

2013/6002A

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 祐 介

平成 26(2014) 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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 祐 介

平成26(2014)年 4月

目 次

I. 総括研究報告

- 「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」
鈴木 祐介 …………… 1

II. 分担研究報告

1. 「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 鈴木 仁 …………… 29
2. 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
—宮崎県— 坂本 なほ子 …………… 34
3. 血尿2次スクリーニング体制の汎用化および普及にむけた研究
松崎 慶一 …………… 37
4. 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 川村 哲也 …………… 41
5. 「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」
宮崎県での活動・進捗状況 藤元 昭一 …………… 47
6. 山形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向けた研究 今田 恒夫 …………… 50
7. 沖縄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向けた研究 井関 邦敏 …………… 53

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 55

IV. 資料

1.	研究申請および平成 25 年度活動状況	59
2.	平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）に係る 研究課題の評価結果	63
3.	平成 25 年度倫理委員会申請書類	66
4.	結果報告書文面一覧表	77
5.	平成 25 年度会議プログラム	78
6-a	第 3 回都内 4 施設中間解析報告会議（2013.07.04）	88
6-b	第 1 回沖縄キックオフ会議（2013.07.13）	109
6-c	第 1 回山形キックオフ会議（2013.09.26）	129
6-d	第 2 回宮崎大学・宮崎施設と順天堂大学との合同会議（2014.02.22）	146
7.	つばさ商会追記システムマニュアル	157
8.	毎月検体登録状況報告書（平成 25 年 3 月～平成 26 年 1 月）	158
9.	2 年目フォローアップ登録状況	169
10.	研究協力推進用ポスター	174
11.	沖縄県・山形県施設訪問資料	175

V.	班員名簿	177
----	------	-----

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

平成25年度総括研究報告

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

「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
坂本 なほ子 順天堂大学医学部公衆衛生学教室 非常勤講師
松崎 慶一 京都大学環境安全保健機構健康科学センター 助教
川村 哲也 東京慈恵会医科大学臨床研修センター腎臓・高血圧科 教授
藤元 昭一 宮崎大学医学部血液・血管先端医療学講座 教授
井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部 部長
今田 恒夫 山形大学医学部内科学第一（環境・呼吸・腎臓内科学）講座 准教授

研究協力者

松岡 淨 順天堂大学臨床研究センター 准教授
柳川 宏之 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 助教
牧田 侑子 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 大学院生
高畑 暁子 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 大学院生
毎熊 政行 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 大学院生
武藤 正浩 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 大学院生
高橋 敬子 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 大学院生
川村 孝 京都大学環境安全保健機構健康科学センター 教授
佐藤 祐二 宮崎大学附属病院血液浄化療法部 准教授
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
小松 弘幸 宮崎大学医学教育改革推進センター 准教授
福田 顕弘 宮崎大学附属病院卒後臨床研修センター 助教
古波蔵健太郎 琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学講座 講師
井関 千穂 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部 第三内科研究補助員

研究要旨

IgA 腎症は、世界で最も頻度が高く本邦に極めて多い原発性糸球体腎炎であり、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・治療介入できれば高率に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、我々が開発した特異度 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 万人以上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 健診協力施設に対して、研究登録、検体およびデータの管理体制を整備・確立し、初年度から今年度にかけて登録開始から 1 年間で約 3 万人以上の健診受診者から 1400 例以上の血尿陽性者の登録が得られた（第 1 コホート）。被験者情報は厳密に匿名化された上で、順天堂大学においてデータの集計・解析がされた。リクルート率・同意率の高い施設から得られた 607 例を用いた昨年度末の中間解析では、血尿陽性者の割合は 8.6、スコア法による潜在的 IgA 腎症陽性者の割合は 0.9 と推定された。この母比率を再検証するため、平成 25 年度から沖縄・山形県の新規 9 健診施設の協力を得て新規登録（第 2 コホート）を進め、平成 26 年 1 月までに登録開始から 553 例の尿潜血陽性者の登録が進み、平成 26 年度にかけ再検証可能なサンプルサイズ（母集団約 8000～15000 名）が得られる予定である。平成 26 年 1 月までに 1554 名の解析が終了し、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 12.1% と 41.7%を占めていた。1 年目の登録・判定が完了した宮崎県の 22,718 件（血尿陽性者 1843 名）について解析したところ、血尿陽性者の割合は 7.3(95%CI; 7.0-7.6)で、潜在的な IgA 腎症と判定される者の割合は 0.8% (95%CI; 0.7%-0.9%) であり、昨年度の中間解析と類似した結果となった。一方、結果を報告した第 1 コホートの臨床的転帰などを評価するフォローアップ研究は平成 25 年度より開始され、既に 325 名の参加者が外来等を受診し、その解析が進んでいる。来年度は、第 2 コホートの登録数を増やす工夫をしながら、フォローアップ研究のデータベースも構築し、本スコア法による 2 次スクリーニングの臨床的意義を検討する次研究の基礎とする。

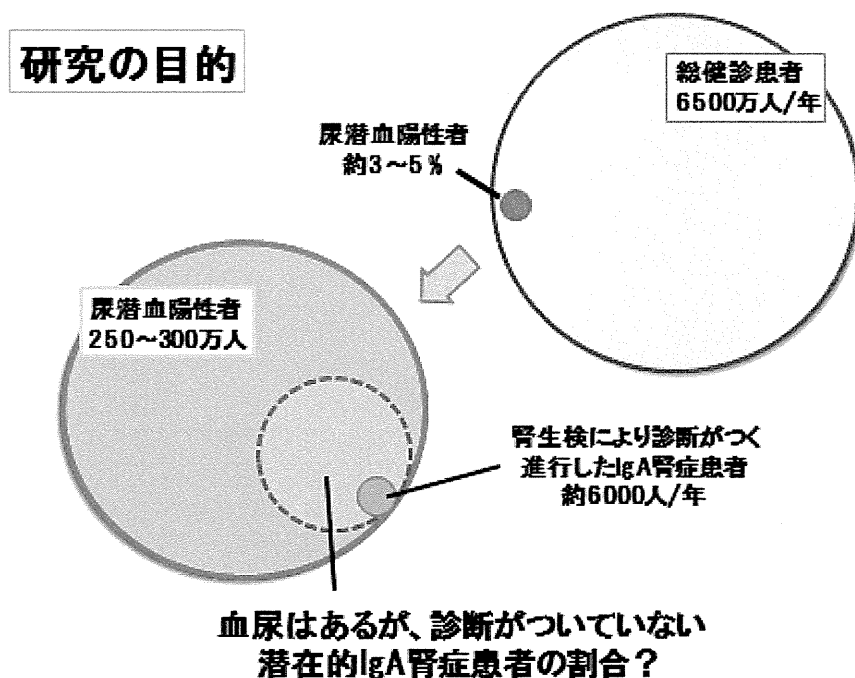
A. 研究目的

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、本邦を含む東アジア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、この数倍患者は存在すると推測される。本邦では年間約 6500 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 2500 億円以上の医療費が IgA 腎症由来の透析患者に使われているとされる。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、本邦では近年扁桃摘出＋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、疾患活動性ともよく関連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



(図 1)

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。なお、平成25年度は、都内と宮崎県の1年目の登録者（第1コホート）から得られた昨年度の中間解析結果（母集団比率0.9）を、沖縄、山形の新規9健診施設で検証を開始する。一方で、判定が確定した研究参加者の臨床的転帰を追跡することで、本スコア法による2次スクリーニングの臨床的意義を検討する今後の研究の基礎とする。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JanNovak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scoring system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ことが可能となり、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次スクリーニング時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」に極めて重要で、全く新しいアプローチである。

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、大規模な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、琉球大学、山形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、被験者の個人情報に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

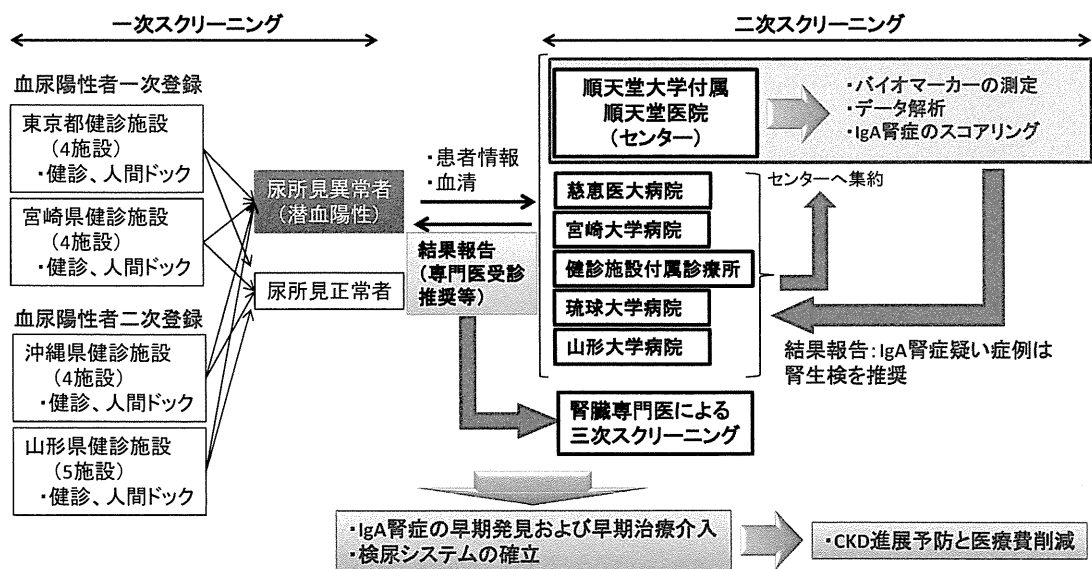
1. 研究全体

① 研究対象者・実施施設

東京都の健診施設、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）。平成25年度より、第2コホートとして、沖縄県および山形県の9健診施設での登録を開始した。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：

元氣プラザ、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



(図2)

南病、同心会古賀健診センター、平和台病院、延岡市医師会病院（以上宮崎県）平成25年度より下記施設を追加した。浦添総合病院健診センター、ちばなクリニック、豊見城中央病院附属健康管理センター、沖縄県総合保健協会（以上沖縄県）、山形市医師会健診センター、やまがた健康推進機構山形検診センター、山形健康管理センター、高畠町役場げんき館、医療法人社団清永会矢吹病院（以上山形県）

◆ 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。平成25年度より、琉球大学附属病院、山形大学附属病院、および各健診施設の付属診療所を追加した。

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していく。

特に、分担研究者は

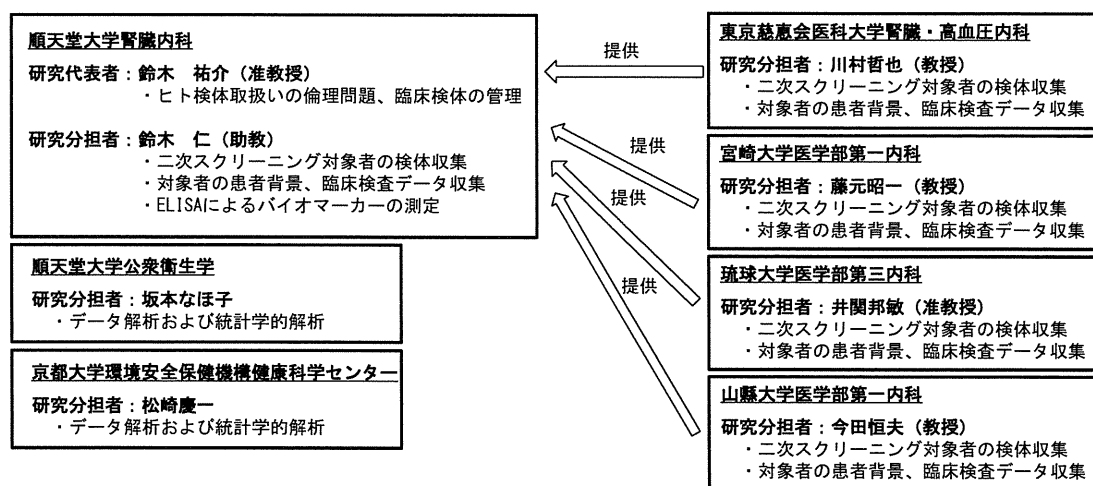
- 1) 「IgA腎症新規バイオマーカーの測定および血尿の2次スクリーニングにおけるスコアリングシステムの開発に向けた研究」
- 2) 「健診尿潜血陽性者中の診断スコア法によ

るIgA腎症の割合推定に関する調査～宮崎県～」

- 3) 「血尿2次スクリーニング体制の汎用化および普及にむけた研究」
 - 4) 「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」
 - 5) 「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～宮崎県での活動・進捗状況～」
 - 6) 「山形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」
 - 7) 「沖縄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」
- 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
- 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、血清クレア



(図3)

チニンなど)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

・バイオマーカーの測定:

我々の研究室ですでに確立したELISA系を用いて下記のバイオマーカーを測定する。平成24年度より、2次スクリーニング施設を受診された対象者から得られた血清を用いて、センター病院および協和メデックスの「KMアッセイセンター」にて順次バイオマーカーの測定を開始する。

◆ 血中バイオマーカー:

- a. IgA
- b. 糖鎖異常IgA1
- c. IgA-IgG immune complex (IC)
- d. 糖鎖異常IgA1 特異的IgA

③バイオマーカーによるIgA腎症の診断

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、血清クレアチニン値(sCr))を主成分分析・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スコアリングシステムを用いて感度・特異度より、IgA腎症の疑いがどの程度強いかを評価した。しかし、腎生検にて確定診断がなされたIgA腎症患者とその他の腎炎患者を対象としたスコアリングシステムでは、尿潜血陽性者を対象とした本研究参加者のスコアが一律高めになることから、当初のスコアリングシステムより血尿を除外したlogistic modelを使用した。この血尿を除外したスコアリングシステムを我々の基礎研究のコホートでも検証し、IgA腎症患者と健常人のスコアにおける95%信頼区間から、IgA腎症の疑いが強い(B判定)、IgA腎症の可能性が低い(A判定)、またその中間のスコア(C判定)を算出した。

④結果報告と臨床転帰の追跡

各健診の臨床データから、尿蛋白陽性、あるいは、sCr上昇を認める対象者も少なくないことが判明し、その場合他の腎疾患も疑われるため、結果報告書には腎臓専門医受診を推奨する内容を追記した。具体的には、上述したスコアリングシステムにより算出されたスコアを元にした判定(A, B, C)に、サブグループとして、蛋白尿陰性かつsCr正常を1群、蛋白尿陽性を2群、蛋白尿陰性かつsCr上昇を3群とした(下記結果報告書文面一覽参照)。測定されたバイオマーカー、各施設からの臨床情報、スコアリングシステムによる結果判定をMicrosoft Accessを用いたデータベースに入力し、研究協力施設に結果を送付した。

⑤倫理面への配慮

分担研究を含め全ての本研究への参加は自由意志に基づいており、いつでも同意撤回ができるように配慮している。血中糖鎖異常IgA測定やIgA腎症の可能性の判定は、連結可能匿名化を行っており、受診者の個人情報保護されている。

2. 分担研究

(1)「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

東京都および宮崎県内の8健診施設に加えて、沖縄県4健診施設(浦添総合病院健診センター、敬愛会ちばなクリニック、豊見城中央病院附属健康管理センター、沖縄県総合保健協会)、山形県の5健診施設(山形市医師会健診センター、やまがた健康推進機構山形検診センター、山形健康管理センター、高島町役場げんき館、

<結果報告書文面一覧>

A 本研究のスコアが低値の方			
	血清クレアチニン	尿蛋白	結果報告
A1	正常	-	現時点では、IgA腎症の可能性は低いと考えられます。尿潜血(血尿)は認められましたので、今後も定期的な健診の受診をお勧めします。
A2	正常 or 高値	+	現時点では、IgA腎症の可能性は低いと考えられます。しかし、尿蛋白が陽性ですので、なんらかの腎疾患の疑いがあります。腎臓内科専門外来への受診および精査をお勧めします。
A3	高値	+/- or -	現時点では、IgA腎症の可能性は低いと考えられます。しかし、血中クレアチニン値が高値ですので、なんらかの腎疾患の疑いがあります。腎臓内科専門外来への受診および精査をお勧めします。
B 本研究のスコアが高値の方			
	血清クレアチニン	尿蛋白	結果報告
B	正常 or 高値	+ or +/- or -	本研究結果よりIgA腎症の可能性が高いと考えられます。今後なるべく早期に腎臓内科専門外来への受診および精査をお勧めします。
C 本研究のスコアが中間値の方			
	血清クレアチニン	尿蛋白	結果報告
C1	正常	-	現時点では、IgA腎症の可能性は低いと考えられますが、健常者よりもやや高値を示しています。次年度の検診でも経過をみることをお勧めいたします。本用紙を持参していただき、昨年と同じ健診施設を受診してください。
C2	正常 or 高値	+	現時点では、IgA腎症の可能性は低いと考えられます。しかし、尿蛋白が陽性ですので、なんらかの腎疾患の疑いがあります。腎臓内科専門外来への受診および精査をお勧めします。
C3	高値	+/- or -	現時点では、IgA腎症の可能性は低いと考えられますが、健常者よりもやや高値を示しています。また、血中クレアチニン値が高値ですので、なんらかの腎疾患の疑いがあります。腎臓内科専門外来への受診および精査をお勧めします。

医療法人社団清永会矢吹病院)も参加し、尿潜血陽性者の登録を開始した。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、琉球大学附属病院、山形大学附属病院、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。対象者の検体は、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(sCr)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(1. IgA、

2. 糖鎖異常 IgA、3. IgA-IgG 免疫複合体、4. 糖鎖異常 IgA1 特異的 IgA)については、我々がすでに確立した ELISA 系を用いて測定する。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、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。

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を主成分分析と logistic model を用いて多変量解析し、スコア化した。我々の基礎研究にて立証されたスコアリングシステムを用いて感度・特異度より、IgA 腎症の疑いがどの程度強いかを評価した。当初のスコアリングシステムより血尿を除外し、本研究に適した logistic model を使用した。この血尿を除外したスコアリングシステム

ムを我々の基礎研究のコホートでも検証し、IgA 腎症患者と健常人のスコアにおける 95%信頼区間から、IgA 腎症の疑いが強い (B 判定)、IgA 腎症の可能性が低い (A 判定)、またその中間のスコア (C 判定) を算出した。

d. 結果報告と臨床転帰の追跡

上述したスコアリングシステムにより算出されたスコアを元にした判定 (A, B, C) に、サブグループとして、蛋白尿陰性かつ sCr 正常を 1 群、蛋白尿陽性を 2 群、蛋白尿陰性かつ sCr 上昇を 3 群とした (巻末資料 4 参照)。測定されたバイオマーカー、各施設からの臨床情報、スコアリングシステムによる結果判定を Microsoft Access を用いたデータベースに入力し、研究協力施設および研究対象者に結果を送付した。

結果報告に基づき、同意が得られた 2 次スクリーニング受診者には、2 次スクリーニング施設にて精密検査・腎生検を推奨し、臨床的転帰の追跡を開始した。

(2) 「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～宮崎県～」

a. 対象

本年度は、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、延岡市医師会病院の 4 施設) において、平成 24～25 年度の 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た方で、受診時年齢が 15～50 歳、重篤な疾患や腎臓疾患を有しない方を調査対象とした。

b. 方法

協力 3 施設においては、健診受診予定者に事前に本研究について書面にて周知し、尿潜血陽性者に再度研究説明を行った上で検体採取の同意を取得している。1 施設においては、事前の周知のみとなっている。調査全体のプロトコルの詳細については昨年度の報告書に記述されている。割合推定に必要な収集情報は、①健診受診 (検尿) 者数、②尿潜血陽性者数、③検体採取数、④潜在的な IgA 腎症判定数である。また、検体提供のあった参加者については生理中か否かを調べている。宮崎県内 4 施設において生理中の女性の把握の方法は 2 通りであった。3 施設 (以下、ABC 施設) ではデータ備考欄に記載され、1 施設 (D 施設) では生理中の女性は検尿を行わないので、対象とされなかった。

(3) 「血尿 2 次スクリーニング体制の汎用化および普及にむけた研究」

a. 血尿 2 次スクリーニング体制構築の実現可能性評価

京都大学における学生・職員定期健康診断を担当している京都大学健康科学センターの実態を調査し、将来的な血尿 2 次スクリーニング体制構築の可能性を検討した。

b. 過去における尿潜血陽性者の割合調査

京都大学健康科学センターの年報を調査し、各年度における尿潜血陽性者の割合を算出した。

c. 健康診断における尿検査の標準化

健診における尿検査のガイドラインを作成し標準化を行なった。

(4)「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」

a. 一次スクリーニング施設

昨年度に引き続き、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）の都内4施設にて一次スクリーニングをおこなった。

b. 患者リクルート、登録

昨年度に引き続き、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。但し、1年目リクルートを行った健保組合対象者は除外した。一部の施設においては効率的なリクルートと登録を行うために昨年度同様に専門外来を設置し、当研究班より人員の派遣を行った。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、患者登録を行えるように整備、継続した。

c. 検体回収

同意済患者血清は各施設で保存し、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。

d. 検体の管理について

送付された検体は順天堂大学腎臓内科の-80℃フリーザーに収納した。個人情報に配慮し、識別ID（アルファベット3文字

+検体番号）を用いた。

e. 患者データベースへのデータ蓄積・スコアリング

昨年度作成した患者データベースに対して、順次検体登録施設や日時などの基本データ・バイオマーカー測定データ・臨床所見などの入力を行った。また、データよりスコアを算出するスコアリングシステムを実装し、スコアの算出を行った。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。

f. 結果の返送

平成25年6月より、算出したスコアに基づいた判定結果を各施設に返送した。

g. 中間報告会の開催

平成25年7月4日に、第3回都内中間解析報告会議を行い、平成24年度の総括・登録状況、スコアリングの現状、リクルート率の確認、今後の研究計画などを報告した。また、各施設の運営上の問題点を共有し、改善策について検討した。

h. フォローアップ研究の開始

順天堂大学および慈恵医科大学外来を受診した結果返送者に対し、スコアの妥当性および転帰の確認を目的としたフォローアップ研究を開始した。

(5)「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—宮崎県での活動・進捗状況—」

昨年度同様、宮崎県の4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、健診者(～50歳)で2次検査を要する尿潜血陽性者を、1年間に限定し登録する。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・診療所で回収後匿名符号化し、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、フォローアップ研究としてデータ解析と各判定者の臨床転帰を追跡する。

(6)「山形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」

- a. 平成 25 年度は、山形県内の 5 健診施設(山形市医師会健診センター、やまがた健康推進機構山形健診センター、日本健康管理協会山形健康管理センター、高畠町役場げんき館、医療法人社団清永会矢吹病院)に本研究について説明し、協力同意を得る。
- b. 協力同意が得られた施設の健診者(～50歳)の尿潜血陽性者に対して本研究の説明を行い、文書にて研究参加の同意を得る。
- c. 山形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(健診での残血清を利用)および臨床情報を各病院・診療所で回収後匿名符号化し、順天堂大学に集約する。
- d. 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い判定する。

- e. 判定結果を受診者にフィードバックする。IgA 腎症の可能性が高い例では腎臓専門医を受診することを勧め、早期診断につなげる。

(7)「沖縄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」

沖縄県の4つの健診施設(浦添総合病院健診センター、敬愛会ちばなクリニック、豊見城中央病院附属健康管理センター、沖縄県総合健康保険協会)の協力を得て、健診者(～50歳)で2次検査を要する尿潜血陽性者を、開始から1年間に限定し登録した。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。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い判定する。判定結果を受診者にフィードバックする。IgA 腎症の可能性が高い例では、腎専門医を受診することを勧め、早期診断につなげる。

C. 研究結果

1. 研究全体

①研究体制と登録状況

初年度(平成24年度)にセンター施設である順天堂大学に事務局を立ち上げ、被験者情報・検体および測定データ情報を全てID化し、一元管理する本研究管理用データベースを構築し、本年度はフローマニュアルを作成するなどさらに効率化させた。昨年度から今年度にかけて測定委託会社とは安定かつ精度の高い糖鎖異常 IgA 測定系にむけたブラッシュアップを行いつつ、大量の検体測定と結果報告システムの整備も進めた。一方で、都内および宮崎県における8健診協力施設に対して運営体制の整備・強化をしながら、

新規契約健保組合や学校法人に対して研究参加同意も成立させ、すべての施設から尿潜血陽性者の登録を順調に継続した。尿潜血陽性者の外来窓口として順天堂大学病院内に「血尿外来」を今年度も順調に維持・稼働させた。都内（7月）および宮崎県（2月）に協力施設との第2回合同会議を開催し、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、中間解析結果の報告や、運営上の問題点や解決策などの情報を共有し、今後の研究計画に関する議論などを行った（資料6）。こういった研究体制のきめ細かい調整・整備により、登録開始から本年度にかけての1年間で都内・宮崎県の3万人以上の健診受診者から、1400例以上の血尿陽性者の登録が得られた（第1コホート）（資料8）。被験者情報は各施設で厳密に匿名化されたうえで、毎月順天堂大学において血清サンプルとともに送付され、順次測定およびデータ解析が進められた。平成26年1月までに1554例の判定が終了した。第1コホートに対しては順次判定結果が報告され、平成26年1月までに約1400名に結果の送付が完了している。

本年度から、スコアの妥当性および転帰の確認を目的としたフォローアップ研究も開始している。フォローアップ研究に関して、順天堂大学で承認を受けた研究計画書ならびに患者説明書や同意書（資料3）を第1コホート参加施設に送り承認を取得したうえで、結果報告書にフォローアップ研究の説明書および同意書も同封し参加者に周知した。平成26年1月までに都内51名、宮崎274名のフォローアップ研究の登録が進んでいる（資料9）。

昨年度の段階で、同意取得率70%以上の3施設から得られた結果を基にした中間解析では、血尿陽性者の割合は7.5%（95%CI;

7.1-8.0）、スコア法によるIgA腎症陽性者の割合は0.9%（95%CI: 0.7-1.0）と推定された。潜在的IgA腎症患者の規模が予想よりはるかに大きいことや、地域特異性などを除外するために、本年度はこの解析結果を異なる地域のコホートにて再検証することとした。誤差を0.15%と設定した場合に、母集団として健診・人間ドック受診者約1.5万人が必要と判断されたので、沖縄県（豊見城中央病院・ちばなクリニック・浦添総合病院・沖縄県総合保険協会）と山形県（山形市医師会健診センター、やまがた健康推進機構山形検診センター、日本健康協会山形健康管理センター、高島町役場げんき館、医療法人社団清永会矢吹病院）の新規9健診施設（第2コホート）において研究を開始した。第1コホート同様に順天堂大学で承認を受けた研究計画書ならびに患者説明書・同意書を送り、各施設での倫理申請にむけた準備をした。沖縄県（7月）、山形県（9月）の両県の協力健診施設を訪問し、キックオフミーティングも開催し（資料6）、研究背景の説明や運営方法の確認などを行った。このように沖縄、山形両県でも研究体制整備を進め、開始から約半年で550名以上の血尿陽性者の登録が完了した。

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7）。今年度は、沖縄県、山形県の施設をマスターデータに追加した。さらに、臨床情報依頼データ取り込みデータ機能を拡張し、フォローアップフォームとも連動させた。こういったデータ管理システムの改修・機能追加によって、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、順調に稼働させている。

③バイオマーカー測定系の整備

昨年度同様に、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 系により順次測定し、糖鎖異常 IgA1 の測定は、協和メデックスの「KM アッセイセンター」に外部委託した。検体受領ペースが一定化したことや、ELISA プレートと同時に洗浄できる 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）の導入など順天堂大学内部での作業過程が整備されたことなどから、昨年度後半より一層効率の良い大量の検体測定が維持された。

④平成 25 年度判定状況

平成 26 年 1 月末までに、約 1554 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行った。

本研究参加者のスコアを低値群（IgA 腎症の可能性が低い A 判定：41.7%）、高値群（IgA 腎症の可能性が高い B 判定：12.1%）、中間群（C 判定：46.2%）の 3 群に分けた。

地域別に解析すると、スコア高値群が、宮崎県で 10.7%、東京都 18.8%、沖縄県 16.7%、山形県で 7.3%と地域的なばらつきを認めた。また、対象者の血中糖鎖異常 IgA1 値を比較すると、宮崎県の対象者で平均 194.9U/mL であったのに対し、山形県の対象者では、平均 162.0U/mL と低値であった。

⑤来年度に向けて

昨年度の中間解析で、同意取得率 70%以上の 3 施設、7743 名から得られた結果を基にした中間解析では、スコア法による IgA 腎症陽性者の割合は 0.9%(95%CI: 0.7-1.0)と推定された。本年度は、宮崎県の 22,718 件

（血尿陽性者 1843 名）について解析したところ、血尿陽性者の割合は 7.3(95%CI: 7.0-7.6)で、潜在的な IgA 腎症と判定される者の割合は 0.8% (95%CI: 0.7%-0.9%) であり、昨年度の中間解析と類似した結果となった。したがって昨年同様に再検証に必要な母集団は、当初の予想の約 8000~1.5 万人程度と判断された。本年度新規参加した沖縄県と山形県の 9 健診施設（第 2 コホート）において本年度と同様のペースで登録が推移すれば、検証可能と考えられた。

2. 分担研究

(1) 「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 4 健診施設、宮崎県内 4 健診施設、沖縄県内 4 健診施設、山形県内 5 健診施設の計 17 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。平成 26 年 1 月末までに、約 1554 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行った。

本研究参加者のスコアを高値群（IgA 腎症の可能性が高い：12.1%）、低値群（IgA 腎症の可能性が低い：41.7%）、中間群（経過観察が必要とされる群：46.2%）の 3 群に分けた。地域別に解析すると、スコア高値群が、宮崎県で 10.7%、東京都 18.8%、沖縄県 16.7%、山形県で 7.3%とかなりばらつきがみられることがわかった。また、対象者の血中糖鎖異常 IgA1 値を比較すると、宮崎県の対象者で平均 194.9U/mL であったのに対し、山形県の対象者では、平均 162.0U/mL と低値であった。

(2)「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～宮崎県～」

a. 実施状況

宮崎県内 4 施設における対象者数は 22,718 名であった。各施設の実施状況を表 1 にまとめた。検体採取の同意率が、D 施設のみ非常に低かった(表 1)。

b. 割合の推定

表 1 から対象健診者集団における尿潜血陽性の割合と潜在的な IgA 腎症と判定される割合および 95%信頼区間を求めた(但し、生理中の女性は全員が尿潜血陽性者となること、また、参加者中の生理中女性の割合は尿潜血陽性者中の生理中女性の割合と等しいと仮定)(表 2)。対象健診者集団における尿潜血陽性者の

割合(「血尿陽性」)は、4 施設としては 7.3% (95%CI; 7.0%-7.6%)、3 施設としては 7.6% (95%CI; 7.2%-8.0%) と推定された。

同様に、潜在的な IgA 腎症と判定される者の割合(「判定割合」)は 4 施設としては 0.8% (95%CI; 0.7%-0.9%)、3 施設としても 0.8% (95%CI; 0.7%-0.9%) と推定された。

(3)「血尿 2 次スクリーニング体制の汎用化および普及にむけた研究」

京都大学健康科学センターは、年間で学生約 20,000 人、職員約 7,000 人の健康診断を行い、一部の異常者に対し 2 次スクリーニング検査が行われていた。平成 23 年度、24 年度における健診対象者、検尿所見数は下記の通りであった(表 3)。

表1 実施状況

施設名	対象健診者数	血尿数	検体数	検体数(生理)	判定数	判定数(生理)	同意率(%)
A	1328	188	167	15	20	4	88.8
B	2672	255	178	65	26	9	69.8
C	12600	983	770	66	74	6	78.3
D	6118	417	55	0	6	0	13.2
全体	22718	1843	1170	146	126	19	63.5
ABC合算	16600	1426	1115	146	120	19	78.2

表2 推定割合

施設名	血尿割合(%)	判定割合(%)	粗判定割合(%)
A	13.1	1.4	1.7
B	6.3	0.9	1.4
C	7.2	0.7	0.7
D	6.8	0.7	0.7
全体	7.3 (7.0-7.6)	0.8 (0.7-0.9)	-
ABC合算	7.6 (7.2-8.0)	0.8 (0.7-0.9)	0.9 (0.8-1.0)

表 3 : 各年度における尿潜血陽性者数 (%)

	±	1+	2+	3+以上	有所見者合計	受診者合計
H23 学生	163 (0.8)	123 (0.6)	78 (0.4)	123 (0.6)	487 (2.4)	20010
H23 職員	82 (1.3)	59 (0.9)	24 (0.4)	48 (0.8)	213 (3.4)	6283
H24 学生	209 (1.1)	120 (0.6)	66 (0.3)	169 (0.9)	564 (2.8)	19882
H24 職員	94 (1.5)	59 (0.9)	35 (0.5)	58 (0.9)	246 (3.9)	6384

(4)「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」

平成 25 年 12 月末日時点で、平成 25 年度分として合計 109 検体の収集を終え、結果返送割合は 80% (都内平均は 85.2%) を越え結果報告も順調に進んでいる。

(5)「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—宮崎県での活動・進捗状況—」

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。2013 年 9 月末で本研究は終了し、結果は下記表の通りである (表 4)。

(6)「山形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」

平成 25 年度は、山形県内の健診施設 5 施設 (山形市医師会健診センター、やまがた健康推進機構山形検診センター、日本健康協会山形健康管理センター、高島町役場げんき館、

医療法人社団清永会矢吹病院) から協力同意を得られ、尿潜血が陽性となった健診受診者に本研究の説明を行い、平成 25 年 12 月末の時点で計 56 例 (山形市医師会健診センター 5 例、やまがた健康推進機構山形検診センター 29 例、日本健康協会山形健康管理センター 8 例、医療法人社団清永会矢吹病院 14 例) から同意を得て、平成 26 年 1 月の段階で 41 例まで測定と判定が完了し、順次送付されている。

(7)「沖縄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」

平成 25 年 4 月 24 日に琉球大学での承認を得て、その後沖縄県内 4 施設 (豊見城中央病院・ちばなクリニック・浦添総合病院・沖縄県総合保険協会) で倫理委員会承認取得後、順次本研究を開始した。平成 26 年 1 月末現在で 497 名 (豊見城中央病院 129 名、ちばなクリニック 41 名、浦添総合病院 233 名、沖縄県総合保険協会 90 名) が登録された。また、平成 26 年 1 月末現在、検体送付開始順に、浦添総合病院 82 名、豊見城中央病院 26 名の測定、判定が完了し、順次結果を報告している。

表 4 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)	5916	450	4616	337
延岡医師会病院 (5～12 月)	1855	191	898	145
平和台病院 (5～12 月)	1144	157	979	140
江南病院 (10～12 月)	1938	133	238	20
計	10853	931(8.6%)	6731	642(9.5%)

D. 考察

1. 研究全体

都内および宮崎県の8健診施設から、昨年度から本年度にかけての1年間の登録期間に1400例以上の登録が得られた。これは、適正な研究登録体制が確立された結果と考えられた。事実、本年度から参加した沖縄県、山形県の新規施設に対しても同様な登録ノウハウを適応し、開始約半年間で550名を超える登録が効率よく順調に進んだ。本年度初めには大量検体の測定、スコアリング・判定、結果送付に時間を要したものの、夏以降には非常に順調に進み、平成26年度1月までに1500以上の結果報告を完了させた。本年度のこういった作業の迅速化は、検体受領→測定・データ入力→判定→結果報告までの役割分担の明確化、フローマニュアルの作成、さらに外部委託会社(KMメデックス)との測定系のブラッシュアップ、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)の導入による順天堂大学内部での作業過程の効率化、Accessによるデータ管理システムの改修・機能追加による判定・結果送付の簡便化などによると考えられた。

しかし、本年度も登録数およびリクルート率・同意率の地域差を認めた。昨年度の報告と同様で、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、1年間の登録数は都内(259)：宮崎(1177)=1：4.5と、都内施設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・同意が非常に難しい点が、要因の一つとしてあげられる。都内での参加同意率が宮崎に比べて非常に低いことも、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。本年度同時期

より参加した山形県、沖縄県の協力施設でも、山形(56)：沖縄(497)=1：9と登録数に大きな差が生じた。これは、参加施設の過去の疫学研究への協力に関する経験量の違いや、県民性などを反映した可能性があり、問題点を整理し、来年度にむけて改善していきたい。

昨年度の報告にも触れたように、本研究では再現性が確認されていない血尿を有する健診者を対象とするため、当初のスコアリングシステムより血尿を除外したスコアリングシステムを適用することを決め判定している。元のスコアリングシステムを確立した際のコホートでも検証し、IgA腎症患者と健康人のスコアにおける95%信頼区間から、IgA腎症の疑いが強い(B判定)、IgA腎症の可能性が低い(A判定)、またその中間のスコア(C判定)を算出した。この基本3判定(A,B,C)に、サブグループとして、蛋白尿陰性かつsCr正常を1群、蛋白尿陽性を2群、蛋白尿陰性かつsCr上昇を3群とし、A1~3, B, C1~3の7パターンの報告書を作成し、研究協力施設および研究対象者に結果報告した。当初協力施設や参加者から「パターンが複雑すぎる」、「A(やC)判定には報告文章はいらぬのではないか」、あるいは「(A判定の人が読むと委縮してしまうので)もう少し表現を柔らかくするか、病気ではないように強調してほしい」、「都内の参加者は驚かないかもしれないが、宮崎県の参加者は驚く人が多い」などの意見が寄せられた。しかし、少なくとも本研究参加者は、尿潜血陽性を指摘された集団であり、たとえIgA腎症のスコアが低くとも、泌尿器系悪性腫瘍など他疾患が隠れている可能性があること、あるいはIgA腎症の可能性が低くとも尿蛋白が陽性だったり、Crが高値であるなど他の基礎疾患を有する慢性腎臓病の可能性が否