

血尿陽性者を対象とし、患者リクルート・登録を行った。一部の施設においては効率的なリクルート・登録を行うために専門外来を設置し、当研究班より人員の派遣を行った。同様に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、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、適宜回収を行った。回収方法は直接訪問(予防医学協会・元氣プラザ)、集配システムを利用した回収(同友会)、郵送による送付(野村病院)と、各施設の実情に合わせた方法を選択した。

4. 検体管理について

送付された検体は順天堂大学腎臓内科の -80°C フリーザーに収納した。個人情報に配慮し、別表の通りの識別ID(アルファベット3文字+検体番号)を用いた。

5. 患者データベースの作成

患者データの管理のために Microsoft Access を用いてデータベースを作成した(添付資料参考のこと)。データベースには検体登録施設や日時などの基本データ・バイオマーカーなどの測定データ・臨床所見などを入力し、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仕様とした。

(倫理面への配慮)

1. 本研究は「臨床試験に関する倫理指針」でいうところの観察研究に該当するため、当該指針なら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。
2. 研究事務局が設置されている順天堂大学附属順天堂医院における倫理委員会の承認を得た後、各施設における倫理委員会への提出を行い、承認を得た(承認日については別資料を参照のこと)。
3. 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、被験者の個人情報には厳重に保護される。尚、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などに最大限配慮する。

C. 研究結果

下図に登録数の経時的変化を施設毎に示す。2013年2月時点で、合計147検体の収集を終えている。

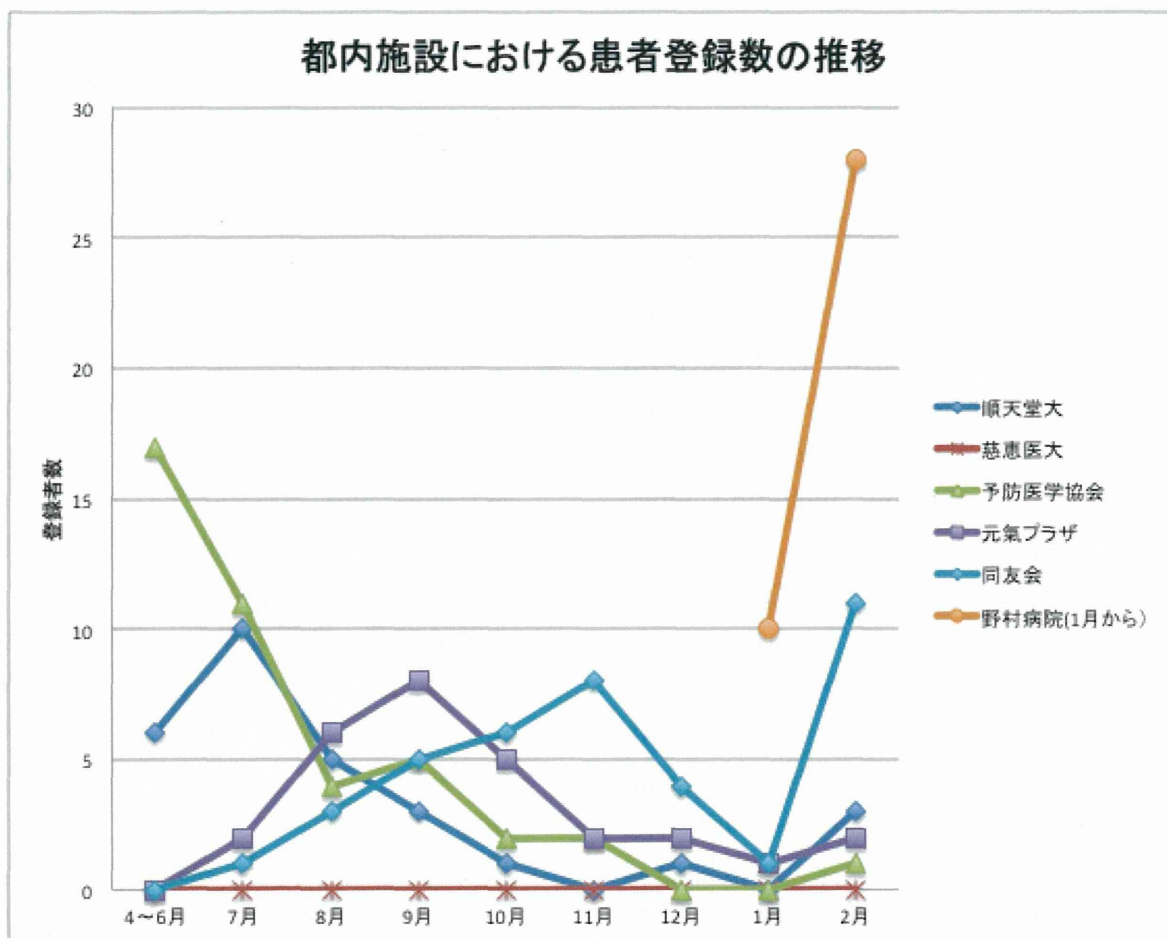
D. 考察

1. 患者登録数の経時的変化

毎月の患者登録数推移を図に示す。予防医学協会は登録者数が年度の前半(9月まで)に多く分布している。これは対象に学校健診が多く含まれており、年度初めの健診で陽性になった患者を多く対象にしていたためと考えられる。元氣プラザ・同友会の登録者数はそれぞれ9月、11月に一時的に増加している。この2施設に関しては月ごとの対象患者の大きな変化はないものの、専門外来の設置、関係医師への周知など施設における研究体制の改善に努めた時期に一致して増加していた。今後も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

母集団の人数の違いや尿潜血陽性率に差異があるものの、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蒙不足、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



視察を行い、患者登録における種々の工夫（リクルート用紙の挿入・ポスターの掲示・専任スタッフの確保など）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った。これらの工夫は施設によって実施可能なものと不可能なものがあると考えられたが、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。既にいくつかの学校施設において来年度より本研究を行うことが決定しており、来年度以降、母集団数の増加および登録患者数の増加が見込まれる。

E. 結論

東京都内の健診施設の選定および研究体制の整備を行い、患者の登録を開始した。一定の割合での患者登録は行われているが、次年度はさらなる患者数の増加を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
 - 3) 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]
 - 4) 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)
- ## 2. 学会発表
- 1) 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)
 - 2) 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)
 - 3) 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.
 - 4) 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.
 - 5) 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・再燃に対する意識調査. 第 55 回日本腎臓学会総会.
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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)

Ⅷ. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

「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」の進捗状況

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 腎症は最も頻度の高い糸球体腎炎で、本邦に極めて多い腎疾患である。発見機転は健診時の血尿が大半を占め、確定診断には入院による腎生検を要する。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。近年扁桃摘出＋ステロイドパルス併用療法の良い治療成績が得られており、早期診断、早期治療介入できれば、寛解誘導が可能である。順天堂大学では、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り、疾患活動性に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特異度 81%・感度 91%で診断可能な scoring system を開発した。

宮崎県の代表的な健診施設を抽出し、各施設の協力のもと倫理委員会の承認を得て、上記診断方法を用いて 1 次健診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目的とし本研究を開始した。

2012 年 12 月現在、宮崎県 4 施設で計 6731 例より同意書を取得し、642 例の血尿患者の検体を収集できた。

A. 研究目的

上記背景をふまえ、宮崎県の 4 つの健診センターの協力を得て健診受診者を対象に、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。

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。

B. 研究方法

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、1 年間に限定しエントリーする。宮崎大学を主要窓口とし、同意書を取得できた対象者の血液検体および臨床情報を各病院・診療所で回収されたのち、匿名符号化したうえで、順天堂大学に集約する。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順天堂大学医学部腎臓内科で行われる。開始1年半で全検体の測定を終了し、その後はデータ解析と陽性者の臨床転帰を追跡する。

センター病院および、各基幹病院や健診施設での倫理委員会はすでに承認済みである。

(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。

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、被験者の個人情報情報は厳重に保護される。なお、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。

C. 研究結果

2012年3月27日に宮崎大学での倫理委員会の承認が得られ、その後、各健診施設で

の承認も得られたため、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割合であった(生理中の対象者も含む)。

今後は、エントリーを継続し(各施設、開始してから計1年間)、開始1年半で全検体の測定を終了する。その後はデータ解析と陽性者の臨床転帰を追跡する。

D. 考察

今回の基礎検討で、検尿システム、特に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ばかりでなく、非専門医の血尿に関する適正な判断を可能にし、大幅な医療費の削減につながる点でも画期的であり、極めて重要な研究と考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Urine Podocin : Nephrin mRNA Ratio

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%)	6731	642(9.5%)

(U-PNR) as a Useful Biomarker in IgA Nephropathy. Fukuda A, Iwakiri T, Komatsu H, Toida T, Tatsumoto M, Nakagawa H, Kikuchi M, Sato Y, Kitamura K, Fujimoto S. ASN 46th annual meeting & scientific exposition 2012.11 (San Diego, USA)

- 2) Impacts of Tonsillectomy Plus Steroid Pulse Therapy on IgA Nephropathy Depending on Histological Classification : A Multicenter Cohort Study. Miyamoto T, Nishino T, Nakata T, Sato Y, Arai H, Ishida K, Ishimatsu N, Komatsu H, Miyazaki M, Tomo T, Tamura M, Fujimoto S. ASN 46th annual meeting & scientific exposition 2012.11 (San Diego, USA)

- 3) Long-Term Survival after Dialysis Therapy in Patients with IgA Nephropathy. Komatsu H, Fukuda A, Kikuchi M, Sato Y, Fujimoto S. ASN 46th annual meeting & scientific exposition 2012.11 (San Diego, USA)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

「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」

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 松崎 慶一 順天堂大学医学部腎臓内科

研究要旨

IgA 腎症は、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。これまでの研究で、IgA 腎症患者においては、糖鎖異常 IgA1 と糖鎖異常 IgA1 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り、疾患活動性によく相関することを見出した。そこで、糖鎖異常 IgA1、糖鎖異常 IgA1 と免疫複合体を形成する自己抗体の検出系を確立し、他の臨床マーカーと多変量解析することで IgA 腎症を特異度 81%・感度 91%で診断可能なスコアリングシステムを開発した。東京都内および宮崎県内の健診・人間ドック受診者における尿潜血陽性者(827 例)を対象に、607 例の血中バイオマーカーを測定し、上記スコアリングシステムを用いて IgA 腎症患者の割合を推定したところ、かなり IgA 腎症の偽陽性が高くなってしまったことが考えられた。血尿が IgA 腎症の診断における重要な解析因子であることが判明し、生理中の影響による尿潜血陽性者のような再現性に乏しい尿潜血陽性者もいることから、血尿を解析因子より除外し、IgA 腎症を診断できるスコアリングシステムに改訂した。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%という結果が得られた。今後の課題として、スコア高値群であった症例のなかで、実際に IgA 腎症と確定診断された方がどの程度いるのか、低値群や中間群と診断された症例において、翌年の健診で、どの程度再現性のある血尿がみられるのか、さらには、バイオマーカーがどのように推移するのかを解析することで、本スコアリングシステムを検証していく必要がある。

A. 研究目的

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

半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要する。これまでの基礎研究により IgA 腎症患者血中には、糖鎖異常 IgA1 が増加していることが明らかとなり、糖鎖異常 IgA1 の異常糖鎖を認識する Helix Aspensa

aggulutin (HAA) レクチンを利用した方法により初めて定量的に確認された (Moldoveanu Z et al, *Kidney Int*, 2007)。我々は、Moldoveanu らとの共同研究でこの測定系を確立し、同様の検討にて日本人の IgA 腎症患者でも疾患活動性と相関することを確認している。さらに、糖鎖異常 IgA1 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り、疾患活動性によく相関することを見出した。しかし、正常者や他の腎炎患者の一部にも糖鎖異常 IgA1 や糖鎖異常 IgA1 免疫複合体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、IgA 腎症を特異度 81%・感度 91%で診断可能なスコアリングシステムを開発した(論文投稿中)。この背景をふまえ、複数の健診センターの健診・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。

B. 研究方法

a. 研究実施施設および対象

東京都の健診施設(元気プラザ、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、紘和会平和台病院、延岡医師会病院の 4 施設)にて、健診および人間ドックを受診し、尿潜血陽性対象者に対し、順天堂大学附属順天堂医院(センター病院とする)、東京慈恵会医科大学附属病院、宮崎大学医学部附属病院、また各健診施設の附属診療所にて、血尿の 2 次スクリーニングを行う。インフォームドコンセントを得た上で、対象者の検体(血清 5ml)は、

各病院・診療所で回収されたのち、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(免疫グロブリン、補体)をエスアールエル検査会社に委託する。バイオマーカー(下記)については、我々がすでに確立した ELISA 系を用いて下記のバイオマーカーを測定する。糖鎖異常 IgA1 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協和メデックスの「KM アッセイセンター」に委託する。

・血中バイオマーカー

- ① IgA
- ② 糖鎖異常 IgA1
- ③ IgA-IgG 免疫複合体
- ④ 糖鎖異常 IgA1 特異的 IgA

C. バイオマーカーのスコア化

上述した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。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセントを得た上で、対象者の検体(血清 5ml)は、各病院・診療所で回収されたのち、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。センター病院および、各基幹病院や健診施設での倫理委員会はすでに承認済みである。

C. 研究結果

東京都内 4 健診施設および宮崎県内 4 健診施設の計 8 施設において倫理委員会の承認を得て、尿潜血陽性者の登録が開始された。H25 年 1 月末までに 827 検体が集まり、随時バイオマーカーの測定を開始している。現在 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、我々が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、かなり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。

そこで本研究においては、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% という結果が得られた。

D. 考 察

本研究の参加者は全員尿潜血陽性であるが、我々がすでに考案した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。このことより、我々が考案した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ことを示していると考えら

れた。生理中の影響による尿潜血陽性者のような、再現性に乏しい尿潜血陽性者もいることから、血尿を解析変数に入れずに、IgA 腎症を診断できるスコアリングシステムに改訂すべく、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スコアリングシステムを作成した。

今後の課題として、スコア高値群であった症例のなかで、実際に IgA 腎症と確定診断された方がどの程度いるのか、低値群や中間群と診断された症例において、翌年の健診で、どの程度再現性のある血尿がみられるのか、さらには、バイオマーカーがどのように推移するのかを解析することで、本スコアリングシステムを検証していく必要がある。

E. 結 論

さらにコホート数と解析数を増やし、我々が考案した IgA 腎症の診断スコアリングシステムを検証し、必要に応じて改訂していく必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Berthouix 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
- 2) 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
- 3) 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 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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

- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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

Ⅱ. 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

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 — 東京都と宮崎県 —

研究分担者 坂本なほ子 国立成育医療研究センター研究所・成育疫学研究室・室長

研究協力者 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%と大半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要する。このたび、鈴木らが開発した診断スコア法は、残血清を使用し侵襲なく IgA 腎症の診断を可能にする。これを用いて健康診断・人間ドッグ(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 腎症患者の割合を推定することを、本研究の目的とする。平成 24 年度は、東京都と宮崎県の 8 健診施設の協力を得て調査を開始した。今回の解析は、健診受診者 7743 名を対象とし、尿潜血陽性者 669 名、そのうち、同意が得られ検体を測定できた 530 名のデータを使用した。尿潜血陽性者の割合は 8.6% (95%CI ; 6.5%-10.8%)、スコア法による IgA 腎症陽性者の割合は 0.9% (95% CI ; 0.7%-1.1%)と推定された。

A. 研究目的

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%と大半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要する。本邦では年間 5000 万人以上が健診を受け、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 200 万人程度に尿潜血陽性者がいる可能性がある。尿検査の 2 次スクリーニングで陽性を呈しても、泌尿器科的疾患を除外するのみで、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。IgA 腎症の病因は未だ不明であるが、早期診断、早期治療介入できれば、寛解誘導が可能である。

鈴木らは、バイオマーカーを用いて特異度 81%・感度 91%で IgA 腎症診断を可能にするスコアリングシステムを開発した(別稿参照)。これを用いて健康診断・人間ドッグ(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 腎症患者の割合を推定することを、本研究の目的とする。

B. 研究方法

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、紘和会平和台病院、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)は、25万人以上いると想定される。この受診者の中の尿潜血陽性者(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

本調査の骨子は、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を得ることである。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、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、事務局ではスタンドアローンなコンピュータに資料に示す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
 - ① 健康診断で尿潜血陽性と判定された受診者の血清及び臨床情報を匿名化して順天堂大学へ送付。
 - ② バイオマーカーを測定・解析し、健診施設へ結果報告し、そこから参加者へ通知。
- 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
 - ① 健康診断で尿潜血陽性と判定された受診者へ、健診結果返却時に本研究説明書を同封。
 - ② 参加同意者は、同意書を順天堂大学へ送付。
 - ③ 順天堂大学が、参加同意を得られた受診者の血清及び臨床情報の送付を健診施設へ依頼し、匿名化されたものを受理。

- ④ バイオマーカーを測定・解析し、健診施設へ結果報告する。そこから参加者へ通知。
- 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
 - ① 健康診断で尿潜血陽性と判定された受診者へ、健診結果返却時に本研究説明書を同封。
 - ② 本研究への参加同意者が二次スクリーニング施設受診する。血清採取と臨床情報の収集を行う。
 - ③ 二次スクリーニング施設より、匿名化後に順天堂大学へ血清及び臨床情報を送付
 - ④ バイオマーカーを測定・解析し、健診施設へ結果報告する。そこから参加者へ通知。

対象者の検体(血清5ml)は、各病院・診療所で回収されたのち、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。

また、臨床情報(性別・年齢・血尿・尿蛋白量)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

a. 実施状況

東京都内4健診施設および宮崎県内4健診施設の計8施設において倫理委員会の承認を得て、尿潜血陽性者の登録が開始された。H25年1月末までに607検体が集まり、随時バイオマーカーの測定、およびスコアリングを行った(表1)。但し、H25年1月から開始した施設と、月別の参加者数が不明な1施設については、今回の解析には含まないため、記載していない。

b. 割合の推定

表1より、同意率の低いD、E、F施設については今回の解析から除いた。また、測定が完了していない(同意者数≠測定数)月のデータも除いた。そのため、今回の解析には、A施設の7月から11月、B施設の5月から11月、C施設の5月から10月を用いた。

表 1

A

月	対象健診者総数	血尿総数	同意者数	測定数	陽性数	血尿割合(%)	同意率
7月	504	24	20	20	3	4.8	83.3
8月	1391	99	73	73	9	7.1	73.7
9月	1033	63	50	50	5	6.1	79.4
10月	1210	90	73	73	8	7.4	81.1
11月	1010	83	59	59	8	8.2	71.1
12月	768	81	62	0	0	10.5	76.5
計	5,916	440	337	275	33	7.4	76.6

B

月	対象健診者総数	血尿総数	同意者数	測定数	陽性数	血尿割合(%)	同意率
5月	56	9	3	3	0	16.1	33.3
6月	256	25	10	9	1	9.8	40.0
7月	281	30	28	28	4	10.7	93.3
8月	334	35	31	31	4	10.5	88.6
9月	211	26	22	22	3	12.3	84.6
10月	277	24	20	20	6	8.7	83.3
11月	251	26	20	20	3	10.4	76.9
12月	189	16	11	0	0	8.5	68.8
計	1,855	191	145	133	21	10.3	75.9

C

月	対象健診者総数	血尿総数	同意者数	測定数	陽性数	血尿割合(%)	同意率
5月	168	21	20	20	0	12.5	95.2
6月	168	26	24	24	4	15.5	92.3
7月	167	22	21	21	2	13.2	95.5
8月	138	16	15	15	2	11.6	93.8
9月	128	18	17	17	1	14.1	94.4
10月	160	32	25	25	7	20.0	78.1
11月	135	12	9	1	0	8.9	75.0
12月	84	14	13	0	0	16.7	92.9
計	1,148	161	144	123	16	14.0	89.4

D

月	対象健診者総数	血尿総数	同意者数	測定数	陽性数	血尿割合(%)	同意率
9月	529	37	0	0	0	7.0	0.0
10月	649	37	4	4	0	5.7	10.8
11月	614	42	9	0	0	6.8	21.4
12月	143	17	7	0	0	11.9	41.2
計	1,935	133	20	4	0	6.9	15.0

E

月	対象健診者総数	血尿総数	同意者数	測定数	陽性数	血尿割合(%)	同意率
8月	679	29	5	4	0	4.3	17.2
9月	673	26	4	7	1	3.9	15.4
10月	907	39	3	5	0	4.3	7.7
11月	806	39	2	0	0	4.8	5.1
12月	741	48	1	0	0	6.5	2.1
計	3,806	181	15	16	1	4.8	8.3

F

月	対象健診者総数	血尿総数	同意者数	測定数	陽性数	血尿割合(%)	同意率
6月	1,093	21	-	0	0	1.9	-
7月	1,136	16	-	3	1	1.4	-
8月	1,030	16	-	0	0	1.6	-
9月	1,045	19	-	7	1	1.8	-
10月	1,219	18	-	5	1	1.5	-
11月	1,273	24	-	0	0	1.9	-
12月	1,338	23	-	0	0	1.7	-
計	8,134	137	-	15	3	1.7	-

表 2

施設名	対象健診者総数	血尿総数	同意者数	測定数	スコア陽性数	血尿割合(%)	陽性率(%)
A	5,148	359	275	275	33	7.0 (4.3-9.6)	0.6 (0.4-0.9)
B	1,666	175	133	133	21	10.5 (6.0-15.0)	1.3 (0.7-1.8)
C	929	135	144	122	16	14.5 (8.6-20.5)	1.7 (0.9-2.6)
計	7,743	669	552	530	70	8.6 (6.5-10.8)	0.9 (0.7-1.1)

結果を表 2 にまとめた。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

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る。

同意取得率が低いもしくは不明な施設については、バイアスが強くかかることが予想されるため、今回の解析からは除外した。

今回の結果、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た。誤差を 0.1%とすると 34264、0.15%とすると 15229、0.2%とすると 8566 となる。精度を高く推定するための 1 つの手段はサンプルサイズを大きくすることであり、今後、努力する必要があるだろう。

E. 結 論

今回、尿潜血陽性者の割合は 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。この結果をもとに、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た。誤差を 0.1%とすると 34264、0.15%とすると 15229、0.2%とすると 8566 となる。精度を高く推定するための 1 つの手段はサンプルサイズを大きくすることであり、今後、努力する必要があるだろう。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Keiichi matsuzaki, Yusuke Suzuki, Junichirou Nakata, Naoko Sakamoto, Satoshi Horikoshi, Tetsuya Kawamura, Seiichi Matsuo, Yasuhiko Tomino. Nationwide survey on current treatments for IgA nephropathy in Japan. Clinical Experimental Nephrology.in press.

2. 学会発表

- 1) 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. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
- 2) 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
- 3) 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・再熱に対する意識

調査. 第 55 回日本腎臓学会総会.

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

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	医薬ジャーナル社	大阪	2012	2595-2599
鈴木 祐介	「透析の医療保険はどうなっていますか？」	富野康日己	ナーシングケアQ&A	総合医学社	東京	2012	
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	南江堂	東京	2012	1407-1410
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	富野康日己	Nephrology Frontier	メディカルレビュー社	大阪	2012	
鈴木 祐介	「IgA腎症とはどういう疾患ですか？」	富野康日己	CKD診療連携―Evidence & Tips―	中外医学社	東京	2013 in press	
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？」	富野康日己	CKD診療連携―Evidence & Tips―	中外医学社	東京	2013 in press	
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	東京医学社	東京	2012	
鈴木 仁、鈴木 祐介、富野康日己	IgA腎症患者扁桃とTLR		Annual Review2013	中外医学社	東京	2013	47-56
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	東京医学社	東京	2012	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
Berthouix 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kirylyuk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, Suzuki H, Eitner F, Snyder HJ, Choi M, Hou P, Scolari F, Izzi C, Gigante M, Gesualdo L, Savoldi S, Amoroso A, Cusi D, Zamboli P, Julian BA, Novak J, Wyatt RJ, Mucha K, Perola M, Kristiansson K, Viktorin A, Magnusson PK, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Stefansson K, Boland A, Metzger M, Thibaudin L, Wanner C, Jager KJ, Goto S, Maixnerova D, Karnib HH, Nagy J, Panzer U, Xie J, Chen N, Tesar V, Narita I, Berthoux F, Floege J, Stengel B, Zhang H, Lifton RP, Gharavi AG	Geographic Differences in Genetic Susceptibility to IgA Nephropathy: GWAS Replication Study and Geospatial Risk Analysis.	PLoS Genet.	8	e1002765	2012
Ohsawa I, Kusaba G, Ishii M, Sato N, Inoshita H, Onda K, Hashimoto A, Nagamachi S, Suzuki H, Shimamoto M, Ohi H, Horikoshi S, Tomino Y	Extraglomerular C3 deposition and metabolic impacts in patients with IgA nephropathy.	Nephrol Dial Transplant.	[Epub ahead of print]		2012
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.	Clin Exp Nephrol.	[in press]		2013