

201223004A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業）

IgA 腎症新規バイオマーカーを用いた
血尿の2次スクリーニングの試み

(H24 - 難治等(腎) - 一般 - 002)

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 祐 介

平成25(2013)年 4月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(腎疾患対策研究事業)

IgA 腎症新規バイオマーカーを用いた
血尿の2次スクリーニングの試み

(H24 - 難治等(腎) - 一般 - 002)

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 祐 介

平成25(2013)年 4月

目 次

I. 総括研究報告	
鈴木 祐介	1
II. 分担研究報告	
1. 川村哲也	15
2. 藤元昭一	20
3. 鈴木 仁	23
4. 坂本 なほ子	27
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	33
IV. 資料	
1. 研究申請および平成 24 年度活動状況	39
2. 平成 24 年度倫理委員会申請書類	42
3. 平成 24 年度会議プログラム	61
4-a. 第 1 回都内合同会議 (2012.03.23)	73
4-b. 第 2 回都内 4 施設合同会議 (2013.01.11)	75
5. 第 1 回宮崎合同会議 (2012.12.08)	91
6. つばさ商会システムマニュアル	114
7. 毎月検体登録状況報告書 (平成 24 年 7 月～平成 25 年 2 月)	117
8-a. 沖縄施設訪問説明会 (2013.0201～02)	126
8-b. 沖縄施設訪問資料	127
IV. 班員名簿	129

IgA 腎症新規バイオマーカーを用いた
血尿の2次スクリーニングの試み

総括研究報告

鈴木 祐 介

順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学・准教授

総括研究報告書

IgA 腎症新規バイオマーカーを用いた血尿の2次スクリーニングの試み

研究代表者	鈴木 祐介	順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学	准教授
研究分担者	鈴木 仁	順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学	助教
研究分担者	川村 哲也	東京慈恵医科大学臨床研修センター腎臓・高血圧内科	准教授
研究分担者	藤元 昭一	宮崎大学医学部血液・血管先端医療学講座	教授
研究分担者	坂本なほ子	独立行政法人国立成育医療研究センター 成育社会医学研究部 成育疫学研究室 室長	
研究協力者	松崎 慶一	順天堂大学医学部腎臓内科	
研究協力者	柳川 宏之	順天堂大学医学部腎臓内科	
研究協力者	松岡 淨	順天堂大学臨床研究センター	准教授
研究協力者	佐々木洋平	順天堂大学医学部腎臓内科	
研究協力者	武藤 正浩	順天堂大学医学部腎臓内科	
研究協力者	高橋 敬子	順天堂大学医学部腎臓内科	
研究協力者	高畑 暁子	順天堂大学医学部腎臓内科	
研究協力者	牧田 侑子	順天堂大学医学部腎臓内科	
研究協力者	佐藤 祐二	宮崎大学附属病院 血液浄化療法部	准教授
研究協力者	菊池 正雄	宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野	助教
研究協力者	小松 弘幸	宮崎大学医学教育改革推進センター	准教授
研究協力者	福田 顕弘	宮崎大学附属病院 血液浄化療法部	医員

研究要旨

IgA 腎症は、世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎であり、本邦に極めて多く、その約4割が末期腎不全にいたる予後不良の疾患である。近年扁桃摘出＋ステロイドパルス併用療法により良好な成績が得られ、早期診断・治療介入できれば寛解誘導が期待できる。IgA 腎症の初発症状は血尿が主体で、本邦における発見機転は健診時の血尿が約70%と大半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要するため、診断・治療の時機を逸することが多い。しかし、鈴木らが開発した特異度81%、感度91%の診断スコアリングシステムは、わずかな血清と臨床情報のみで侵襲なくIgA 腎症の診断を可能とする。今回この診断方法を用いて、本邦健康診断・人間ドッグ(1次スクリーニング)受診者中の、年間300万人といわれる尿潜血陽性者における潜在的IgA 腎症患者の割合を推定し、早期診断・治療介入の礎とすることを目的とし研究を開始した。都内および宮崎県における8健診施設の協力が得られたことから、適正な研究登録体制と、検体およびデータの管理体制を確立し、初年度で900例以上の登録を得ることができた。607例を用いた中間解析で、スコアリングシステムを一部改訂し、IgA 腎症の可能性が高いスコア高値群と可能性の低いスコア低値群が、それぞれ13.2と39.9%を占めていた。一方、同意率の高かった施設から得られた530例に関して解析したところ、尿潜血者の割合は8.6(6.5-10.8)、スコア法によるIgA 腎症陽性者の割合は0.9(0.7-1.1)と推定された。本年度の結果を踏まえ、次年度は登録数のさらなる増加に取り組み、同時に参加者の追跡調査も行いスコアリングシステムを検証し、より精度の高い割合推定を行う予定である。

A. 研究目的

1. 研究の背景と目的

IgA 腎症は、世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎であり、本邦に極めて多い腎疾患である。初発症状は血尿が主体で、本邦における発見機転は健診時の血尿が約 70%と大半を占める。確定診断には腎生検による病理診断を要するため、尿所見異常はあるが腎生検未施行の患者を考えると、患者はこの数倍存在すると推測される。本邦では年間約 6,500 万人が健診を受け、その大部分に検尿が施行されている。本邦の検尿における血尿(尿潜血陽性)の頻度は約 3~5%とされ、1 次スクリーニングで年間 250~300 万人程度に尿潜血陽性者がいる可能性がある。続く 2 次スクリーニングで陽性を呈しても、その大部分が経過観察にとどまるのが現状である。しかし、その中には相当数の IgA 腎症患者が含まれており、腎症が進行し尿蛋白も陽性になった時点で初めて専門医に紹介されるケースが多い。事実、我が国の IgA 腎症の発症のピークは 15~20 歳と 40~45 歳で、発症初期の段階で精査の機会を逸し易い年齢である。IgA 腎症は、約 4 割は末期腎不全に至る予後不良の疾患である。年間 2,500 億円以上の医療費が IgA 腎症由来の透析患

者に使われるとされている。このことから、検尿システムが発達している本邦でさえ、いかに診断・治療時期を逸した IgA 腎症患者が多いのかが窺われる。

IgA 腎症の根治治療は存在しないが、近年扁桃摘出+ステロイドパルス併用療法の良好な治療成績が、本邦で相次いで報告され、早期診断・早期治療介入できれば寛解誘導が可能である。一方、我々の鈴木らは糖鎖異常 IgA、特にヒンジ部の Galactose が欠損した IgA1(GdIgA1)およびその糖鎖異常部位を認識する自己抗体との免疫複合体(GdIgA-IC)が病因と深く関わり、疾患活動性とよく相関することを見出した。さらに、それらバイオマーカーを用いた高い診断率(特異度 81%・感度 91%)を有する診断方法を確立した。

この背景をふまえ、複数の健診センターの協力を得て健診・人間ドック受診者を対象に、上記診断方法を用いて 1 次スクリーニングでの尿潜血陽性者における潜在的 IgA 腎症患者の割合を明らかにし、IgA 腎症の早期診断・治療介入の礎とすることを、本研究の目的とした(図 1)。さらに、研究期間中の転帰を追跡し、診断一致率や活動性の変化も併せて観察する。先進国でも類を見ない検尿システムが発達している本邦のアドバンテージ

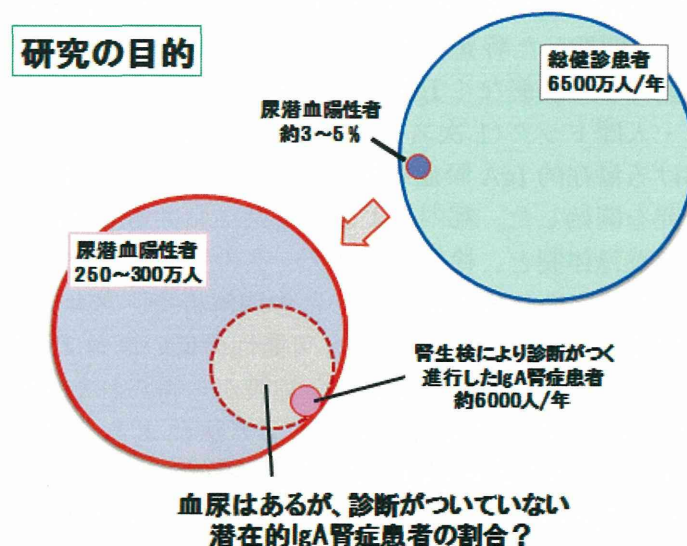


図 1

を確実に IgA 腎症の早期発見・治療介入につなげるために、今回の基礎検討を行うことは重要である。

2. 本研究の特色・独創的な点

GdIgA1 や GdIgA-IC が病因に直接的に関わることは、以前から想定されてきたが、IgA 腎症患者血清で実際増加していることは、アラバマ大学の Jan Novak 教授らによって初めて定量的に明らかにされたが、正常者や他の腎炎患者の一部にも GdIgA1 や GdIgA-IC の上昇を認めることから、各マーカー単独では有効な診断はできないことが問題であった。しかし、我々の鈴木らは IgA 腎症 135 症例での予備研究で、これ以外の血清パラメーターと臨床データも加味した Logistic model を用い、その他腎炎と比較し IgA 腎症を特異度 81%・感度 91%で診断できるスコアリングシステムを開発した。今後 IgA 腎症の早期発見・早期治療介入のために、大規模コホートによる検証を行い、より診断性の高いシステムを確立する必要があるが、これら新規バイオマーカーによる診断法を用い、一般人口における潜在的 IgA 腎症患者の割合を調べるのが可能となり、IgA 腎症の早期発見・診断のための行政施策にむけた基礎となるエビデンス構築ができる。本研究は、その点で画期的な慢性腎臓病 (CKD) 重症化予防の試みである。

一方、我が国では検尿システムが非常に発達しており、腎疾患が早期に発見され、CKD の重症化予防につながってきたと考えられるが、血尿に対するアプローチは、これまで不十分であったと言わざるを得ない。尿潜血陽性のみの場合、他の急性症状などがある場合を除いて経過観察として放置されることが多い。これは、危険を伴い入院を要する腎生検以外に (現実的には頻度の高い) 糸球体腎炎を、簡便に診断する手段がないことに起因する。尿沈渣などによる腎炎の判断は、非

専門医には容易ではなく、蛋白尿を合併しない限り 3 次スクリーニングに専門医に紹介する判断も難しく、経過観察となる。つまり腎炎の早期発見は、2 次スクリーニングをどこで施行し、判断されるかに依存し、専門医の少ない地域での格差が大きくなる。今回の研究により得られるエビデンスは、今後の「検尿システムの標準化」に極めて重要かつ全く新しいアプローチといえる。

通常専門外来を紹介受診する患者は、2 次スクリーニング上、腎炎などが疑われた 3 次スクリーニングを要する患者が主体のため、陽性率にバイアスがかかる恐れがある。そこで、2 次スクリーニング段階の対象者を拾い上げるため、今回健診施設との共同研究により、大規模に 1 次スクリーニング対象者を解析する体制を整備した。都心の健診施設に加え、県内の検尿異常～腎生検の流れが一本化され情報を集約し易いことを背景に、腎疾患疫学研究の優れた実績のある宮崎大学およびその関連健診施設との共同研究体制により、首都圏ばかりではなく、地方との比較も検討可能になる点でも特徴を有している。

3. 倫理面への配慮

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」でいうところの観察研究に該当するため、当該指針並びにヘルシンキ宣言や他の関係法令等に準拠して実施するものとする。

さらに、本調査は、各施設において得られた被験者情報については、当該施設において連結可能匿名化を行い、データの集計を行う機関 (順天堂大学) には匿名化された医療情報のみが提出されるため、被験者の個人情報 は厳重に保護される。なお、上記当該施設においては、被験者と匿名化された医療情報を連結 (識別) するためのファイルについて、アクセス制限を付与する等の処理を行い、被験者の個人情報保護や研究者によるバイアス等に最大限配慮する。

B. 研究方法

1. 研究全体

① 研究対象者・実施施設

東京都の健診施設および、宮崎県内の健診施設にて、1年間で健診および人間ドックを受診し、検尿検査が施行され尿潜血陽性を示した15～50歳を対象者とし、同意書およびインフォームドコンセントを得た上で、1次スクリーニング施設での健診・人間ドック時の残血清、あるいは2次スクリーニング施設にて改めて得られた血清5mlを、匿名符号化したうえで、順天堂大学医学部腎臓内科(センター施設)に送付する。臨床データの管理、バイオマーカーの測定、データ解析はすべてセンター施設で行われる(図2)。

なお、各施設における研究は、倫理申請承認後より開始とする。

◆ 1次スクリーニング施設：

元気プラザ、同友会、東京都予防医学協会、野村病院(以上、東京都)、社会保険宮崎江南病、同心会古賀健診センター、平和台病院、延岡医師会病院(以上、宮崎県)

◆ 2次スクリーニング施設：

順天堂大学附属順天堂医院(センター

病院)、東京慈恵会医科大学附属病院、宮崎大学医学部附属病院、また各健診施設の付属診療所

2次健診施設において図3に示すような研究分担体制により研究を遂行する。

特に、分担研究者は

- 1) 「都内健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と検体管理体制の確立にむけた研究」
- 2) 「宮崎県健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と検体管理体制の確立にむけた研究」
- 3) 「IgA 腎症新規バイオマーカーの測定および血尿の2次スクリーニングにおけるスコアリングシステムの開発にむけた研究」
- 4) 「健診尿潜血陽性者中の診断スコア法によるIgA腎症の割合推定に関する調査研究～東京都と宮崎県～」をそれぞれ分担して行う。

② 観察項目

- A. 患者背景患者ID、年齢、性別、既往歴、家族歴
- B. 臨床症状：身長、体重、BMI、血圧

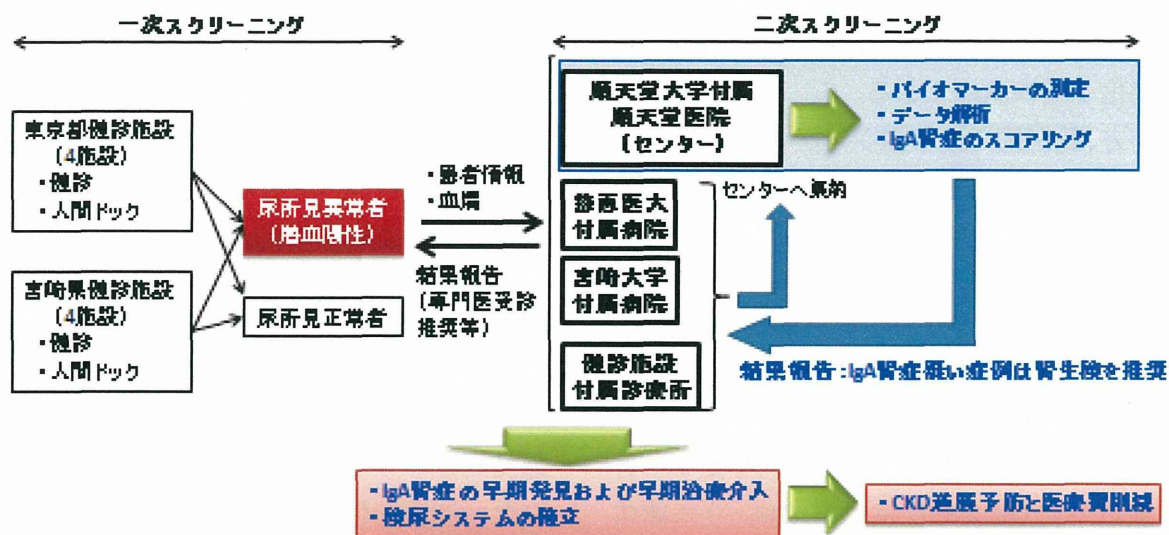


図2 平成24年度 研究の流れ図

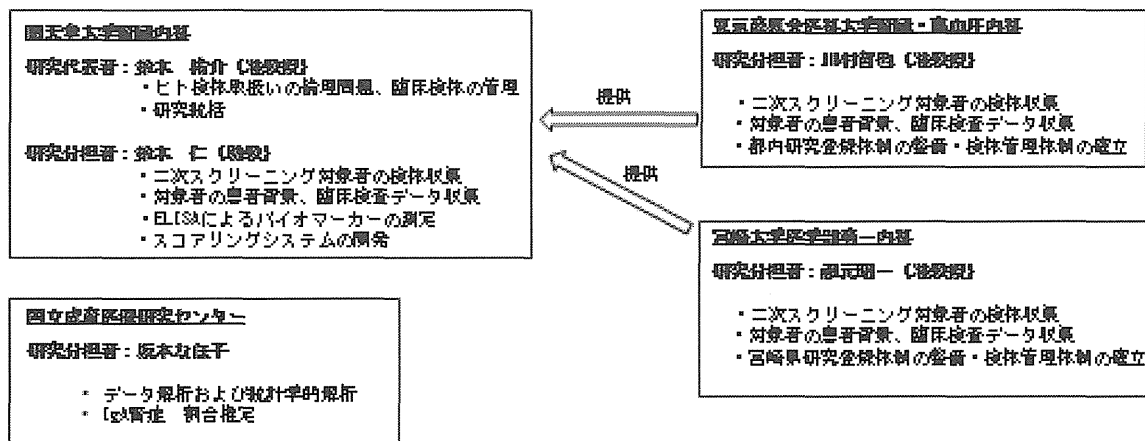


図3 研究体制

C. 検査・評価項目

- ・ 保険適応内検査：
 - 一般血液・生化学検査、血清免疫学的検査(免疫グロブリン、補体など)
 - 尿検査(尿沈渣、尿中赤血球、尿中白血球数)、尿蛋白定量、尿中クレアチニン濃度、1日尿蛋白量など。一部の項目はエスアールエル(SRL)にて委託測定を行う。
- ・ バイオマーカーの測定：
 - 我々の研究室ですでに確立しているELISA系を用いて、対象者から得られた血清中の下記のバイオマーカーを測定する。
 - 協和メデックス「KMアッセイセンター」では、bについて委託測定を行う。

◆ 血中バイオマーカー：

- a. IgA
- b. GdIgA1
- c. GdIgA1-IC
- d. GdIgA1特異的IgA

③ バイオマーカーによる IgA 腎症の診断および臨床転帰の追跡

上記バイオマーカーと臨床データ(性別/年齢/血尿/尿蛋白量)をlogistic modelを用いて複合的に統計解析し、スコア化する。我々の基礎研究にて立証された感度・特異

度より、IgA腎症の疑いがどの程度強いかを評価し、同意が得られた参加者に結果を適宜フィードバックするとともに、2次スクリーニング施設にて腎生検を推奨する。

<分担研究>

2. 「都内健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と検体管理体制の確立にむけた研究」

1) 一次スクリーニング施設の選定

公益財団法人東京都予防医学協会(以下予防医学協会)、医療法人社団こころとからだの元氣プラザ(以下元氣プラザ)、医療法人社団同友会(以下同友会)、医療法人財団慈生会野村病院(以下野村病院)の4施設を選定し、各施設において説明会を行い、各施設内の運営体制の整備および契約健保組合や学校法人に対する研究参加同意成立にむけ、当該施設担当者への研究背景の理解を促した。

2) 患者リクルート・登録

当該施設の健康診断・人間ドックにおける血尿陽性者を対象とし、患者リクルート・登録を行った。一部の1次スクリーニング施設においては専門外来を設置した。また、順天堂大学附属順天堂医院、東京慈恵会医科大学附属病院においても専門外来(血尿外来)を設置し、効率的な患者登録を行えるように整備した。

3) 検体回収

同意が得られた患者について、血清の一部を各施設で保存し、適宜各施設の実情に合わせた方法で回収を行った。

4) 検体の管理について

識別ID(アルファベット3文字+検体番号)を用い、順天堂大学腎臓内科の-80℃フリーザーに収納した。

5) 患者データベースの作成

迅速な患者統計や判定結果データ、管理データなどの出力が可能なMicrosoft Accessを用いてデータベースを作成した。

3. 「宮崎県健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と検体管理体制の確立にむけた研究」

宮崎県の4つの健診施設(社会保険宮崎江南病、古賀健診センター、平和台病院、延岡市医師会病院)の協力を得て、20~50歳の健診者で2次検査を要する尿潜血陽性者を、開始から1年間に限定しエントリーした。宮崎大学を主要窓口とし、同意書を取得できた対象者の検体および臨床情報を各施設で回収後、匿名符号化し順天堂大学に集約した。登録後はデータ解析と陽性者の臨床転帰を追跡する。

4. 「IgA腎症新規バイオマーカーの測定および血尿の2次スクリーニングにおけるスコアリングシステムの開発にむけた研究」

a. 研究実施施設および対象

東京都の4健診施設および宮崎県内の4健診施設にて、健診および人間ドックを受診した15~50歳の尿潜血陽性対象者の検体(血清5ml)は、匿名符号化したうえで、順天堂大学医学部腎臓内科に送付される。臨床データの管理、バイオマーカーの測定、データ解析はすべて順天堂大学医学部腎臓内科で行われる。

b. 観察項目

研究対象者の年齢、性別、既往歴、現病歴を聴取する。また、血清クレアチニンおよび

血清免疫学的検査をエスアールエル(SRL)検査会社に委託する。バイオマーカー(IgA、GdIgA1、GdIgA-IC、GdIgA1特異的IgA)については、我々がすでに確立したELISA系により測定する。GdIgA1については、協和発酵キリン(株)との共同研究で、HAAレクチンと同様な反応性を示すモノクローナル抗体を用いたELISA系を開発し、大量検体の測定体制が可能となったことから、協和発酵キリン(株)の関連会社である協和メデックス「KMアッセイセンター」に測定を委託する。

c. バイオマーカーのスコア化

バイオマーカーと臨床データ(性別・年齢・血尿・尿蛋白量)を主成分分析とlogistic modelを用いて多変量解析し、スコア化する。

5. 「健診尿潜血陽性者中の診断スコア法によるIgA腎症の割合推定に関する調査研究~東京都と宮崎県~」

a. 対象

東京都の健診施設(元氣プラザ、同友会、東京都予防医学協会、野村病院の4施設)および、宮崎県内の健診施設(社会保険宮崎江南病、同心会古賀総合病院、絃和会平和台病院、延岡医師会病院の4施設)にて、1年間(開始時期が異なるので、それぞれ開始から)で健康診断および人間ドック(以下、健康診断)を受診し、検尿検査が施行される対象者(15~50歳)中の尿潜血陽性者(重篤な疾患、腎臓疾患を有する者を除く)を調査対象とする。

b. 調査実施方法

健康診断受診者を母集団とし、そのうち診断スコア法によってIgA腎症と判定された者の割合推定に必要な収集情報は、①健康診断受診者数、②尿潜血陽性者数、③研究参加者数、④診断スコア法によるIgA腎症患者数である。

同意取得と血清採取のタイミングは健診施設により3通りあり、下記に示す何れかの方法によって実施した。データは全て匿名化され、事務局では管理システムを構築し、厳重に管

理されている。

- ① 健康診断受診前に、本研究への参加同意が取得と健診時に血清採取ができる場合
- ② 健康診断受診前に参加同意を取得できないが、健診時に血清採取ができる場合
- ③ 健康診断受診前に参加同意を取得できず、かつ、健診時に血清採取をしない場合

対象者の検体(血清5ml)は、回収後匿名符号化し、順天堂大学医学部腎臓内科に送付される。

また、臨床情報も各病院・診療所で匿名化された上で、順天堂大学へ送付され、診断スコアが算出される。

C. 研究結果

1. 研究全体

① 研究体制の確立

資料1(研究申請および平成24年度活動状況)に示すように、本研究採択前より協力施設への打診、順天堂大学内での倫理委員会承認準備を進めた。採択後は、早期より順天堂大学で承認を受けた本研究に関する「研究計画書」に「患者説明書」や「同意書」(資料2: 倫理委員会提出計画書、患者説明文書、同意書など)を送るなどして、各施設での倫理申請にむけた準備を開始した。

6月には順天堂大学近くに事務局を設立、事務員を雇用するなどして、作業のさらなる効率化を図った。計12回にわたる「新規バイオマーカーを用いたIgA腎症研究」会議を開催し、分担および協力研究者間で情報共有と、議論を重ね各種調整を行った(資料3: 会議プログラム)。

都内健診施設には個別に複数回訪問し、研究背景の説明や運営方法の確認などを行った。元氣プラザ内には、7月より順天堂大学腎臓内科の医師を派遣し血尿・腎専門外来を

開設、人間ドックおよび健診からの陽性対象者の効率の良いリクルートを図った。都内における登録数の増加を目的に、医療法人財団慈生会野村病院に研究参加を依頼し、11月から都内4番目の協力施設として研究が開始された。都内では協力施設合同会議を2回行った。各施設の担当医師の他に、担当看護師、検査技師や事務員にも参加してもらい、研究背景を改めて説明したうえで、進捗の確認や運営上の問題点や、工夫点などを出し合い議論した(資料4: 都内合同会議会議議事録および資料)。

一方、12月には宮崎県各協力施設を訪問し、施設やその規模、および運営状況を確認した。また、宮崎大学・宮崎県協力施設との合同会議を開催し、責任医師、担当看護師や事務員に改めて研究背景を説明し、運営方法や問題点の確認や情報共有、来年度に向けた研究計画に関する議論などを行った(資料5: 宮崎合同会議議事録および資料)。

② データ管理体制の整備・構築

膨大な患者の臨床データや測定結果を管理し、迅速な患者データの出力・解析、さらにはスムーズな結果報告のために、外部委託(つばさ商会)によりMicrosoft Accessを用いたデータベース「IgA腎症バイオマーカー研究データ取り込みシステム」の構築を行った(資料6: つばさ商会システムマニュアル)。毎月送られてくる膨大な臨床データや測定結果のデータ処理に円滑に機能し、順調に稼働している。

③ バイオマーカー測定系の整備

スコアリングに用いるバイオマーカー測定は、我々がすでに確立しているELISA系により順次行っている。一部、糖鎖異常IgA1の測定は、協和発酵キリン(株)との共同研究で、HAAレクチンと同様な反応性を示すモノクローナル抗体を用いたELISA系を開発

し、協和発酵キリン(株)の関連会社である協和メデックス「KMアッセイセンター」に技術移管され、大量検体の測定体制が可能な安定系が確立されたことから、委託契約を結び測定を外部委託とした。各バイオマーカーの測定に際して、検体の頻回な凍結融解はデータに悪影響が出るため、当院でのELISA用、「KMアッセイセンター」用、SRL外部委託用(クレアチニンなどの生化学検査)サンプル分注は1回の操作で行い、迅速な測定を行った。年度前半～中盤は手作業で間に合う程度の送付検体数であったが、協力施設の研究体制の安定化に伴い年度中盤以降送付検体が急増し、手作業では間に合わず、参加者と協力施設へのフィードバックが遅れ研究計画の遂行に支障がでた。これは、当初予測したよりも多くの参加が得られたため(尿潜血陽性者からの同意が得られたため)であるが、参加者が増えることで今後研究精度の向上が望める。作業効率の向上と測定系の正確性を維持するために、多数のELISAプレートを同時に洗浄できるELISA用全自動タイプの洗浄装置(オートセラウオッシャーAMW-96SX)を購入し、対応した。この装置の導入で、ELISAの処理スピードが飛躍的に向上した。

④ 24年度の登録状況

上記活動を行い、研究登録体制の整備と検体・データ管理体制を確立させた。資料7(各月登録進捗報告資料)に示すように登録は着実に増加し、2月末までに都内協力施設147例、宮崎県協力施設812例の計959例の検体が得られ、順次結果報告を行っている。年度をまたぎ、登録開始1年で都内および宮崎県から1,000例以上の登録が見込まれる。

⑤ 来年度に向けて

年度後半には、来年度からの他県における新規協力施設の増加をめざし、沖縄県の複数

健診施設において研究説明会を行い(資料8：沖縄健診施設説明会資料)、さらに琉球大学腎臓内科井関教授や古波蔵講師と来年度からの研究開始に向けた協議を行った。さらに、山形県における健診施設参加および研究のセットアップにむけて、山形大学腎臓内科今田准教授との協議も進めた。

<分担研究>

2. 「都内健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と検体管理体制の確立にむけた研究」

本年度都内健診施設および専門外来における研究登録体制を整備し、検体管理体制の確立したことで、2月末の段階で都内参加施設より合計147検体を回収した。

3. 「宮崎県健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と検体管理体制の確立にむけた研究」

2012年3月27日に宮崎大学での倫理委員会の承認後、各健診施設での承認も得られ、同研究を順次開始した。2012年12月末現在での経過は下記表の通りである。対象者における血尿の割合と、同意書取得者における血尿の割合はほぼ同じ割合であった。

対象：2012年5月～12月における20歳～50歳の健診受診者

施設名	対象健診者総数(人)	血尿陽性総数(人)	同意書取得者数(人)	同意書取得者中の血尿陽性者数(人)
古賀健診センター(7～12月)	5,916	450	4,616	337
延岡医師会病院(5～12月)	1,855	191	898	145
平和台病院(5～12月)	1,144	157	979	140
江南病院(10～12月)	1,938	133	238	20
計	10,853	931(8.6%)	6,731	642(9.5%)

4. 「IgA 腎症新規バイオマーカーの測定および血尿の2次スクリーニングにおけるスコアリングシステムの開発にむけた研究」

東京都内および宮崎県内8健診施設より、H25年2月末までに958検体が集まり、随時バイオマーカーの測定を開始した。1月末までに、約607検体についてバイオマーカーの測定を完了し、前述のスコアリングシステムを用いてスコアリングを試みた。しかし、考案したスコアリングシステムでは、疾患対象を必ずしも血尿を呈さない腎炎と健常者としていたため、解析変数として血尿を使用していた。本研究では、全例尿潜血陽性を呈すること、また生理中の影響など、再現性のない尿潜血陽性者がいる可能性が判明し、スコアにバイアスがかかってしまう結果となり、高頻度にIgA腎症と誤診断されてしまう結果となった。本研究においては、スコアリングシステムを改訂する必要がある、新たなスコアリングシステムとして、血尿を除いた臨床マーカーおよび、バイオマーカーを多変量解析し、我々がすでに解析を行ったIgA腎症患者と健常人にあてはめ、95%信頼区間を算出し、その値をもとに、本研究参加者のスコアを高値群(IgA腎症の可能性が高い)、低値群(IgA腎症の可能性が低い)、中間群(経過観察が必要とされる群)の3群に分けた。その結果、スコアの高値群が約13.2%、低値群が約39.9%、中間群が47.0%という結果を得た。

5. 「健診尿潜血陽性者中の診断スコア法によるIgA腎症の割合推定に関する調査研究～東京都と宮崎県～」

a. 実施状況

東京都内および宮崎県の計 8 施設尿潜血陽性者の登録が開始され、H25年2月末までに958検体が集まり、スコアリングを行った(表1: 分担者研究者報告書参照)。

b. 割合の推定

同意率の低い施設については今回の解析

から除くなどして解析し、血尿陽性者の割合は、8.6%(95%CI; 6.5%-10.8%)であり、スコア法によってIgA腎症と判断される陽性者の割合は対象健診者集団において、0.9%(95%CI; 0.7%-1.1%)と推定された。

D. 考察

1. 研究全体

都内および宮崎県における協力8健診施設から年度内で900例以上の登録が得られた点で、適正な研究登録体制が整備され、検体およびデータの管理体制が確立されと考えられる。しかし、来年度に向けて改良すべき点も多い。参加協力施設の年間健診受診者の総数は、都内4施設と宮崎県4施設で大差はないが、登録数は都内:宮崎=1:5.5と、都内での登録数が低い結果となった。これは、都内健診施設が契約している健保組合や学校施設が多岐にわたり、健診施設渉外担当者による契約成立が複雑で、研究の説明・案内・同意が困難な点が、要因の一つとしてあげられる。都内の患者同意率が宮崎に比べて極めて低いことは、都内および地方の被験者の意識の違いを色濃く反映していると考えられる。研究成果が出るようになり、研究の有用性や関連健診施設内および契約組合内で周知されれば、個人および健保組合の意識が変わり、都内における同意率や参加数が改善していくことを期待したい。被験者意識の違いばかりではなく、宮崎では研究案内を目のつきやすい場所に貼るなど、患者のリクルートにあたり様々な工夫がなされていた。こういった運営に関する工夫は、都内合同会議などでもフィードバックされたので、来年度にむけた都内施設での改善も期待できる。

実際のスコアリングを進めたことで、測定系に関してもいくつかの問題点が明らかとなった。特に、スコアリングに関する式の改訂を余儀なくされた点は、被験者への結果報告まで時間を要した主因となった。我々が確

立してきた既存のIgA腎症のスコアリングシステムは、腎炎患者を対象として検討されていたため、「再現性のある血尿」を要素として構築されていたため、「血尿」がかなり重みづけ係数の高い解析変数となっていた。そのため、本研究のように再現性が乏しい、あるいは生理の影響を有する尿潜血陽性者が多く含まれ、同一式を用いたスコアリングを行った場合、高頻度にIgA腎症偽陽性者が出現する結果となった。血尿を式からはずし改訂することで、IgA腎症の可能性を3群化することができた。今後は、各群可能な限り多くの症例の2年目以降の転機を追跡し、スコアリングシステムの検証を行う必要がある。

血尿の陽性率が、都内と宮崎で比較的異なることも明らかとなった。これは、血尿の病態の地域性を示唆している。上記検証のために症例数を増やす必要と合わせ、地域性を検証する点でも、来年度にむけ地方都市における新規参加施設の拡大を検討する。初年度の解析により、検証に必要なサンプルサイズを計算し、新規参加施設における登録目標数を設定し、効率よく解析を進めることが今後重要と考えられる。

<分担研究>

2. 「都内健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と検体管理体制の確立にむけた研究」

① 患者登録数の経時的変化

予防医学協会は、登録者数が年度前半多かった。これは対象に学校健診が多かったためと考えられる。元氣プラザ・同友会に関しては月ごとの変化は無いものの、専門外来の設置、関係医師への周知など研究体制の改善に努めた時期に一致して増加していた。今後このような環境改善への取り組みを続けていく。

② 患者登録割合増加への取り組み

母集団や尿潜血陽性率に差異があるが、都

内施設における同意率(血尿陽性者に対する登録人数)にばらつきが生じていた。これは、施設における患者に対する臨床研究への啓発不足、リクルート時における説明不足などが考えられた。このため、高い同意率を示している宮崎県内施設の種々の工夫を確認し、平成25年1月に行った都内4施設合同会議において各施設へのフィードバックを行い、来年度以降への登録者増加を目指し可能な限り採用する方針とした。

③ 学校健診における展開

次年度以降は母集団に学校健診の施設を多く加えることで、母集団の上積みを行う予定である。

3. 「宮崎県健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と検体管理体制の確立にむけた研究」

今回の基礎検討で、血尿に関する標準化が図れば、IgA腎症の早期発見・診断・治療介入による予防や、非専門医の血尿に関する適正な判断を可能にする点で重要な研究と考える。

4. 「IgA腎症新規バイオマーカーの測定および血尿の2次スクリーニングにおけるスコアリングシステムの開発にむけた研究」

我々が考案した既存のスコアリングシステムで解析を行うと、かなりIgA腎症の偽陽性がでてしまう結果となった。これは、その既存スコアリングシステムにおいては、血尿がかなり重みづけ係数の高い解析変数であるためと考えられた。本研究の参加者は全員尿潜血陽性であり、再現性に乏しい尿潜血陽性者もいるため、我々がすでにデータ解析を行ったIgA腎症患者と健常者でのバイオマーカースコアの95%信頼区間を応用して本研究に適した血尿を解析変数に入れないスコアリングシステムを作成した。今後各症例を

追跡調査することで、本スコアリングシステムを検証していく必要がある。

5. 「健診尿潜血陽性者中の診断スコア法によるIgA腎症の割合推定に関する調査研究～東京都と宮崎県～」

本結果から得られた血尿陽性者の割合は、既報の3～5%に比べ高値となっている。今回のデータには、生理中の女性や不正出血頻度の高い中高年女性が高率で含まれていることが影響していると考えられた。

今回の結果から、母比率0.9%、信頼度95%とし、母比率推定に必要なサンプルサイズを計算し、誤差を0.1%とすると34264、0.15%とすると15229、0.2%とすると8566となった。今後、精度を高く推定するためサンプルサイズを大きくする必要がある。

E. 結論

都内および宮崎県における協力8健診施設の協力が得られ、適正な研究登録体制が整備され、検体およびデータの管理体制を確立したことで、初年度で900例以上の登録が得られた。スコアリングシステムを一部改訂し、607例を用いた中間解析で、IgA腎症の可能性が高いスコア高値群と、可能性の低いスコア低値群がそれぞれ13.2と39.9%といった結果を得た。一方、同意率の高かった施設から530例に関して解析したところ、尿潜血者の割合は8.6(6.5-10.8)、スコア法によるIgA腎症陽性者の割合は0.9(0.7-1.1)と推定された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okazaki K, Suzuki Y, Otsuji M, Suzuki H, Kihara M, Kajiyama T, Hashimoto A, Nishimura H, Brown R,

Hall S, Novak J, Izui S, Hirose S, Tomino Y : Development of a Model of Early-Onset IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 23 : 1364-1374, 2012

- 2) Hashimoto A, Suzuki Y, Suzuki H, Ohsawa I, Brown R, Hall S, Tanaka Y, Novak J, Ohi H, Tomino Y : Determination of severity of murine IgA nephropathy by glomerular complement activation by aberrantly glycosylated IgA and immune complexes. *Am J Pathol* 181 : 1338-1347, 2012
- 3) Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, Kurihara Y, Kurokawa MS, Makino H, Nagafuchi H, Nakabayashi K, Nishimoto N, Suka M, Tomino Y, Yamada H, Yamagata K, Yoshida M, Yumura W, Amano K, Arimura Y, Hatta K, Ito S, Kikuchi H, Muso E, Nakashima H, Ohsone Y, Suzuki Y, Hashimoto H, Koyama A, Matsuo S, Kato H : 72. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis : the JMAAV study. *Mod Rheumatol*. 22 : 394-404. 2012
- 4) Sato D, Suzuki Y, Kano T, Suzuki H, Matsuoka J, Yokoi H, Horikoshi S, Ikeda K, Tomino Y. Tonsillar TLR9 expression and efficacy of tonsillectomy with steroid pulse therapy in IgA nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant*. 27 : 1090-1097, 2012
- 5) Horikoshi S, Higurashi A, Kaneko E, Yoshimura H, Ohsawa I, Suzuki Y, Hamada C, Tomino Y. A new screening method for proteinuria

- using Erythrosin B and an automated analyzer—rapid, sensitive and inexpensive determination. Clin Chim Acta. 11 ; 413 : 1087–1091, 2012
- 6) Nakata J, Suzuki Y, Suzuki H, Sato D, Kano T, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y. Experimental evidence of cell dissemination playing a role in pathogenesis of IgA nephropathy in multiple lymphoid organs. Nephrol Dial Transplant. 2012 (in press)
- 7) Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N, Mariat C, Tomino Y, Julian BA, Novak J : Serum autoantibodies specific for galactose-deficient IgA1 associate with disease progression in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 23 : 1579–1587, 2012
- 8) Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Katafuchi R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y, Study Group SI. A histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis : emphasis on end-stage renal disease. J Nephrol. 2012 Jun 7 : 0.
- 9) Okonogi H, Kawamura T, Matsuo N, Takahashi Y, Yamamoto I, Yoshida H, Koike K, Yokoo T, Joh K, Utsunomiya Y, Hanaoka K, Hosoya T. Successful treatment of adult IgA nephropathy with nephrotic-level proteinuria by combination therapy including long-term coadministration of mizoribine. Case Rep Nephrol Urol. 2012 Jan ; 2(1) : 53–8.
- 10) Hirano K, Kawamura T, Tsuboi N, Okonogi H, Miyazaki Y, Ikeda M, Matsushima M, Hanaoka K, Ogura M, Utsunomiya Y, Hosoya T. The predictive value of attenuated proteinuria at 1 year after steroid therapy for renal survival in patients with IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2012 Dec 6. [Epub ahead of print]
- 11) Matsuzaki K, Suzuki Y, Nakata J, Sakamoto N, Horikoshi S, Kawamura T, Matsuo S, Tomino Y Nationwide survey on current treatments for IgA nephropathy in Japan. Clinical Experimental Nephrology. (in press)
- 12) 毎熊政行, 鈴木祐介, 富野康日己 : 「IgA 腎症と紫斑病性腎炎」. 腎と透析 72 巻 6 号, 東京医学社, 東京, 2012
- 13) 鈴木祐介 : 「IgA 腎症とはどういう疾患ですか？」CKD 診療連携—Evidence & Tips— 富野康日己 (編) 中外医学社 2012
- 14) 鈴木祐介 : IgA 腎症での扁桃摘出術とステロイドパルス併用療法とは何ですか？」CKD 診療連携—Evidence & Tips— 富野康日己 (編) 中外医学社 2012
- 15) 鈴木祐介 : 「透析の医療保険はどうなっていますか？」 ナーシングケア Q&A 富野康日己 (編) 総合医学社 2012
- 16) 鈴木祐介 : くるみ割り人形症候群「知っておきたい内科症候群」内科 109 : 1407–1410, 2012
- 17) 川村哲也, 鈴木祐介 : CKD 関連ガイドラインを臨床に活かす IgA 腎症 Nephrology Frontier 11 : 2012
- 18) 鈴木祐介 : IgA 腎症のバイオマーカーと治療戦略—根治治療開発のための条

- 件— 医薬ジャーナル 2012 (in press)
- 19) 鈴木 仁, 富野康日己: 「IgA 分子の糖鎖異常と発症・進展における役割」. 腎と透析 72 巻 1 号, 東京医学社, 東京, 2012
 - 20) 鈴木 仁, 富野康日己: 「IgA 腎症の病態における扁桃 B 細胞の役割および尿中糖鎖異常 IgA1 測定の有用性」. Annual Review 腎臓, 富野康日己 成田一衛 柏原直樹 編, 中外医学社 東京, 2012
- ## 2. 学会発表
- 1) Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Maiguma M, Muto M, Sato T, Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y. Galactose-deficient IgA1 and IgA-IgG immune complex as novel non invasive biomarkers for disease activity of IgA Nephropathy (IgAN) Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27(Suppl.2) (FP355)
 - 2) 鈴木祐介: IgA 腎症の根治治療に向けたトランスレーショナルリサーチ 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会, 新潟, 2012 年
 - 3) Matsuzaki K, Suzuki Y, Kawamura T, Suzuki H, Sakamoto N, Yanagawa H, Horikoshi S, Matsuo S, Tomino Y. Nation-wide consciousness investigation about the clinical remission of IgA nephropathy in Japan. J Am Soc Nephrol 2012 ; 23 : 1054A (PUB724)
 - 4) 松崎慶一, 鈴木祐介, 鈴木 仁, 坂本なほ子, 柳川宏之, 堀越 哲, 川村哲也, 松尾清一, 富野康日己. 我が国における IgA 腎症の寛解・再発に対する意識調査. 第 55 回日本腎臓学会総会.
 - 5) 松崎慶一, 鈴木祐介, 坂本なほ子, 清水芳男, 鈴木 仁, 大澤 勲, 川村哲也, 堀越 哲, 松尾清一, 富野康日己. 当院コホートを用いた IgA 腎症寛解基準の妥当性についての検討. 第 36 回 IgA 腎症研究会, 東京, 1 月 26 日, 2013 年
 - 6) Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Tomino Y, Gharavi AG, Novak J : Cytokine-mediated Dysregulation of Specific Glycosyltransferases Contribute to Aberrant Glycosylation of IgA1 in Patients with IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
 - 7) Suzuki H, Suzuki Y, Yanagawa H, Novak J, Tomino Y : Tonsils of patients with IgA nephropathy contain cells producing aberrantly glycosylated IgA1 and anti-glycan antibodies : implications for tonsillectomy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
 - 8) Takahashi K, Suzuki H, Yamada K, Hall S, Moldoveanu Z, Poulsen K, Kilian M, Mestecky J, Julian BA, Renfrow MB, Novak J : Molecular Characterization of IgA1 Secreted by IgA1-producing Cell Lines from Patients with IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
 - 9) 鈴木 仁, 佐竹健至, 鈴木祐介, 柳川宏之, 富野康日己: IgA 腎症の病態における糖鎖異常 IgA1 および糖鎖異常 IgA1 免疫複合体の役割. 第 55 回日本腎臓学会, 横浜, 2012 学会誌 54, 139, 2012

- 10) 鈴木 仁, 鈴木祐介, 柳川宏之, 中田純一郎, 佐藤大介, 池田勝久, 堀越 哲, Jan Novak, 富野康日己: IgA 腎症患者における扁桃治療適応の科学的根拠. 第 55 回日本腎臓学会, 横浜, 2012 学会誌 54, 139, 2012
- 11) 柳川宏之, 鈴木 仁, 鈴木祐介, 松岡淨, 松崎慶一, 堀越 哲, Jan Novak, 富野康日己: IgA 腎症の新規非侵襲的診断法の確立. 第 55 回日本腎臓学会, 横浜, 2012 学会誌 54, 154, 2012
- 12) Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y: Novel diagnostic approach for IgA nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
- 13) 鈴木 仁, Milan Raska, 鈴木祐介, 山田耕嗣, Ali Gharavi, Jan Novak, 富野康日己: 糖鎖不全 IgA1 の産生機序: サイトカインによる糖鎖修飾の制御. 第 36 回 IgA 腎症研究会, 東京, 1 月 26 日, 2013 年
- 14) Fukuda A, Iwakiri T, Komatsu H, Toida T, Tatsumoto M, Nakagawa H, Kikuchi M, Sato Y, Kitamura K, Fujimoto S. Urine Podocin: Nephron mRNA Ratio (U-PNR) as a Useful Biomarker in IgA Nephropathy. ASN 46th annual meeting & scientific exposition 2012.11 (San Diego, USA)
- 15) Miyamoto T, Nishino T, Nakata T, Sato Y, Arai H, Ishida K, Ishimatsu N, Komatsu H, Miyazaki M, Tomo T, Tamura M, Fujimoto S. Impacts of Tonsillectomy Plus Steroid Pulse Therapy on IgA Nephropathy Depending on Histological Classification: A Multicenter Cohort Study. ASN 46th annual meeting & scientific exposition 2012.11 (San Diego, USA)
- 16) Komatsu H, Fukuda A, Kikuchi M, Sato Y, Fujimoto S. Long-Term Survival after Dialysis Therapy in Patients with IgA Nephropathy. ASN 46th annual meeting & scientific exposition 2012.11 (San Diego, USA)
- 17) Okonogi H, Utsunomiya Y, Hirano K, Shimizu A, Ikeda M, Kawamura T, Hosoya T. Evaluation of Hyaline Change of Afferent Arterioles in Patients with IgA Nephropathy Using Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). J Am Soc Nephrol 2012; 23: 196A (TH-PO431)
- 18) 平野景太, 宇都宮保典, 坪井伸夫, 田中舞, 上田裕之, 横尾 隆, 宮崎陽一, 池田雅人, 花岡一成, 小倉 誠, 川村哲也, 細谷龍男. IgA 腎症のステロイド療法において腎予後と蛋白尿再燃を予測する因子. 第 55 回日本腎臓学会総会.
- 19) 小此木英男, 宇都宮保典, 平野景太, 清水昭博, 池田雅人, 川村哲也, 細谷龍男. IgA 腎症における糸球体輸入細動脈病変の意義について. 第 55 回日本腎臓学会総会.
- 20) 川村哲也. IgA 腎症における扁桃・ステロイドパルス療法 適応と今後の課題. 第 43 回日本腎臓学会東部学術大会
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
特記事項なし
 2. 実用新案登録
特記事項なし
 3. その他
特記事項なし

分担研究報告書

研究分担者	川村 哲也
	藤元 昭一
	鈴木 仁
	坂本 なほ子

分担研究報告書

「都内健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と 検体管理体制の確立にむけた研究」

研究分担者 川村 哲也 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 准教授

研究協力者 松崎 慶一 順天堂大学医学部腎臓内科

研究要旨

本邦では年間 5000 万人以上が健診を受け、大部分に検尿が施行される。尿潜血陽性の頻度は約 3~5%で、年間 200 万人程度と予想される。続く 2 次検査で陽性を呈しても、その大部分が経過観察に留まるのが現状であるが、その中には相当数の IgA 腎症患者が含まれると推測される。IgA 腎症は治療未介入の場合約 4 割が末期腎不全に至る予後不良の疾患であるため、健診の時点で IgA 腎症の可能性を推定し早期診断に繋げることは、患者予後の改善のみならず末期腎不全患者の減少による医療費削減の観点からも有用であると考えられる。我々は、糖鎖異常 IgA およびその糖鎖異常部位を認識する自己抗体との免疫複合体が病因と深く関わることを見だし、関連バイオマーカーを含めた scoring system を開発した。

我々は上記の scoring system を用いて尿潜血陽性者における潜在的 IgA 腎症患者の割合を明らかにすることを目的とし、一次スクリーニング施設の選定および研究登録体制の整備・検体管理を行った。2013 年 2 月末現在、東京都内の 4 健診および順天堂大学附属順天堂医院、東京慈恵会医科大学の計 6 施設において計 147 人の検体を収集したが、登録数は月ごとに変動があり、同意率は各施設においてばらつきを認めた。

本年度の結果を踏まえ、次年度は登録率の増加や母集団の増加について重点的に取り組む予定である。

A. 研究目的

東京都内施設における一次健診時の尿潜血陽性者における潜在的 IgA 腎症患者の割合を明らかにするため、研究登録体制の整備と検体管理体制の確立を行う。

B. 研究方法

1. 一次スクリーニング施設の選定

東京都内における健診施設のうち、比較的規模が大きく、地理的に順天堂大学・東京慈恵会医科大学の専門外来に紹介しやすい施

設として、公益財団法人東京都予防医学協会（以下予防医学協会）、医療法人社団こころとからだの元氣プラザ（以下元氣プラザ）、医療法人社団同友会（以下同友会）、医療法人財団慈生会野村病院（以下野村病院）の 4 施設を選定した。各施設において個別および合同の説明会を行い、各施設内の運営体制の整備および契約健保組合や学校法人に対する研究参加同意を成立させた。

2. 患者リクルート、登録

当該施設の健康診断・人間ドックにおける