

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
鈴木 仁	「蛋白尿を抑える降圧薬」「CHDFの適応」	富野康日己	CKDの診療連携evidence&tips	中外医学社	東京	2013
木原 正夫	運動後に血尿がでる疾患にはどのようなものがありますか？	富野康日己	CKDの診療連携evidence&tips	中外医学社	東京	2013
木原 正夫	cDNAクローニング	富野康日己	分子腎臓学実験操作法	中外医学社	東京	2013
鈴木 祐介	脂質異常症（高脂血症）が腎臓病・血圧に悪い理由は何ですか？	富野康日己	腎臓病・高血圧と薬剤 実践Q&A	中外医学社	東京	2013
鈴木 祐介	高尿酸血症は、どうして腎臓に悪いのですか？腎臓が悪いから高尿酸血症になるのですか？	富野康日己	腎臓病・高血圧と薬剤 実践Q&A	中外医学社	東京	2013
鈴木 祐介	低尿酸血症は、どうして腎臓に悪いのですか？	富野康日己	腎臓病・高血圧と薬剤 実践Q&A	中外医学社	東京	2013
鈴木 祐介、増田稔	有病者の栄養管理 慢性腎臓病（CKD）ネフローゼ症候群	富野康日己	スマート栄養管理術100-栄養管理が重要であるこれだけの理由	医歯薬出版	東京	2013
鈴木 仁	siRNAとshRNA	富野康日己	分子腎臓学実験操作法	中外医学社	東京	2013
鈴木 仁	「蛋白尿を抑える降圧薬」「CHDFの適応」	富野康日己	CKDの診療連携evidence&tips.	中外医学社	東京	2013

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
鈴木祐介、富野康日己	IgA腎症における責任細胞の臓器選択的移動	Annual Review2014 腎臓		60-66	2014
鈴木祐介、鈴木仁、柳川宏之、松崎慶一、牧田郁子、高畑暁子、富野康日己	IgA腎症の新しいバイオマーカー	腎と透析	76	31-35	2014
鈴木祐介、富野康日己	特集 腎臓学この一年の進歩 2013：腎炎・ネフローゼ症候群	日本腎臓学会誌	56	14-21	2014
鈴木祐介、富野康日己	IgA腎症とステロイド療法	臨床と研究	90 (7)		2013
鈴木祐介、富野康日己	IgA腎症のステロイド療法のUp to date	カレントセラピー	31 (6)		2013
鈴木祐介	学会レポート 第58回日本透析医学会学術集会・総会	腎・高血圧の最新治療			2013
鈴木祐介、富野康日己	「IgA腎症の病態における扁桃B細胞の役割」「今明らかにされた扁桃とIgA腎症を結びつけるエビデンス：腎臓内科学、病理学、耳鼻咽喉科学のアプローチから」	口腔・咽頭科			2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
鈴木仁、鈴木祐介、 富野康日己	IgA腎症患者扁桃とTLR	Annual Review2013 腎臓		47-56	2013

論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	[in press]		2014
Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Tomino Y, Gharavi AG, Novak J.	Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes.	J Biol Chem.	[in press]		2014
Nakata J, Suzuki Y, Suzuki H, Sato D, Kano T, Kanoh T, Yanagawa H, Matsuzaki K, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y.	Changes in nephritogenic serum galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy following tonsillectomy and steroid therapy.	PLoS One.	[in press]		2014
Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K, Hirano K, Matsushima M, Utsunomiya Y, Ogura M, Yokoo T, Okonogi H, Ishii T, Hamaguchi A, Ueda H, Furusu A, Horikoshi S, Suzuki Y, Shibata T, Yasuda T, Shirai S, Imasawa T, Kanozawa K, Wada A, Yamaji I, Miura N, Imai H, Kasai K, Soma J, Fujimoto S, Matsuo S, Tomino Y	The Special IgA Nephropathy Study Group. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with IgA nephropathy.	Nephrol Dial Transplant	[in press]		2014
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 IgA1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy.	Clin Exp Nephrol.	[in press]		2014
Maiguma M, Suzuki Y, Suzuki H, Okazaki K, Aizawa M, Muto M, and Tomino Y.	Dietary zinc is a key environmental modifier in the progression of IgA nephropathy.	PLoS One.	[in press]		2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mugitani N, Shimizu Y, Satake K, Suzuki Y, Horikoshi S, Tomino Y.	Acceleration of crescent formation by L1 retrotransposon in mouse BSA-induced nephritis.	J Nephrol.	26	375-384.	2013
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 histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease.	J Nephrol.	26	350-357.	2013
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.	28	320-326	2013
Suzuki H, Ohsawa I, Kodama F, Nakayama K, Ohtani A, Onda K, Nagamachi S, Kurusu A, Suzuki Y, Ohi H, Horikoshi S, Tomino Y.	Fluctuation of serum C3 levels reflects disease activity and metabolic background in patients with IgA nephropathy.	J Nephrol.	26	708-715	2013
Horikoshi S, Okuda M, Nishimura E, Ohsawa I, Suzuki Y, Shimizu Y, Hamada C, Tomino Y.	Usefulness of HPLC assay for early detection of microalbuminuria in chronic kidney disease.	J Clin Lab Anal.	27	333-338	2013
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.	[in press]		2013
Osaki K, Suzuki Y, Sugaya T, Tanifuji C, Nishiyama A, Horikoshi S, Tomino Y.	Amelioration of angiotensin II-induced salt-sensitive hypertension by liver-type fatty acid-binding protein in proximal tubules.	Hypertension.	62	712-718	2013
Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, Suzuki Y, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y et al.	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.	[in press]		2013
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.	[in press]		2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki H, Ohsawa I, Kodama F, Nakayama K, Ohtani A, Onda K, Nagamachi S, Kurusu A, Suzuki Y, Ohi H, Horikoshi S, Tomino Y.	Fluctuation of serum C3 levels reflects disease activity and metabolic background in patients with IgA nephropathy.	J Nephrol.	26	708-715	2013
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.	17	827-833	2013
Hastings MC, Moldoveanu Z, Suzuki H, Berthoux F, Julian BA, Sanders JT, Renfrow MB, Novak J, Wyatt RJ	Biomarkers in IgA Nephropathy: Relationship to Pathogenetic Hits.	Expert Opin Med Diagn	7	615-627	2013
Osaki K, Suzuki Y, Sugaya T, Tanifuji C, Nishiyama A, Horikoshi S, Tomino Y.	Amelioration of Angiotensin II-Induced Salt-Sensitive Hypertension by Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein in Proximal Tubules.	Hypertension.	62	712-718	2013
松尾清一、川村哲也、鈴木祐介ら 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業	進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA腎症分科会：IgA腎症の寛解基準の提唱	日本腎臓学会誌	55	1249-1254	2013

資 料

1. 研究申請および平成 25 年度活動状況
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
3. 平成 25 年度倫理委員会申請書類
4. 結果報告書文面一覧表
5. 平成 25 年度会議プログラム
- 6-a 第 3 回都内 4 施設中間解析報告会議（2013. 07. 04）
- 6-b 第 1 回沖縄キックオフ会議（2013. 07. 13）
- 6-c 第 1 回山形キックオフ会議（2013. 09. 26）
- 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）
7. つばさ商会追記システムマニュアル
8. 毎月検体登録状況報告書（平成 25 年 3 月～平成 26 年 1 月）
9. 2 年目フォローアップ登録状況
10. 研究協力推進用ポスター
11. 沖縄県・山形県施設訪問資料

研究申請および平成25年度活動状況

【平成24年度】

平成24年

12月14日 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)研究計画書(継続申請書)提出

平成25年

3月 6日 順天堂大学倫理委員会期間延長及び協力施設追加の申請
 3月11日 沖縄県 医療法人友愛会 豊見城中央病院 倫理委員会承認
 3月18日 山形大学医学部 倫理委員会承認
 3月22日 順天堂大学医学部 倫理委員会承認
 3月26日 山形大学今田恒夫先生・琉球大学古波蔵健太郎先生 (CC. 井関邦敏先生) へ倫理委員会承認書類送付
 3月28日 平成24年度報告書完成
 3月29日 第1回解析結果 421件 確定

【平成25年度】

4月 2日 3月29日付 平成24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通知(可)
 4月 4日 沖縄県 社会医療法人敬愛会ちばなクリニック 倫理委員会承認
 4月 4日 平成25年度第1回「新規バイオマーカーを用いたIgA腎症研究」会議開催
 新規スタッフにてスタート
 4月 7日 宮崎大学医学部と2年目の研究のプロトコルの決定について話し合い開始
 4月 9日 共有管理ファイル作成(医局・事務局をWeb. で共有)
 4月中旬 都内今年度研究参加者への新規参加書類作成開始の連絡あり
 ・東京都予防医学協会
 ・元氣プラザ
 4月中旬 山形大学今田先生より協力4施設の案内
 4月11日 2年目フォローアップ研究について打ち合わせ開始
 4月11日 山形県 一般財団法人日本健康管理協会 山形健康管理センター 承認
 4月18日 山形県 公益財団やまがた健康推進機構山形検診センター
 承認書類受理(平成25年3月7日付)
 4月22日 7月13日(土) 沖縄キックオフについて沖縄サイド計画開始
 「IgA腎症ゆんたく会」ポスター受理
 4月24日 琉球大学医学部附属病院 倫理委員会承認

- 4月26日 宮崎県 医療法人絃和会平和台病院2年目フォローアップ研究 倫理委員会申請
- 4月25日 山形大学（今田先生）へ専用スピッツ（500本）送付
- 4月登録終了 宮崎県 医療法人絃和会平和台病院 （167検体）
- 5月 2日 平成25年度第2回「新規バイオマーカーを用いたIgA腎症研究」会議開催
- 5月初旬 沖縄3施設へスピッツ送付
- 5月17日 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）補助金交付許可
- 5月23日 平成25年度第3回「新規バイオマーカーを用いたIgA腎症研究」会議開催
- 5月28日 3月29日第1回解析結果確定（421件）を受けて、研究登録者に順次結果報告送付開始
- 5月31日 Web 登録
- 5月31日 平成24年度厚生労働科学研究費補助金事業報告書 提出
- 5月登録終了 宮崎県 延岡市医師会病院 （178検体）
- 6月 4日 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）補助金交付申請
- 6月 4日 順天堂医学部 倫理委員会2年目研究の一部変更申請（転機フォローの追加に関する申請）
- 6月13日 「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者の中の診断スコア法によるIgA腎症患者の割合に関する調査」研究の倫理審査第3回事前審査回答依頼
- 6月13日 第2回解析結果 79件 確定
- 6月17日 「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者の中の診断スコア法によるIgA腎症患者の割合に関する調査」研究の倫理審査第3回事前審査回答依頼書提出
- 6月18日 都内研究参加者への結果報告送付開始（予防協会・元氣プラザ）
- 6月20日 平成25年度第4回「新規バイオマーカーを用いたIgA腎症研究」会議開催
- 6月21日 「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者の中の診断スコア法によるIgA腎症患者の割合に関する調査」研究の倫理審査による指示・決定通知あり
変更の勧告（保留）通知
- 6月25日 都内施設への結果報告送付（CDROMにて）
・26日
- 7月 4日 第3回都内4施設中間解析報告会議
16：00～18：00 元氣プラザ会議室
- 7月 8日 倫理委員会2年目研究の変更再申請
- 7月 8日 第3回解析結果 397件 確定
- 7月 8日 沖縄 社会医療法人仁愛会 浦添総合病院 倫理委員会承認
沖縄浦添総合病院 研究参加登録開始
- 7月10日 山形県 やまがた健康推進機構山形検診センターより 初検体送付（27検体）

- 7月13日 沖縄キックオフミーティング 沖縄県医師会館
(会議前に琉球大学と2年目のフォローアップ研究についての説明会)
- 7月18日 山形県 日本健康管理協会山形健康管理センターより、初検体送付 (3検体)
- 7月26日 順天堂医学部 倫理委員会研究変更承認
- 7月登録終了 宮崎県 医療法人同心会古賀健診センター (771検体)
- 8月 8日 沖縄県 社会医療法人仁愛会浦添総合病院より 初検体送付 (13検体)
- 8月15日 平成25年度第5回「新規バイオマーカーを用いたIgA腎症研究」会議開催
- 9月 3日 山形大学より検体送付
山形市医師会健診センター (5検体)
山形健康推進機構山形健診センター (2検体)
日本健康管理協会山形健康管理センター (4検体)
- 9月 5日 平成25年度第6回「新規バイオマーカーを用いたIgA腎症研究」会議開催
- 9月19日 平成25年度第7回「新規バイオマーカーを用いたIgA腎症研究」会議開催
- 9月26日 山形県キックオフミーティング 山形大学医学部医カンファレンスルーム
- 9月登録終了 宮崎県 社会保険宮崎江南病院登録終了 (55検体)
- 10月～ 宮崎4施設、2年目フォローアップ研究に順次登録開始
2年目フォローアップに関するデータシート作成、配布
- 10月 6日 第4回解析結果 283件 確定
- 10月10日 沖縄県 財団法人沖縄県総合保健協会より 初検体送付 (13検体)
- 10月11日 沖縄県 豊見城中央病院附属健康管理センターより 初検体送付 (16検体)
- 10月23日 平成24年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服事業(腎疾患対策研究事業))
交付額確定通知 (26,000,000円)
- 10月24日 平成25年度第8回「新規バイオマーカーを用いたIgA腎症研究」会議開催
- 10月29日 山形県 1施設参加 (医療法人社団清永会矢吹病院)
(山形登録施設5施設)
- 11月20日 山形県 医療法人社団清永会矢吹病院 法人会議で承認
- 11月 5日 山形県 医療法人社団清永会矢吹病院より 初検体送付 (14検体)
- 11月28日 平成25年度第9回「新規バイオマーカーを用いたIgA腎症研究」会議開催
- 11月27日 坂本なほ子先生 沖縄 ちばなクリニックと豊見城中央病院へ研究説明
～28日
- 12月12日 第5回解析結果 99件 確定
- 12月19日 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))
計画書(継続申請)提出
- 12月27日 財団法人沖縄県総合保健協会 倫理委員会承認 (琉球大学)
- 12月29日 第6回解析結果 78件 確定

平成26年

- 1月 9日 沖縄県 社会医療法人会敬愛会ちばなクリニック 初検体送付 (19検体)
(沖縄県4施設すべて登録開始)
- 1月10日 第7回解析結果 147件 確定
- 2月 6日 平成25年度第10回「新規バイオマーカーを用いたIgA腎症研究」会議開催
- 2月13日 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
中間評価結果 課題の継続 「可」
- 2月22日 第2回宮崎大学・宮崎施設との合同会議 ホテルスカイタワー宮崎
- 3月10日 平成25年度総括・分担研究報告書 納本

健疾発 0 2 1 3 第 5 号
平成 2 6 年 2 月 1 3 日

鈴木 祐介 殿

厚生労働省健康局疾病対策課長



平成 2 5 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について

厚生労働科学研究費補助金取扱規程第 8 条に基づき研究計画書を提出していただいた貴殿の下記研究課題については、専門的・学術的観点及び行政的観点から総合的に評価した結果、別添のとおりであったので通知します。

記

研究課題名：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

中間評価結果

研究者名 鈴木 祐介

課題の継続の可否 可

○学術的評価点数 10 点中 7.8 点 (平均 6.9 点)

○行政的評価点数 10 点中 7.8 点 (平均 7.9 点)

○学術的評価点数の分布

点 数	0.1~2.0	2.1~4.0	4.1~6.0	6.1~8.0	8.1~10.0
課題数	0	0	1	5	1

○行政的評価点数の分布

点 数	0.1~2.0	2.1~4.0	4.1~6.0	6.1~8.0	8.1~10.0
課題数	0	0	2	4	1

○評価委員会のコメント

別添 2 のとおり

平成 25 年度難治性疾患等克服研究事業 (腎疾患対策研究事業)
中間評価票

受付番号 02

研究代表者 鈴木祐介

○評価委員のコメント

1. 評価できる点、推進すべき点

IgA 腎症の予後予測に役立つ独自性の高いバイオマーカーの評価を 1200 名のコホートで行っている。今後さらに対象者を増やす予定であり計画は着実に進行している。

多施設による研究体制が整備されており、効率の良い研究が行われている。バイオマーカー研究では、測定系が確立されており、臨床応用に近い研究内容となっている。

健診で検出される尿潜血陽性患者から低コストで IgA 腎症患者をスクリーニングする方法の妥当性の検証。

健診での血尿陽性患者について、血液サンプルで IgA 腎症を診断することにより、IgA 腎症の早期診断・早期治療に結びつけようとする点は評価できる。

2. 疑問点、改善すべき点、その他助言等

健診受診者の潜血陽性者のうち何%が本当の IgA 腎症かを診断するには、やはり腎生検が必要になる。コホートのうちどの程度の規模で腎生検を行うか判断する必要があるのではなかろうか。

新規バイオマーカーによる血尿患者のスクリーニングにより、早期に発見された患者に対して治療介入を行うことが医療費の削減につながるかの評価が必要と思われる。

大量の検体、地方の特異性の有無、等の検討 (第2コホート) は、それ独自の意義があるが、もし第1コホートと検出頻度が異なるとしても、その解釈は両義的で、本スコア法の信頼性に対して直接のエビデンスを提供しない。本スコア法をあらかじめ行った患者で腎生検を行い IgA 腎症と診断された者の割合 (PPV)、またスコアと腎生検所見との関連、スコアと腎機能の予後の関連などを今後検討する事によって本スコア法の信頼性が検証される。

実際の健診に活用する上では、「血清検体による診断スコアリングシステムの特異度が 81%、感度 91%」という結果について、他のグループによる検証が必要と考えられる。研究班所属の他の施設での腎生検症例を用いての検証研究を加えてもらうことが望ましい。

3. 倫理性について改善を要する点

本スコア法で IgA 腎症の可能性が低いと診断された患者の見逃しの危険性についての検討はどうするのか？

研究実施計画書

尿潜血陽性者中の診断スコア法による IgA 腎症患者の割合推定に関する 調査計画書

第 3 版 2013 年 5 月 31 日作成

研究代表者

鈴木 祐介

yusuke@juntendo.ac.jp

順天堂大学腎臓内科

〒113-8421

東京都文京区本郷 2-1-1

TEL 81-3-5802-1065

FAX 81-3-5802-1065

研究事務局

鈴木 仁

shitoshi@juntendo.ac.jp

順天堂大学腎臓内科

〒113-8421

東京都文京区本郷 2-1-1

TEL 81-3-5802-1065

FAX 81-3-5802-1065

0. 概要

0.1 目的

我々は IgA 腎症 135 症例での予備研究により、糖鎖異常 IgA1(GdIgA1)や糖鎖異常 IgA1 免疫複合体 (GdIgA-IC)を含めたバイオマーカーから 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。本研究は健診・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する。

0.2 対象

平成 24 年 4 月から 25 年 3 月に、東京都内の 3 健診施設（人間ドック含む）および宮崎県内の 4 健診施設（人間ドック含む）において健康診断を受け、研究参加への同意が得られた者

0.3 評価項目

診断スコア法の確立とそこから導き出された IgA 腎症患者割合

0.4 データ収集期間

2012 年 4 月から 2014 年 3 月まで（12 ヶ月間）

0.5 問い合わせ先

研究代表者：

鈴木 祐介 (yusuke@juntendo.ac.jp)

順天堂大学腎臓内科

〒113-8421

東京都文京区本郷 2-1-1

TEL 81-3-5802-1065

FAX 81-3-5802-1065

研究事務局：

順天堂大学腎臓内科

鈴木 仁 (shitoshi@juntendo.ac.jp)

〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1

TEL&FAX 81-3-5802-1065

1. 研究の背景

IgA 腎症は、世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎である。厚生省進行性腎障害調査研究班による調査では腎生検により新規に IgA 腎症と診断された患者は昨年 1 年で約 6000 人で、(主要専門施設で把握されている) 外来通院 IgA 腎症患者は約 4 万人とされ、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、この数倍患者は存在すると推測される。

IgA 腎症は治療未介入の場合、約 4 割は末期腎不全に至る予後不良の疾患である。年間約 37,000 人新規透析導入患者中、IgA 腎症患者が 3,000 名以上を占める可能性がある。また約 30 万人の透析患者のうち、IgA 腎症を原因とする患者は 5 万人以上いる可能性があり、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ことになる。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 腎症の病因は未だ不明であるため理論的根拠に基づく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ており、発症から治療までの期間が短いほど治療成績が良好で寛解が期待できる。つまり、早期診断、早期治療介入できれば、寛解誘導が可能である。

糖鎖異常 IgA1 や糖鎖異常 IgA1-免疫複合体が IgA 腎症の病因に直接的に関わることは、我々を含めた国内外の研究より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 教授と我々の共同研究で開発された系などによって初めて定量的に明らかにされた (Moldoveanu Z et al *Kidney Int*, 2007、Suzuki H et al *J Clin Invest*, 2008, 2009)。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。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と臨床データも加味したロジスティックモデルを用い、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 (投稿中)。

以上の背景をふまえ、本研究は再現性のない血尿陽性者を含む健診・人間ドック受診者を対象とした診断スコアリングシステムを確立する。その上で、本診断方法を用いて 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、さらにその臨床的転機を観察することで診断スコアリングの再評価を行い、IgA 腎症の早期診断・治療介入の礎とすることを目的とする。

2. 研究の目的

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。

3. 研究デザインの種類

記述疫学的研究（横断的調査研究）

4. 研究対象

研究の場：

東京都内の3健診施設（人間ドック含む）および宮崎県内の4健診施設（人間ドック含む）

選択基準：

- ・ 15歳から50歳で、平成24年4月から25年3月に上記健診施設（人間ドック含む）において健康診断を受け平成25年4月から26年3月に再度健診を受けるか、腎臓外来を受診した者
- ・ 研究参加への同意が得られた患者

除外基準：

- ・ 重篤な疾患、腎臓疾患を有する者
- ・ その他、医師が不相当と判断した症例

5. 主たる要因

診断スコア法の開発と、それによって診断されたIgA腎症疑い患者（仮）の割合

6. 観察・検査項目と方法

6.1 観察項目

血液中のバイオマーカー（糖鎖異常IgA,IgG-IgA免疫複合体、糖鎖異常IgA特異的IgA）と血清採取時の臨床情報（年齢・尿たんぱく・血尿）およびその後の臨床的転機

6.2 調査方法

初回健診時に、同意取得と血清採取のタイミングにより3つの方法によってリクルートを行い、バイオマーカーの測定と診断スコア法による解析を実施する。転機フォロー時は、協力医療機関において健康診断を受診する者には、初回と同様の方法、腎臓専門外来を受診する者には、外来担当医による問診および腎炎の精査のための一般的な血液・尿検査を実施する。その際に、1.5ml多く血液の採取を行っていただき、順天堂大学に送付していただく。

初回健診受診時

1) 健康診断受診前に本研究への参加同意の取得と健診時に血清採取ができる場合

- ① 健診施設（人間ドック含む）にて、事前に説明文書と同意書を配布し、同意を取得。
- ② 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順天堂大学へ送付。
- ③ 順天堂大学事務局にて連結匿名化（研究番号付与）。

- ④ バイオマーカーの測定・解析。
- ⑤ 健診施設へ結果を報告。
- ⑥ 健診施設から参加者へ結果通知。

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、受理。
- ④ 順天堂大学事務局にて連結匿名化（研究番号付与）。
- ⑤ バイオマーカーの測定・解析。
- ⑥ 健診施設へ結果報告。
- ⑦ 健診施設から参加者へ通知。

3) 健康診断受診前に参加同意を取得できず、かつ、健診時に血清採取ができない場合

- 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 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、受理。
- ④ 二次スクリーニング施設にて採血。
- ⑤ 二次スクリーニング施設より、順天堂大学へ血清及び臨床情報を送付。
- ⑥ 順天堂大学事務局にて連結匿名化（研究番号付与）。
- ⑦ バイオマーカーの測定・解析
- ⑧ 健診施設へ結果を報告。
- ⑨ 健診施設から参加者へ結果通知。

◇ バイオマーカーの測定：患者より採取した血清 1.5ml を凍結保存し、研究事務局へクール便で送付を行う。到着後事務局において測定を行う。

臨床的転機フォロー時協力医療機関において健康診断を受ける場合

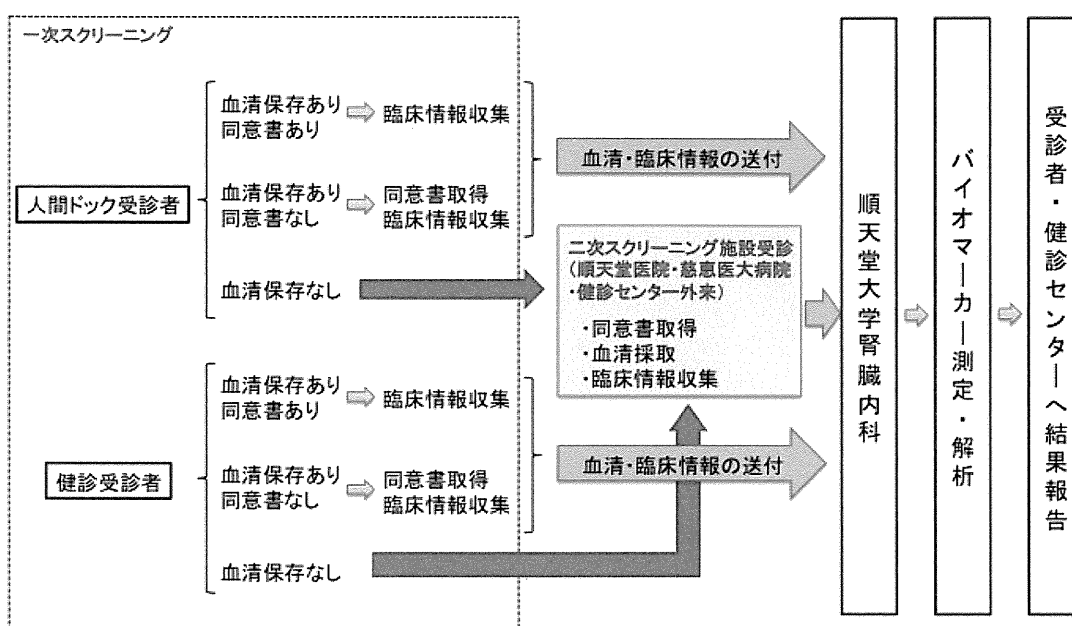
健診により尿所見の持続性や尿蛋白の出現の有無などを確認する。尿潜血陽性が持続する場合、1回目と同様に、3つの方法の中から健診施設で実施可能な方法で実施する。

腎臓専門外来を受診する場合

1回目の本研究結果報告に基づき、腎臓専門外来を受診した場合には、腎炎の精査のための一般的な血液・尿検査を実施し臨床的転機をフォローする。その際主治医の判断で、再度

のバイオマーカー測定が必要な場合には、血清及び臨床情報を順天堂大学に送付していただく。

<血尿二次スクリーニング研究の流れ>



7. 症例数と登録期間

症例数：10,000例以上

登録期間：平成24年4月～平成26年3月（12ヶ月間）

8. 介入や測定によって新たに加わる侵襲と予想される有害事象

通常の健康診断より1.5ml多く血液の採取を行う事となる。また、健診時に血清を採取しない参加者は、二次スクリーニング施設を受診する必要がある。

9. 評価項目

主要評価項目：診断スコア法によるIgA腎症疑い患者割合

10. 統計学的考察

10.1 解析対象者

選択基準、除外基準全てを満たした患者全員を解析対象者とする。解析結果の表示において対象者から除外される症例がある場合には除外理由とともに明記する。

10.2 解析項目・方法

血液中のバイオマーカー（糖鎖異常 IgA, IgG-IgA 免疫複合体、糖鎖異常 IgA 特異的 IgA）と臨床情報（年齢・尿たんぱく・血尿）を多変量解析し、スコア 0.5 以上を IgA 腎症疑いとする。同意取得のタイミング別に（同意率が異なる可能性があるため）患者割合を推定する。

11. 倫理的事項

本研究への参加は自由意思に基づくものであり、説明文書を理解した上で同意書への署名により同意を取得する。不参加であっても何ら健康診断等に影響はない。また、解析開始までは参加の撤回は可能であり、保障される。

11.1 遵守すべき諸規則

本研究において、すべての研究者は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。

11.2 倫理委員会

本研究の実施計画書は腎臓学会の倫理委員会の承諾を取得する。また、研究計画と得られた結果は公表する。各施設における倫理委員会への対応は、各施設の状況に合わせて行うこととする。

11.3 インフォームド・コンセント

本研究の施行にあたり、本人からの書面による同意の取得を必須とする。また、参加中に本人からの申し出があった際には撤回を可能とする。ただし、解析後はデータの特定が不可能であるためデータの削除はできない。（また、診療録に記録されている診療情報については削除できない。）

11.4 個人情報の保護、取り扱い

解析に使用するデータは研究番号で管理し、個人情報を含まない（連結可能匿名化）。研究番号と個人の照合表は順天堂大学内研究事務局にて研究終了時まで厳重に管理する。研究結果には個人が特定される情報は一切含まれない。

11.5 プロトコールの遵守

本研究に参加する研究者は、被験者の人権を損なわない限りにおいて、本研究の研究計画書を遵守する。

11.6 利益相反に関して

本研究に参加する研究者は、全員試験期間中に利益相反に関して事務局へ申告する。

12. 研究組織

本研究は研究代表者事務局を順天堂大学腎臓内科におき、東京都内の 3 健診施設（人間ドック含む）および宮崎県内の 3 健診施設（人間ドック含む）と連携して行う。

12.1 研究代表者

順天堂大学腎臓内科 鈴木 祐介 (yusuke@juntendo.ac.jp)

12.2 研究事務局

順天堂大学腎臓内科 鈴木 仁 (shitoshi@juntendo.ac.jp)

〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1

TEL&FAX 03-5802-1065

12.3 統計解析担当者

順天堂大学臨床研究センター 准教授 松岡 淨

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 坂本 なほ子

13. 結果発表

本研究は研究開始前に UMIN に登録した上で 実施する。主たる公表論文は最終解析後に英文誌に投稿する。