: 2.3	Day 1: 4.1	Not specified	Not performed	Patient commenced on oral corticosteroids. At time of case report, the patient is at a steroid reduction phase in which steroid treatment is intended to discontinue at the end of 6 months.	Patient achieved remission 2 weeks following commencement of oral corticosteroids.
Choi et al. [22] Korea	17	M	6 days	NI	New-onset	Pfizer: 2nd dose	Day 3: 3.0 Day 5: 3.10	Day 5: 0.1	Day 5: 4.3	NI throughout course of presentation	Light microscopy showed glomerulus appearing slightly larger and segmentally hypercellular involving mesangial cells. Interstitial infiltrates were mainly mononuclear. Focal and moderate interstitial fibrosis and tubular atrophy were noted in approximately 10% of the renal cortex. GBM showed focal wrinkling with partly irregular inner contours. There was negative immunofluorescence staining. Electron microscopy revealed non-significant foot epithelial foot process effacement with no electron-dense deposits.	Supportive treatment	Kidney function gradually improved, with the patient being discharged after 1 week of hospitalization.

別のウィンドウで開く

6

AKI: Acute Kidney Injury; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; F: 女性; GBM: Glomerular Basement Membrane; HPF: High-powered field; IV: 静脈内; M: 男性; mg: ミリグラム; RBC: Red Blood Cell.

3.1. IgA 腎症

IgA 腎症と報告された 10 症例の平均年齢は 15 歳で、男女比は 1:1 であった。ワクチン接種日から臨床症状発現までの期間の中央値は 1 日であった。10 例中 7 例は新規発症と考えられ、他の 3 例は組織学的に診断された IgA 腎症の再発であった。新たに発症した IgA 腎症 7 例のうち 4 例は、以前に無症候性血尿のために外来で追跡されたが、IgA 腎症やその他の内因性腎疾患の正式な組織学的診断はなかった。報告された症例の大半(8 例)は Pfizer BNT162b2 ワクチンの接種後に発生したものであり、2 例はワクチンのブランドが不明であった。大半の患者が COVID-19 ワクチンの 2 回目の接種後に受診した(7 例)。報告された症例はいずれも様々な程度の蛋白尿を伴う肉眼的血尿を呈し、そのうち 1 例は乏尿のために急性血液透析を必要とする急速進行性糸球体腎炎であった。主な病理組織学的変化として、光学顕微鏡検査では半月体形成性の変化が、蛍光抗体法では IgA および C3 のびまん性メサンギウム沈着が認められた。半月体形成性糸球体腎炎を発症した患者には、全例にメチルプレドニゾロンのパルス療法を行い、その後プレドニゾロンを経口投与し、残りの患者には支持療法を行った。治療後には全例で腎機能の回復が認められた[17,18,19,20,21,22,23]。

3.2.ネフローゼ症候群および尿細管間質性腎炎

ネフローゼ症候群は2番目に多く報告された臨床像であり(6例),4例が新規発症、2例が再発であった。報告された症例の平均年齢は16歳で、大多数の患者が男性(4例)で、Pfizer BNT162b2 ワクチンの接種を受けていた(4例)。ワクチン接種日から臨床症状発現までの期間の中央値は7日であった。腎生検を受けた患者では、病理組織学的変化は主に微小変化群(MCD)に典型的なものであった。1人の患者はMCDとTINの重複を示した。報告された症例はいずれもステロイド治療に対する反応が良好であった[24,25,26,27,28]。

Pfizer BNT162b2 ワクチン接種後にTINを発症した患者が2人いた。1例はステロイド治療を受け、もう1例は支持療法により回復した[29]。

4.考察

IgA腎症は、COVID-19 ワクチン接種後に最も多く報告される内因性の腎病理と考えられた。IgA腎症は小児および青年で最も頻度の高い糸球体疾患であり、日韓などでの発生率は30%に上るが、世界的な発生率には依然としてばらつきがある[30,31]。IgA腎症の小児および青年患者の約30%が診断から20年以内に腎不全を発症する[32]。最新のエビデンスによると、IgA腎症は免疫複合体を介した疾患であり、その病態生理には3つの免疫学的過程が関与していることが示唆されている-腸管リンパ球によるガラクトース欠損IgA1の過剰産生、それに続くガラクトース欠損IgA1に対するIgG自己抗体の産生、可溶性CD89(CD89はIgAに対するFc受容体)とトランスグルタミナーゼ2の調節異常による腎のメサンギウム領域への免疫複合体の沈着[33,34]。これらの免疫プロセスは、個人の遺伝的素因(ガラクトシル化をコードする遺伝子変異体)や様々な環境因子(感染症、食事の不均衡など)によって誘発される可能性がある[33,35]。ワクチン誘発性IgA腎症は、ほとんどの先進国の医療システムで毎年実施されているインフルエンザワクチン接種に関連して報告されている[36]。すでにIgA腎症がある患者に不活化インフルエンザワクチンを筋肉内投与すると、反応性が亢進し、IgA1単量体の過剰産生につながる事が観察されている[37]。

COVID-19 ワクチン接種後の成人におけるIgA腎症の新規発症例および再発例の報告が増加している。抗グリカン抗体はガラクトシル化が不十分なIgA1と交差反応すること、およびCOVID-19 ワクチン接種後に粘膜免疫応答が刺激されないことを考慮すると、抗グリカン抗体の産生量が多いことで、COVID-19 ワクチン接種とIgA腎症との関連性を部分的に説明できる可能性がある[12,38,39]。mRNA ワクチンについては、COVID-19 ワクチン接種とIgA腎症との関連性に対する別の説明として、抗体産生の亢進が関連するというものがあり[12]、この種のワクチンは胚中心においてより強力なヘルパーT細胞応答およびB細胞応答を誘導するためである。また、mRNAベースのワクチン接種後に多くの健常者でIgA産生のスパイクが発生することも知られているが、その機序は依然として不明である[40]。

COVID-19 ワクチン接種とIgA腎症との明らかな関連性を説明できる可能性がある別のシナリオとして、COVID-19 ワクチン接種後に無症候性IgA腎症が明らかになり、肉眼的血尿が出現するというものがある。本邦では、

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

COVID-19 ワクチン接種後に IgA 腎症の症例の大半が小児および青年で報告されたが、これらの患者(以前は無症候性血尿を呈していた)の大半は、ワクチン接種後に肉眼的血尿が認められたため、正式に IgA 腎症と診断されたにすぎないことが指摘された[19]. そうでなければ、積極的な介入を行わずに、Japan Society of School Health および Japanese Society for Pediatric Nephrology guidelines[19,41]のガイダンスに従って、小児腎臓病クリニックで年 1~2 回の頻度で無症候性血尿のレビューのためのフォローアップを継続することになる。Japanese Society for Pediatric Nephrology の最新のガイドラインでは、無症候性血尿のフォローアップ、持続性蛋白尿または血尿が認められた場合の腎生検、および肉眼的血尿の再発について、詳細かつ確固たるガイダンスが示されている[41]. これらの対策により、COVID-19 ワクチン接種との関連の有無にかかわらず、小児および青年における内因性の腎病変を適時に診断することが可能となる。

しかしながら、今回の系統的レビューで COVID-19 ワクチン接種後に発生した IgA 腎症 10 例を詳細に評価したところ、IgA 腎症に関連するワクチン接種前の検査とワクチン接種後の症状の発現時期との間に有意な傾向は認められなかった。現時点では、COVID-19 ワクチン接種と IgA 腎症の発症との間に明確な因果関係は認められないようである。COVID-19 ワクチン接種に関連する IgA 腎症について記載した公表文献がないことが大きな限界であり、おそらく症例の蓄積が進み、この発表のサンプルサイズが大きくなれば、これらの関連性がさらに明確になると考えられる。

COVID-19 ワクチン接種後の小児および青年において、ネフローゼ症候群の臨床像と関連する腎病理が報告されている。MCD は小児および青少年におけるネフローゼ症候群の 80%以上の症例にみられる[42,43]. MCD 疾患の過程で生じる組織学的変化には、糸球体の内臓上皮細胞足突起の消失があり、その結果、足細胞が消失し、空胞化が生じ、内臓上皮細胞内の微絨毛構造がより急速に成長する[43,44,45]. したがって、MCD 患者は過剰な蛋白尿を起こしやすい。小児および青年におけるネフローゼ症候群の圧倒的多数(症例の 95%)は特異性であり、残り(症例の 5%)は、ウイルス性(例、B 型および C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス[HIV])および炎症性疾患(例、小児における多臓器炎症症候群、若年性特異性関節炎)から、アミロイドーシスやヘノッホ-シェーンライン紫斑病などの比較的まれな病態に至るまでの様々な原因に続発する可能性が高い[46,47,48,49,50,51]。COVID-19 のパンデミック以前にも、破傷風・ジフテリアポリオワクチンに対してインフルエンザ、B 型肝炎、肺炎球菌、および麻疹のワクチンを接種した後に、ワクチン接種に続発して MCD が発症した例が報告されている[52,53,54,55]. MCD の発生機序に関する現在の理論では、この病態は T 細胞、B 細胞、循環因子、および足細胞の複雑な相互作用に起因するとされている[56]. T 細胞性免疫の調節異常が COVID-19 ワクチン誘発性 MCD の主な原因であると広く推測されており、2 型ヘルパー T 細胞の活性が亢進することでインターフェロン γ や IL-2 などのサイトカインが放出され、透過性因子の形成が増加する[12,57]。これは、COVID-19 ワクチン誘発性 IgA 腎症で主張されている抗体を介した免疫応答の機序とは対照的である。報告されているほとんどの症例では、IgA 腎症と比較して MCD では症状出現までの時間が長い。

COVID-19 ワクチン接種後に小児および青年で組織学的に TIN と診断された 3 症例は、新しい知見である。この病態を COVID-19 以外の原因で説明できる可能性のある明確な併存疾患や危険因子はなかったが、TIN は過小診断され、過少報告されることが多く、無数の潜在的な交絡因子を考慮すると、因果関係を証明することは

困難である[58].TIN に対する関心は糸球体疾患に比べて低く、COVID-19 ワクチン接種と TIN との時間的関連性については多くの疑問が残されている[59,60].

抗好中球細胞質抗体(ANCA)陰性かつ抗糸球体基底膜(GBM)陰性の半月体形成性糸球体腎炎を発症した別の新規症例が 16 歳の女兒にみられたが、この女兒は Pfizer BioNTech BNT162b2 ワクチンの 2 回目の接種から約 6 週間後に呼吸困難と頭痛を呈した[61].患者は 2 週間の急性透析を必要とし、その後、経口ステロイドとミコフェノール酸モフェチル療法で回復した。Kim らによるこの症例報告は 2022 年 7 月に公表されたものであり、今回の系統的レビューには含めなかった。著者らは、mRNA ベースのワクチン接種後に、IgA 腎症の症例と同様に、ワクチンによる自己免疫が続発する糸球体腎炎の発症を引き起こした可能性があるかと仮定した。

筆者らの系統的レビューで報告された 18 例のうち、症例の大半がアジア(12 例)で報告されており、日本(7 例、うち 6 例は IgA 腎症)が最も顕著であった。これは主に、日本では学校検尿によるスクリーニングシステムが十分に確立されており、無症候性糸球体腎炎の早期発見に成功した例が報告されていることによる[41,62,63].さらに、すべての症例報告が先進国で発生していたことも注目に値する(いずれも不平等調整後の人間開発指数で「非常に高い」カテゴリーに分類される)[64].小児および青年を対象とした mRNA ワクチン接種プログラムが先進国で導入されたのはここ数カ月のことであり、小児用ワクチンが現在ではより入手しやすくなっている。現時点では、系統的レビューの対象期間中に小児および青年に接種されたワクチンの接種回数を記録した国際登録データは存在しない。米国(American Academy of Pediatrics など)やオーストラリア(Australian Government Department of Health and Aged Care など)の国別レジストリーでは、この期間に COVID-19 ワクチン接種を受けた小児および青年の割合が記録されている[65,66].例えば、米国では 2022 年 3 月 11 日から 2022 年 6 月 29 日までの間に、5~11 歳の小児の 36%が 1 回目の接種を受け、28%が Pfizer-BioNTech BNT162b2 または Moderna mRNA-1273 ワクチンの 2 回目の接種を受けた[65].同様の期間にオーストラリアでは、5~15 歳の小児の 52.3%が 1 回目の接種を受け、39.5%が Pfizer-BioNTech BNT162b2 または Moderna mRNA-1273 のいずれかのワクチンの 2 回目の接種を受けていた[66].小児および青年を対象とした COVID-19 ワクチンの接種が最近になって開始されたことから、小児および青年を対象としたワクチン接種開始以降に腎障害の発生率が世界的に上昇していることを示す何らかの徴候について、現時点では我々の理解は限られている。今後は、これを監視するための国際的な登録データを確立する努力が期待される。

全体として、現時点では報告例が比較的少ないことから、全体的な知見を総合的に要約することは困難であり、COVID-19 ワクチンの接種回数と内因性腎病変の発生リスクとの間に関連性があるとしても、その関連性について確信をもつことは困難である。本トピックの領域では、メタアナリシスを実施できる症例対照研究やコホート研究はない。したがって、この論文は記述的な系統的レビューとして提示されており、症例報告のみが我々の検索プロセスから特定されている。さらに、我々の解析では、ベースラインの罹患率プロファイル、調査結果(例えば、血清クレアチニン)、急性期の臨床像の性質、および対象となった症例における最終的な転帰の間に有意な関連性があると結論付けるには、必然的に限界があった。正確な入院期間は、詳細な評価のために対象とされた症例のうち 2 例についてのみ記録されており、対象とされた症例の著者によって報告された血清および尿検査の結果の完全性と詳細性には一貫性がない。これらの症例の大半は最近発生したものであるため、COVID-19 ワクチン接種後に発生したと報告された内因性腎病変のエピソードに起因する evolutionized での治療後の経

過を特定することはできない。乏尿性症状のために急性血液透析が適応となった急速進行性糸球体腎炎を伴う IgA 腎症の 1 症例を除いて、この系統的レビューに含まれた他の全ての症例は、支持的治療および/またはステロイド療法によって現在のエピソードから良好に回復した。ワクチン接種後に IgA 腎炎を発症した小児が、実際には未診断の IgA 疾患を有していた可能性も十分に考えられる。

5. 結論

結論として、今回の系統的レビューでは、COVID-19 ワクチン接種後に小児および青年に発現した内因性の腎臓病について、現在報告されている病態を要約する。これらの予備的に報告された症例に基づいて、COVID-19 ワクチンと様々な内因性腎疾患の発症との間に免疫を介した関連がある可能性が検討されている。COVID-19 ワクチン接種後に発生した内因性腎病理の報告件数は、小児および青年を対象としてすでに実施されている数億件のワクチン接種と比較して非常に少なく、COVID-19 ワクチン接種によりもたらされる予防効果はリスクをはるかに上回っていることを認識すべきである。現在のところ、特定の状況が存在しない限り、ワクチン接種を避けるべきとする指示はない。逆に、腎疾患を有する小児患者では COVID-19 感染に関連した重篤な合併症が報告されており、この脆弱な集団に対する COVID-19 ワクチン接種の重要性が強調されている[67]。将来的には、世界中で COVID-19 ワクチン接種プログラムを継続的に開発および拡大し、既存の腎疾患を有する小児および青年に対して警戒を続けることを推奨する。この系統的レビューの対象となった症例が最近のものであったことと、小児および青年における新規発症または再発した内因性腎疾患の発症と COVID-19 ワクチン接種との関連性を検討した公表データが比較的不足していることから、病態生理学的な関連性の可能性をより明確にするために、さらなる報告と一次研究が必要である。

資金拠出明細書

本研究は外部からの資金提供を受けなかった。

著者の貢献

Conceptization, H.H.L.W. and R.C.; Methodology, H.H.L.W. and R.C.; software, H.H.L.W. and R.C.; Validation, H.H.L.W., P.A.K. and R.C.; Formal Analysis, H.H.L.W. and R.C.; Investigation, H.H.L.W. and R.C.; Resources, H.H.L.W. and R.C.; Data Curation, H.H.L.W.; Writing original draft preparation, H.H.L.W. and R.C.; Writing review and editing, M.S. and P.A.K.; Visualization, H.H.L.W., P.A.K., M.S. and R.C.; Supervision, P.A.K. and R.C. 著者全員が原稿を読み、公開版に同意している。

治験審査委員会の声明

適用されない。

インフォームド・コンセント

適用されない。

データの利用可能性に関する声明

適用されない。

利益相反

著者らは利益相反がないことを宣言している。

脚注

Publisher's Note:MDPI は、公表されたマップおよび所属する施設における管轄区域の主張に関して中立である。

参考文献

1. World Health Organization WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [(accessed on 18 September 2022)]. Available online: <https://covid19.who.int/>
2. Chakraborty I., Maity P. COVID-19 outbreak: Migration, effects on society, global environment and prevention. *Sci. Total Environ.* 2020;728:138882. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138882. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Ewer K.J., Barrett J.R., Belij-Rammerstorfer S., Sharpe H., Makinson R., Morter R., Flaxman A., Wright D., Bellamy D., Bittaye M., et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat. Med.* 2021;27:270–278. doi: 10.1038/s41591-020-01194-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Ali K., Berman G., Zhou H., Deng W., Faughnan V., Coronado-Voges M., Ding B., Dooley J., Girard B., Hillebrand W., et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2021;385:2241–2251. doi: 10.1056/NEJMoa2109522. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Walter E.B., Talaat K.R., Sabharwal C., Gurtman A., Lockhart S., Paulsen G.C., Barnett E.D., Muñoz F.M., Maldonado Y., Pahud B.A., et al. Evaluation of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. *N. Engl. J. Med.* 2022;386:35–46. doi: 10.1056/NEJMoa2116298. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Creech C.B., Anderson E., Berthaud V., Yildirim I., Atz A.M., Melendez Baez I., Finkelstein D., Pickrell P., Kirstein J., Yut C., et al. Evaluation of mRNA-1273 COVID-19 vaccine in children 6 to 11 years of age. *N. Engl. J. Med.* 2022;386:2011–2023. doi: 10.1056/NEJMoa2203315. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google](#)]

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等はありません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

[Scholar\]](#)

7. FDA FDA Briefing Document: EUA Amendment Request for Use of the Moderna COVID-19 Vaccine in Children 6 Months through 17 Years of Age. [(accessed on 18 July 2022)]; Available online: <https://www.fda.gov/media/159189/download>
8. Sahin U., Muik A., Derhovanessian E., Vogler I., Kranz L.M., Vormehr M., Baum A., Pascal K., Quandt J., Maurus D., et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature*. 2020;586:594–599. doi: 10.1038/s41586-020-2814-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Pegu A., O’Connell S.E., Schmidt S.D., O’Dell S., Talana C.A., Lai L., Albert J., Anderson E., Bennett H., Corbett K.S., et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science*. 2021;373:1372–1377. doi: 10.1126/science.abj4176. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Kronbichler A., Anders H.J., Fernandez-Juárez G.M., Floege J., Goumenos D., Segelmark M. Immunonephrology Working Group of the ERA-EDTA (European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association). Recommendations for the use of COVID-19 vaccines in patients with immune-mediated kidney diseases. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2021;36:1160–1168. doi: 10.1093/ndt/gfab064. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Stevens K.I., Frangou E., Shin J.I., Anders H.J., Bruchfeld A., Schönermarck U., Hauser T., Westman K., Fernandez-Juarez G.M., Floege J., et al. Perspective on COVID-19 vaccination in patients with immune-mediated kidney diseases: Consensus statements from ERA-IWG and EUVAS. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2022;37:1400–1410. doi: 10.1093/ndt/gfac052. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Wu H.H.L., Kalra P.A., Chinnadurai R. New-Onset and Relapsed Kidney Histopathology Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *Vaccines*. 2021;9:1252. doi: 10.3390/vaccines9111252. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Fenoglio R., Lalloni S., Marchisio M., Oddone V., De Simone E., Del Vecchio G., Sciascia S., Roccatello D. New Onset Biopsy-Proven Nephropathies after COVID Vaccination. *Am. J. Nephrol*. 2022;53:325–330. doi: 10.1159/000523962. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Bomback A.S., Kudose S., D’Agati V.D. De novo and relapsing glomerular diseases after COVID-19 vaccination: What do we know so far? *Am. J. Kidney Dis*. 2021;78:477–480. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.06.004. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Li N.L., Coates P.T., Rovin B.H. COVID-19 vaccination followed by activation of glomerular diseases: Does association equal causation? *Kidney Int*. 2021;100:959–965. doi: 10.1016/j.kint.2021.09.002. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Alshami A., on behalf of the Pediatric Nephrology Clinical Pathway Development Team. Roshan A., Catapang M., Jöbsis J.J., Kwok T., Polderman N., Sibley J., Sibley M., Mammen C., et al. Indications for kidney biopsy in idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol*. 2017;32:1897–1905. doi: 10.1007/s00467-017-3687-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Hanna C., Hernandez L.P., Bu L., Kizilbash S., Najera L., Rheault M.N., Czyzyk J., Kouri A.M. IgA nephropathy presenting as macroscopic hematuria in 2 pediatric patients after receiving the Pfizer COVID-19 vaccine. *Kidney Int*. 2021;100:705–706. doi: 10.1016/j.kint.2021.06.032. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

18. Horino T., Sawamura D., Inotani S., Ishihara M., Komori M., Ichii O. Newly diagnosed IgA nephropathy with gross haematuria following COVID-19 vaccination. *QJM Int. J. Med.* 2022;115:28–29. doi: 10.1093/qjmed/hcab305. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Okada M., Kikuchi E., Nagasawa M., Oshiba A., Shimoda M. An adolescent girl diagnosed with IgA nephropathy following the first dose of the COVID-19 vaccine. *CEN Case Rep.* 2022;11:376–379. doi: 10.1007/s13730-021-00679-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Niel O., Florescu C. IgA nephropathy presenting as rapidly progressive glomerulonephritis following first dose of COVID-19 vaccine. *Pediatr. Nephrol.* 2022;37:461–462. doi: 10.1007/s00467-021-05351-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Morisawa K., Honda M. Two patients presenting IgA nephropathy after COVID-19 vaccination during a follow-up for asymptomatic hematuria. *Pediatr. Nephrol.* 2022;37:1695–1696. doi: 10.1007/s00467-022-05518-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Udagawa T., Motoyoshi Y. Macroscopic hematuria in two children with IgA nephropathy remission following Pfizer COVID-19 vaccination. *Pediatr. Nephrol.* 2022;37:1693–1694. doi: 10.1007/s00467-022-05517-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Abdel-Qader D.H., Alkhatatbeh I.H., Hayajneh W., Annab H., Al Meslamani A.Z., Elmusa R.A. IgA nephropathy in a pediatric patient after receiving the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Vaccine.* 2022;40:2528–2530. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.03.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Nakazawa E., Uchimura T., Hirai Y., Togashi H., Oyama Y., Inaba A., Shiga K., Ito S. New-onset pediatric nephrotic syndrome following Pfizer-BioNTech SARS-CoV-2 vaccination: A case report and literature review. *CEN Case Rep.* 2022;11:242–246. doi: 10.1007/s13730-021-00656-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Pella E., Sarafidis P.A., Alexandrou M.E., Stangou M., Nikolaidou C., Kosmidis D., Papagianni A. De novo Minimal Change Disease in an Adolescent after Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination: A Case Report. *Case Rep. Nephrol. Dial.* 2022;12:44–49. doi: 10.1159/000521981. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Alhosaini M.N. A Case of Minimal Change Disease after SARS-CoV-2 Vaccination under the Age of 18. *Avicenna J. Clin. Med.* 2022;12:31–33. doi: 10.1055/s-0042-1743209. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Jongvilaikasem P., Rianthavorn P. Minimal change disease and acute interstitial nephritis following SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccination. *Pediatr. Nephrol.* 2022;37:1419–1421. doi: 10.1007/s00467-022-05470-z. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Güngör T., Yazılıtaş F., Kargın Çakıcı E., Karakaya D., Bülbül M. Relapse of Idiopathic Nephrotic Syndrome After SARS-CoV-2 Vaccination: Two Case Reports. *J. Paediatr. Child Health.* 2022;58:939–940. doi: 10.1111/jpc.15977. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Choi J.H., Kang K.S., Han K.H. Two adolescent cases of acute tubulointerstitial nephritis after second dose of COVID-19 mRNA vaccine. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2022;18:2059308. doi: 10.1080/21645515.2022.2059308. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Coppo R. Pediatric IgA Nephropathy in Europe. *Kidney Dis.* 2019;5:182–188. doi: 10.1159/000495751. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

31. Hogg R.J. Idiopathic immunoglobulin A nephropathy in children and adolescents. *Pediatr. Nephrol.* 2010;25:823–829. doi: 10.1007/s00467-008-1096-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Gutiérrez E., Carvaca-Fontán F., Luzardo L., Morales E., Alonso M., Praga M. A personalized update on IgA nephropathy: A new vision and new future challenges. *Nephron.* 2020;144:555–571. doi: 10.1159/000509997. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Knoppova B., Reily C., Maillard N., Rizk D.V., Moldoveanu Z., Mestecky J., Raska M., Renfrow M.B., Julian B.A., Novak J. The origin and activities of IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy. *Front. Immunol.* 2016;7:117. doi: 10.3389/fimmu.2016.00117. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Yeo S.C., Cheung C.K., Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatr. Nephrol.* 2018;33:763–777. doi: 10.1007/s00467-017-3699-z. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Lai K.N. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012;8:275–283. doi: 10.1038/nrneph.2012.58. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Patel C., Shah H.H. Vaccine-associated kidney diseases: A narrative review of the literature. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2019;30:1002–1009. doi: 10.4103/1319-2442.270254. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Van den Wall Bake A.W., Beyer W.E., Evers-Schouten J.H., Hermans J., Daha M.R., Masurel N., Van Es L.A. Humoral immune response to influenza vaccination in patients with primary immunoglobulin A nephropathy. An analysis of isotype distribution and size of the influenza-specific antibodies. *J. Clin. Investig.* 1989;84:1070–1075. doi: 10.1172/JCI114269. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Abramson M., Yu S.M., Campbell K.N., Chung M., Salem F. IgA nephropathy after SARS-CoV-2 vaccination. *Kidney Med.* 2021;3:860–863. doi: 10.1016/j.xkme.2021.05.002. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Zhao X., Chen H., Wang H. Glycans of SARS-CoV-2 spike protein in virus infection and antibody production. *Front. Mol. Biosci.* 2021;8:53. doi: 10.3389/fmolb.2021.629873. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Wisniewski A.V., Luna J.C., Redlich C.A. Human IgG and IgA responses to COVID-19 mRNA vaccines. *PLoS ONE.* 2021;16:e0249499. doi: 10.1371/journal.pone.0249499. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. The Japanese Society for Pediatric Nephrology . *The 2020 Japanese Society for Pediatric Nephrology guidelines for pediatric IgA nephropathy. Shindan to Chiryō-sya.* The Japanese Society for Pediatric Nephrology; Tokyo, Japan: 2020. [[Google Scholar](#)]
42. Noone D.G., Iijima K., Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet.* 2018;392:61–74. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30536-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Meyrier A., Niaudet P. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease. *Kidney Int.* 2018;94:861–869. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.024. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Vivarelli M., Massella L., Ruggiero B., Emma F. Minimal change disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;12:332–345. doi: 10.2215/CJN.05000516. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Bertelli R., Bonanni A., Caridi G., Canepa A., Ghiggeri G.M. Molecular and cellular mechanisms for proteinuria in minimal change disease. *Front. Med.* 2018;5:170. doi: 10.3389/fmed.2018.00170. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

[CrossRef] [Google Scholar]

46. Kimmel P.L., Ferreira-Centeno A., Farkas-Szallasi T., Abraham A.A., Garrett C.T. Viral DNA in microdissected renal biopsy tissue from HIV infected patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993;43:1347–1352. doi: 10.1038/ki.1993.189. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Gupta A., Quigg R.J. Glomerular diseases associated with hepatitis B and C. *Adv. Chronic. Kidney Dis.* 2015;22:343–351. doi: 10.1053/j.ackd.2015.06.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Rowley A.H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20:453–454. doi: 10.1038/s41577-020-0367-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Kari J. Steroid-sensitive nephrotic syndrome and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Nephrol.* 2002;11:975–976. doi: 10.1007/s00467-002-0957-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. Bilginer Y., Akpolat T., Ozen S. Renal amyloidosis in children. *Pediatr. Nephrol.* 2011;26:1215–1227. doi: 10.1007/s00467-011-1797-x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Tan J., Tang Y., Xu Y., Yan S., Xu Y., Tan L., Zhong Z., Tarun P., Qin W. The clinicopathological characteristics of Henoch-Schönlein purpura nephritis with presentation of nephrotic syndrome. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44:754–764. doi: 10.1159/000501459. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
52. Gutiérrez S., Dotto B., Petiti J.P., Paul A.L., Dionisio de Cabalier M.E., Torres A.I., Mukdsi J.H. Minimal change disease following influenza vaccination and acute renal failure: Just a coincidence? *Nefrología.* 2012;32:414–415. [PubMed] [Google Scholar]
53. Weijers J., Alvarez C., Hermans M.M. Post-vaccinal minimal change disease. *Kidney Int.* 2021;100:459–461. doi: 10.1016/j.kint.2021.06.004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Kikuchi Y., Imakiire T., Hyodo T., Higashi K., Henmi N., Suzuki S., Miura S. Minimal change nephrotic syndrome, lymphadenopathy and hyperimmunoglobulinemia after immunization with a pneumococcal vaccine. *Clin. Nephrol.* 2002;58:68–72. doi: 10.5414/CNP58068. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Clajus C., Spiegel J., Bröcker V., Chatzikyrkou C., Kielstein J.T. Minimal change nephrotic syndrome in an 82 year old patient following a tetanus-diphtheria-poliomyelitis-vaccination. *BMC Nephrol.* 2009;10:21. doi: 10.1186/1471-2369-10-21. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Horinouchi T., Nozu K., Iijima K. An updated view of the pathogenesis of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2022;37:1957–1965. doi: 10.1007/s00467-021-05401-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. Kaklamanos A., Belogiannis K., Skendros P., Gorgoulis V.G., Vlachoyiannopoulos P.G., Tzioufas A.G. COVID-19 Immunobiology: Lessons Learned, New Questions Arise. *Front. Immunol.* 2021;12:719023. doi: 10.3389/fimmu.2021.719023. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. León-Román J., Agraz I., Vergara A., Ramos N., Toapanta N., García-Carro C., Gabaldón A., Bury R., Bermejo S., Bestard O. COVID-19 infection and renal injury: Where is the place for acute interstitial nephritis disease? *Clin. Kidney J.* 2022;15:1698–1704. doi: 10.1093/ckj/sfac079. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Wu H.H.L., Li J.W.C., Bow A., Woywodt A., Ponnusamy A. Acute interstitial nephritis following SARS-CoV-2 vaccination. *Clin. Kidney J.* 2022;15:576–581. doi: 10.1093/ckj/sfab253. [PMC free article] [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

60. Storrar J., Kudose S., Woywodt A. Have we missed AIAnything? Acute interstitial nephritis in SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Clin. Kidney J.* 2022;15:1643–1652. doi: 10.1093/ckj/sfac147. [PMC free article] [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

61. Kim S., Jung J., Cho H., Lee J., Go H., Lee J.H. A child with crescentic glomerulonephritis following SARS-CoV-2 mRNA (Pfizer-BioNTech) vaccination. *Pediatr. Nephrol.* 2022:1–4. doi: 10.1007/s00467-022-05681-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

62. Sakai T., Kitagawa T. Screening system for asymptomatic renal disease in children in Japan. *Pediatr. Int.* 1990;32:677–681. doi: 10.1111/j.1442-200X.1990.tb00904.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

63. Imai E., Yamagata K., Iseki K., Iso H., Horio M., Mokino H., Hishida A., Matsuo S., Fine D.M., Garg N. Kidney disease screening program in Japan: History, outcome, and perspectives. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;2:1360–1366. doi: 10.2215/CJN.00980207. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

64. Hicks D.A. The inequality-adjusted human development index: A constructive proposal. *World Dev.* 1997;25:1283–1298. doi: 10.1016/S0305-750X(97)00034-X. [CrossRef] [Google Scholar]

65. American Academy of Pediatrics Children and COVID-19 Vaccinations Trends AAP Analysis of Data Posted by the Centers for Disease Control and Prevention as of 29 June 2022. [(accessed on 18 September 2022)]. Available online: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-vaccination-trends/>

66. Australian Government Department of Health and Aged Care COVID-19 Vaccination Numbers and Statistics. [(accessed on 18 September 2022)]; Available online: <https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/covid-19-vaccines/numbers-statistics>

67. Ionescu M.D., Balgradean M., Cirstoveanu C.G., Balgradean I., Popa L.I., Pavelescu C., Capitanescu A., Berghia E., Filip C. Myopericarditis Associated with COVID-19 in a Pediatric Patient with Kidney Failure Receiving Hemodialysis. *Pathogens.* 2021;10:486. doi: 10.3390/pathogens10040486. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Articles from Children are provided here courtesy of **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**