

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者で、受診時年齢が15~50歳、重篤な疾患や腎臓疾患を有しない者を調査対象とする。

b. 方法

本調査の骨子は、健康診断受診者を母集団とし、そのうち暫定スコア法によって潜在的なIgA腎症と判定される者の割合を得ることである。協力いただいた4施設のうち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た。1施設においては、事前の周知のみで同意を取得した。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。この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。

本稿は報告書であるため全4施設の参加者を合算したものと、同意率が約7割以上であるABC施設の参加者を合算したものの両方を記載した。4施設の合算のためには、D施設に揃えるため、ABC施設について生理中の女性を含まない人数を推定し、用いた。

C. 研究結果

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 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

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(表2)。ただし、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している。

対象健診者集団における尿潜血陽性者の割合(表中は「血尿陽性」)は、生理中の女性を除いた上での割合を推定している。括弧内に95%信頼区間を示す。4施設としては7.3%(95%CI; 7.0%-7.6%)、ABC3施設としては7.6%(95%CI; 7.2%-8.0%)と推定された。

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)

同様に、潜在的なIgA腎症と判定される者の割合(表中は「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。

最後に、生理中の女性を含んだ判定割合を「粗判定割合」として示す。D施設については、生理中の女性は対象に含まれないため、前述の判定割合と同数となる。ABC 3施設の参加者を合算した割合は、0.9% (95%CI; 0.8%-1.0%) であった。

D. 考察

検体採取の同意率は、A施設では非常に高く、BC施設でも7割、8割であり、解析に耐えうるものと考えられた。このABC施設では、尿潜血陽性者に再度研究説明を行っていた。一方、同意率の低かったD施設では説明は文書の送付のみとなっており、今回の調査から同意取得に関しては2度の説明が重要であることが示唆された。

対象健診者集団における尿潜血陽性者の割合は、同意率がおおよそ7割を超えていた3施設の結果から、7.6% (95%CI; 7.2%-8.0%) と推定された。それに関して、対象者に生理中の女性を含まないD施設のデータを用いると6.8% (95%CI; 6.2%-7.4%) と推定される。

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。

潜在的なIgA腎症と判定される者の割合は暫定的ではあるが、3施設のデータから0.8% (95%CI; 0.7%-0.9%) と推定された。これは、4施設によるものと同じ結果であった。今回用いた暫定スコア法では、性差や生理の影響が未検証なため、推定においても性別の検討や、厳密に生理中であるか否かの確認を行わなかった。今後、これらの検討を踏まえた上で、対象集団、あるいは、目的を明確にした上でのスコア法を確定し、検証することが必要である。

E. 結論

今回、潜在的なIgA腎症と判定される者の割合は、3施設のデータから0.8% (95%CI; 0.7%-0.9%) と推定された。用いたスコア法は暫定的なものであり、今後、対象集団、あるいは、目的を明確にした上でのスコア法の確立と、検証研究が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Sakamoto N, Joh K, Kawamura T, Tomino Y, Matsuo S. Proposal of remission criteria for IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol 2013; Aug 4 (in press)

2. 学会発表

なし

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

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））
分担研究報告書

「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」

研究分担者

松崎 慶一 京都大学 環境安全保健機構 健康科学センター

研究協力者

川村 孝 京都大学 環境安全保健機構 健康科学センター

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、血尿陽性患者の血清から糖鎖異常 IgA および関連バイオマーカーから作成したスコアを用いた血尿の 2 次スクリーニングシステムを開発し有用性を検証している。本研究は本システムの汎用化・普及のため、新規施設における対象者数など基礎データを収集し血尿 2 次スクリーニングの施行可能性を検討した。

我々は新規の血尿 2 次スクリーニング施設の候補として京都大学健康科学センターを選定し調査を行った。京都大学健康科学センターは年間で学生（学部生、大学院生含む）約 20,000 人、職員約 7,000 人の健康診断を行っているが、人的リソースおよび設備は不足している部分があり、研究施行に際してはこれらの部分を補充する必要があると考えられた。血尿の有見者数は H23 年度：700 名、H24 年度：810 名であり、悉皆的なリクルートは困難であるがランダムサンプリングなどで代表性を担保した上でのリクルートは可能であると考えられた。対象集団の尿潜血陽性者割合は既報と大きな違いは無く、外的妥当性は担保されていると考えられた。

以上から、京都大学健康科学センターにおいては人的リソースなどの供給によって血尿 2 次スクリーニング調査の施行は十分可能と考えられた。次年度以降、健康科学センターとの調整・倫理委員会の承認などを行い、血尿 2 次スクリーニング調査の実現を目指していく。

A. 研究目的

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、血尿陽性患者の血清から糖鎖異常 IgA とその糖鎖異常部位を認識する自己抗体との免疫複合体および関連バイオマーカーを測定しスコアリングを行う事で、血尿陽性者から未診断の IgA 腎症を発見する血尿の 2 次スクリーニングシステムを開発し有用性を検証している。本研究は、本システムの更なる汎用化・普及のため、新規施設における対象者数など基礎データを収集し血尿 2 次スクリーニングの施行可能性について検討する事を目的とする。

B. 研究方法

本年度は、上記目的の達成のため下記の項目を行った。

1). 血尿 2 次スクリーニング体制構築の実現可能性評価

京都大学において学生・職員の健康診断を実施している京都大学健康科学センターの

実態を調査し、京都大学における血尿 2 次スクリーニング体制構築の可能性を検討した。

2). 過去における尿潜血陽性者の割合の調査

研究分担者・協力者が所属し実務を担当する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。

3). 健康診断における尿検査の標準化

測定条件による検尿検査の偽陽性を極力減らすことを念頭におき、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った。

(倫理面への配慮)

1. 本研究はヒトを対象とする医学研究であるが、「疫学研究に関する倫理指針」で謂うところの「資料として既に連結不可能匿名化されている情報のみを用いる研究」のため、個別にインフォームドコンセントの取得などは行なっていない。

C. 研究結果

京都大学健康科学センターは、年間で学生（学部生、大学院生含む）約 20,000 人、職員約 7,000 人の健康診断を行っていた。検尿所見の異常者に対して、通常の啓発活動（ポスターなど）に加え、一部の異常者は診療所に呼び出し、2 次スクリーニング検査が行われていた。表に平成 23 年度、24 年度における健診対象者、検尿所見の数を示す。

表：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

D. 考察

1. 施設規模・対象者について

京都大学健康科学センターは、京都大学の学生・職員を対象に定期健康診断を行っており、年間で学生約 20,000 人、職員約 6000 人余の健康診断を単施設で行っていた。健康診断の対象者数に比してスタッフは充足しているとは言えず、健康診断における血尿に対して 2 次スクリーニング研究を行う場合、何らかの形で人的リソースを供給する必要があると考えられた。また、血尿 2 次スクリーニングに必要な機器の老朽化や消耗品の欠品がみられており、今後整備が必要であると考えられた。

対象者については、学生健康診断は主に学部生 (18 歳～22 歳が中心) が対象となっており、IgA 腎症の好発年齢とされる年齢をターゲットにすることが可能であると考えられた。

2. リクルートについて

健康診断における結果は適切なタイミングで対象者にフィードバックが為されており、陽性者の一部については診療所に呼び出し、再検査を行っていた。血尿の有所見者数は H23 年度：700 名 (学生 487 名・職員 213 名)、H24 年度：810 名 (学生 564 名・職員 246 名) であり、全ての対象者について呼び出しをすることは診療所の規模・人的リソースの観点から困難であるが、ランダムサンプリングなどで代表性を担保しリクルートを行う環境構築は十分可能と考えられた。

3. 対象者の外的妥当性について

調査した年報における尿潜血陽性者 (±以上) の割合は 2.4～3.9%であった。健康診断における血尿陽性者の割合は調査によって様々であることが知られているが、平成

21 年度に東京都予防医学協会が行った大学生の尿潜血陽性者の割合 (3.73%)¹⁾ とほぼ一致しており、本研究における対象患者の外的妥当性は担保されていると考えられた。

¹⁾ 東京都予防医学協会年報 2011 年度版 P18～25

E. 結論

京都大学健康科学センターは、人的リソースなど一部に不足はあるものの、対象者数および外的妥当性は担保されており、血尿 2 次スクリーニング調査の施行は十分可能と考えられた。次年度以降、健康科学センターとの調整・倫理委員会の承認などを行い、血尿 2 次スクリーニング調査の実現を目指していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) **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. 2013, Epub ahead of print. [Cited 22 Mar 2013.]
- (2) Suzuki Y, **Matsuzaki K**, Suzuki H, Sakamoto N, Joh K, Kawamura T, Tomino Y, Matsuo S. Proposal of remission criteria for IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2013, Epub ahead of print [Cited 4 Aug 2013]
- (3) Suzuki Y, **Matsuzaki K**, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Ieiri N,

Sato M, Sato T, Taguma Y, Matsuoka J, Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y. Serum levels of galactose-deficient immunoglobulin (Ig) A1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2014, Epub ahead of print [Cited 30 Jun 2014]

2. 学会発表

- (1) **Matsuzaki K**, Suzuki Y, Sakamoto N, Suzuki H, Yanagawa H, Horikoshi S, Matsuo S, Kawamura T, Tomino Y. Proposal of clinical remission criteria for IgA nephropathy patients. World Congress of Nephrology 2013, Hong Kong.
- (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, 富野 康日己. IgA 腎症の寛解基準と腎予後の関係についての検討 第 56 回日本腎臓学会総会.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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））
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 臨床研修センター 腎臓・高血圧内科

研究協力者

松崎 慶一 京都大学 環境安全保健機構 健康科学センター

研究要旨

本邦では年間 5000 万人以上が健診を受け、その多くに検尿が施行される。IgA 腎症の主な発見の契機として健康診断における血尿が挙げられるが、腎生検を行わずに IgA 腎症の診断を行うことが出来ないため、未診断のまま経過が観察されている IgA 腎症患者も多いと考えられている。

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・早期治療への橋渡しを行うことは患者予後の改善において有用である。我々は糖鎖異常 IgA およびその関連バイオマーカーを用いて、潜在的な IgA 腎症患者を抽出する scoring system を開発し、健診の現場における有用性の検討を行っている。

我々は前年度に引き続き、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、研究登録体制の整備・検体管理・潜在的 IgA 腎症スコアの返送を行った。2013 年 12 月末現在、東京都内の 5 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 7 施設において計 296 名（平成 25 年度：107 名）の検体を収集し、85.2%の登録者に対して結果を返送した。患者登録数は前年度から減少が見込まれるものの、高い割合で対象者への結果返送を為しえていることが判明した。

研究最終年度においては本年度までの結果を踏まえ、登録施設の絞り込み・同意率の向上などによって登録数増加に対する取り組みを行う予定である。

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、結果返送フローの確立を行う。

B. 研究方法

1. 一次スクリーニング施設の選定

昨年度に引き続き、東京都内の健診施設のうち、規模・地理条件を加味し、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。

2. 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。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℃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・バイオマーカーなどの測定データ・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、登録患者に対してスコアの算出を行った。

6. 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結果を各施設に返送した。平成26年1月10日時点で271名に対して返送を行った。

7. 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を行った。

8. フォローアップ研究の開始

スコア返送者に対して、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順天堂大学および慈恵医科大学で開始した。

(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

1. 図1に登録数の経時的変化を施設毎に示す。平成25年12月末日時点で、合計109検体の収集を終えている。
2. 図2に施設ごとのスコアリング済み登録者の割合（スコアリング済み者/登録者）を示す。全施設において結果返送割合は80%を越え、平均は85.2%であった。

図1 平成25年度 都内施設における登録者数の推移

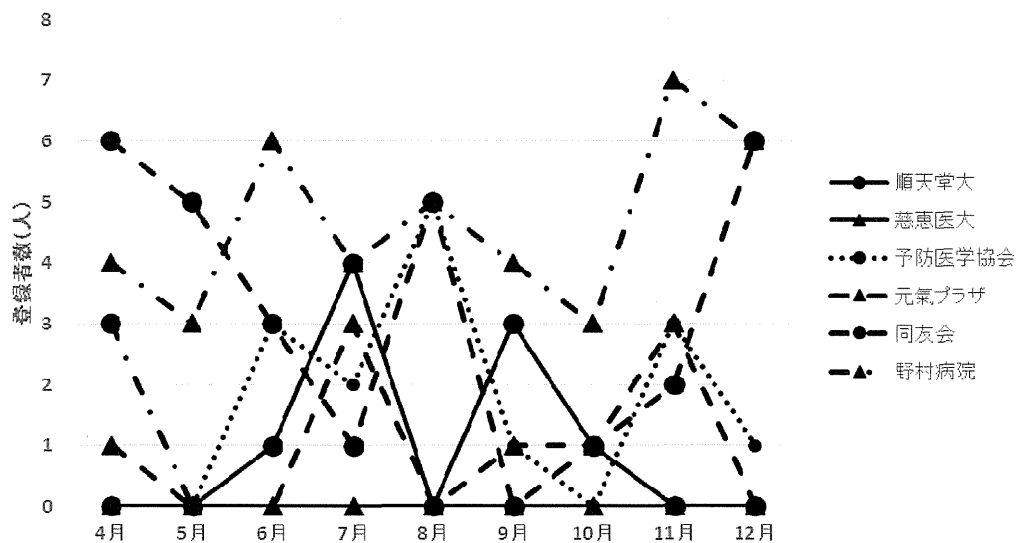
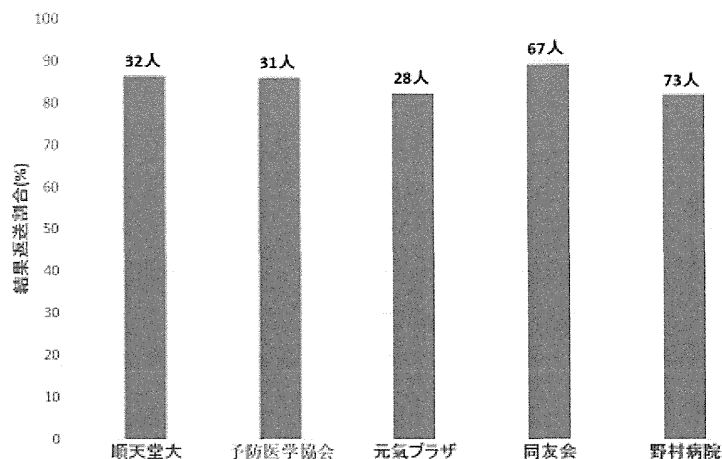


図2 スコア結果返送割合



D. 考察

1. 患者登録数について

平成 25 年 4 月～12 月の総登録者数は 107 名であり、年度末の予測値は 143 名となった。この値は平成 24 年度の 189 名と比較すると約 24%の減少となっており、都内施設においてはやや登録者数がやや減少していた。登録者数の減少の原因として、リクルート対象者(平成 24 年度にリクルート対象とした集団を除外し、平成 25 年度に新規リクルートを行った人数)数の減少が遠因として考えられた。また、患者同意率は前年と同程度であり、昨年引き続き他県施設と比べて低い値に留まった。これは、都市部における権利意識の高さなどにも起因していると考えられた。研究最終年度に向け、新規対象者の更なる拡大および同意取得率の上昇を働きかけていく予定である。

2. 患者登録数の経時的変化

毎月の患者登録数推移を図 1 に示す。施設ごとにパターンは異なるが、野村病院を除く施設月ごとの登録人数にばらつきが生じていた。これは、各施設において対象者が含まれる健診の時期が異なることに拠るものと考えられる。一方、野村病院は年間を通じてコンスタントな患者登録が行われていた。施設ごとに対象者が含まれる健診時期が異なることはやむを得ない面もあるが、年間を通じてコンスタントな登録者数を得るために、ノウハウの共有などを行う予定である。

3. スコア返送フローの確立

図 2 に平成 26 年 1 月 10 日現在の、スコア返送割合を示す。当事務局では、登録者の検体到着後の測定・スコアリング・結果返送を滞りなく進めるため、①ローテーション制による検体のハンドリング・測定 ②

Microsoft Access のレポート機能を用いた結果作成を行っている。スコア結果の返送は平成 25 年 6 月より開始し、返送割合は全施設において 80%を越えている(平均 85.2%)。結果の迅速な返送は本研究にとって最も重要といえる事項であり、今後も本フローを用いた測定およびフローの改良に努めていく。

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・測定・結果の返送を行った。患者登録数はやや伸び悩んだが、結果の返送割合は平均 85.2%と高い水準を達成しており、患者登録から結果返送までのフローは確立したと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Miyazaki Y, **Kawamura T**, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuti R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y. Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2013 (in press)
- (2) Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Sakamoto N, Joh K, **Kawamura T**, Tomino Y, Matsuo S. Proposal of

- remission criteria for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2013, Epub ahead of print [Cited 4 Aug 2013]
- (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.* 2013 Aug;17(4):555-62.
- (4) Tsuboi N, Koike K, Hirano K, Utsunomiya Y, **Kawamura T**, Hosoya T. Clinical features and long-term renal outcomes of Japanese patients with obesity-related glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Jun;17(3):379-85.
- (5) Tsuboi N, Utsunomiya Y, Koike K, Kanzaki G, Hirano K, Okonogi H, Miyazaki Y, Ogura M, Joh K, **Kawamura T**, Hosoya T. Factors related to the glomerular size in renal biopsies of chronic kidney disease patients. *Clin Nephrol.* 2013 Apr;79(4):277-84.
- (6) Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, **Tsuruya K**, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Kawamura T, Takeda T, Hataya H, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M, Taguchi T, Makino H; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis; Committee for Kidney Disease Registry; Japanese Society of Nephrology. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Apr;17(2):155-73.
- (7) **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, Akioka Y, Katafuchi R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y, Study Group SI. A histological classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease. *J Nephrol* 2013. Mar-Apr;26(2):350-7.
- (8) 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.* 2013, Epub ahead of print. [Cited 22 Mar 2013.]
- (9) Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Ieiri N, Sato M, Sato T, Taguma Y, Matsuoka J, Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y. Serum levels of galactose-deficient immunoglobulin (Ig) A1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2014, Epub ahead of print [Cited 30 Jun 2014]

2. 学会発表

- (1) Matsuzaki K, Suzuki Y, Sakamoto N, Suzuki H, Yanagawa H, Horikoshi S, Matsuo S, **Kawamura T**, Tomino Y.
Proposal of clinical remission criteria for IgA nephropathy patients.
World Congress of Nephrology 2013, Hong Kong.
- (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, 富野 康日己. IgA 腎症の寛解基準と腎予後の関係についての検討 第 56 回日本腎臓学会総会.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）
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」
宮崎県での活動・進捗状況

研究分担者

宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座 教授 藤元昭一

研究協力者

宮崎大学附属病院 血液浄化療法部 准教授 佐藤祐二

宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野 助教 菊池正雄

宮崎大学医学教育改革推進センター 准教授 小松弘幸

宮崎大学附属病院卒後臨床研修センター 助教 福田顕弘

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。

本研究は2013年9月に終了し、宮崎県4施設で計13127例より同意書を取得し、771例の血尿患者の検体を収集できた。

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。

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 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。

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。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。対象者における血尿の割合に比較して、同意書取得者における血尿の割合が多かった。（生理中の対象者も含む）。

今後は、データ解析と陽性者の臨床転帰を追跡する。

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。

健康危険情報

なし

本研究における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	16601	984	10056	771
延岡医師会病院	2672	255	1034	178
平和台病院	1328	188	1136	167
江南病院	6147	426	901	55
計	26748	1853 (6.9%)	13127	1171 (8.9%)

研究発表

・論文発表

1. Komatsu H, Kikuchi M, Nakagawa H, Fukuda A, Iwakiri T, Toida T, Sato Y, Kitamura K, **Fujimoto S**. Long-term survival of patients with IgA nephropathy after dialysis therapy. *Kidney Blood Press Res* 37(6):649-56, 2013.

・学会発表

1. 小松弘幸、岩切太幹志、戸井田達典、酒井理歌、菊池正雄、辰元真理子、福留理恵、福田顕弘、中川秀人、佐藤祐二、**藤元昭一**. IgA腎症による維持透析患者の特徴. 第58回日本透析学会総会(福岡)
2. 小松弘幸、岩切太幹志、戸井田達典、酒井理歌、菊池正雄、北村和雄、福田顕弘、中川秀人、佐藤祐二、**藤元昭一**. 透析導入となったIgA腎症患者の心血管イベント発生と生命予後の検討. 第56回日本腎臓学会総会(東京)
3. 福田顕弘、岩切太幹志、小松弘幸、酒井理歌、戸井田達典、辰元真理子、中川秀人、菊池正雄、佐藤祐二、北村和雄、**藤**

元昭一. 尿中ポドサイト mRNA は IgA 腎症の病勢及び活動性の評価に有用である. 第56回日本腎臓学会総会(東京)

4. 福田顕弘、岩切太幹志、小松弘幸、菊池正雄、佐藤祐二、**藤元昭一**. IgA腎症における尿中ポドサイト mRNA の有用性の検討. 第36回IgA腎症研究会(東京)
5. Komatsu H, Sato Y, Miyamoto T, Nakata T, Nishino T, Tamura M, Tomo T, Miyazaki M, **Fujimoto S**. Effect Of tonsillectomy Plus steroid Pulse therapy on Clinical remission of IgA Nephropathy with Mild Proteinuria: A Multicenter study. *ASN Kidney Week, Atlanta, USA.*, Nov. 2013

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

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））
分担研究報告書

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

研究分担者

今田 恒夫 山形大学医学部・内科学第一（循環・呼吸・腎臓内科学）講座・准教授

研究要旨

潜在的 IgA 腎症のバイオマーカーとして、血中糖鎖異常 IgA が報告されている。本研究では、山形県内の健診施設を受診した尿潜血陽性者における血中糖鎖異常 IgA を測定し、背景の異なる他集団との比較を行うことで、本バイオマーカーの IgA 腎症の早期発見における有用性を検討することを目的とする。平成 25 年度は、山形県内の健診施設 5 施設から協力同意を得て、18～50 歳の尿潜血陽性者 56 例から血清検体と臨床情報を収集した。現在、情報のスコア化により各例の IgA 腎症の可能性を評価中である。本手法により、山形県の尿潜血陽性健診受診者の血液検体と臨床情報を収集することが可能であった。今後、さらに検体の収集と解析が進めば、潜在的 IgA 腎症を早期に診断するための本バイオマーカーの有用性が明らかになると思われる。

A. 研究目的.

IgA 腎症は、本邦で最も頻度が高い慢性糸球体腎炎で、早期に発見し適切な治療がなされなければ末期腎不全に至る可能性が高い疾患である。その早期症状として健診での血尿が重要であるが、本疾患以外でも血尿が陽性になることもある。よって、より信頼性の高い判定法が求められており、近年、本疾患のバイオマーカーとして血中糖鎖異常 IgA が報告されている。

本研究では、山形県内の健診施設を受診した尿潜血陽性者において、血中糖鎖異常 IgA を測定し、背景の異なる他集団との比較を行うことで、本バイオマーカーの IgA 腎症の早期発見における有用性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

- ①平成 25 年度は、山形県内の健診施設に本研究について説明し、協力同意を得る。
- ②協力同意が得られた施設で健診を受けたものの中で 18～50 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。
- ③同意が得られた尿潜血陽性者の血清を採取し（健診での残血清を利用）、血中糖鎖異常 IgA 等を測定する。血中糖鎖異常 IgA 値と他の臨床情報をスコア化し総合的に IgA 腎症の可能性を判定する。
- ④判定結果を受診者にフィードバックし、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。

(倫理面への配慮)

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。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。

C. 研究結果

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）から協力同意を得た。

上記 5 施設での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、血中糖鎖異常 IgA 値を測定中である。

D. 考察

平成 25 年度は山形県の健診施設 5 施設の協力が得られ、特に大きな問題もなく、計 56 例の尿潜血陽性者の検体収集が可能であった。本方法により、今後も研究参加者を得ることは可能と思われる。

現在、検査指標のスコア化が進んでおり、その結果により、山形県の健診受診者の IgA 腎症の可能性が高い集団の頻度、背景因子が明らかになると思われる。

E. 結論

本研究により、山形県の尿潜血陽性健診受診者の血液検体と臨床情報を収集することが可能であった。今後、検体収集と解析が進めば、IgA 腎症の可能性評価における本バイオマーカーの有用性が明らかになる

と思われる。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せず、総括研究報告書にまとめて記入）なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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））
分担研究報告書

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

研究分担者

井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院・血液浄化療法部・部長

研究協力者

久田友一郎 仁愛会 浦添総合病院健診センター・センター長

金城 幸善 沖縄県総合保健協会・理事長

潮平 芳樹 友愛会 豊見城中央病院附属健康管理センター・院長

仲田 清剛 敬愛会 ちばなクリニック・院長

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

健診・人間ドック受診者を対象に、診断可能なスコアリングシステムを開発した方法を用いて 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ている。沖縄においては、昨年より 4 施設（仁愛会・浦添総合病院健診センター、沖縄県総合保健協会、友愛会・豊見城中央病院附属健康管理センター、敬愛会・ちばなクリニック）の協力を得て、健診受診者を対象としてデータ収集に努めている。血尿を伴う健診受診者における IgA 腎症の頻度は明らかにされるものと期待される。

A. 研究目的

健診での尿潜血陽性者中における診断スコア法による IgA 腎症疑い患者の割合を明らかにする。

B. 研究方法

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。

(倫理面への配慮)

本研究において、ヘルシンキ宣言および「疫学研究に関する倫理指針（平成 20 年 改正）」を遵守し、研究対象者の個人情報保護に努め、科学的かつ倫理的な研究を遂行する。

C. 研究結果

平成 25 年 4 月 24 日に琉球大学での承認後、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）での倫理委員会承認を得て、順次本研究を開始した。平成 26 年 1 月末現在で、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 名の登録が完了している。

また、1 月末までに、検体登録順に、浦添総合病院 82 名、豊見城中央病院 26 名への結果送付が完了した。今後は、登録を継続しつつ、データ解析を進めていく。

D. 考察

平成年度の検体開始は 7 月からであるため、検体も検査結果もまだ少ない。今後は、研究参加者の増加を期待しながら、検体の検査結果を待つ。

それにより、血尿に関する標準化が図られれば、沖縄県での IgA 腎症の早期発見につながるのではないかと思われる。

E. 結論

なし

F 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せず、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

発表誌名巻号・頁・発行年なども記入

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等記入)

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表