(主任研究者鈴木祐介より)

◎　参加者さんからの問い合わせも相談に乗りますので、何時でも言ってきてほしい

◎　結果報告の件、検体受理から 3 ヶ月以内で結果がでる。その後の事務処理を考えても 4 ヶ月以内で出せると思う

◎　今後の予定として、どこかの時点で都内・宮崎・沖縄・山形を集めて、中間解析会議を開催したい

◎　25 年度が終わった時点で、分担研究者の先生との会議開催予定
　⇒　その結果を各施設にフェードバックする予定

◎　25 年度報告書は、各施設様へ送付いたします

（今田先生のお言葉）

素晴らしい研究なので、ぜひ協力をしてほしい。

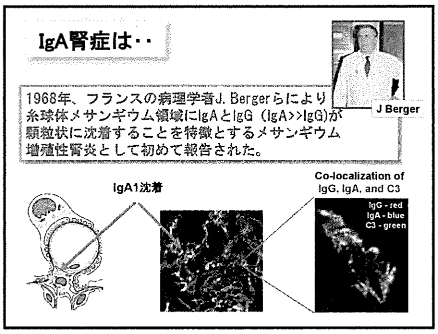
各施設様には負担がないように 進めていきたい 。

以上

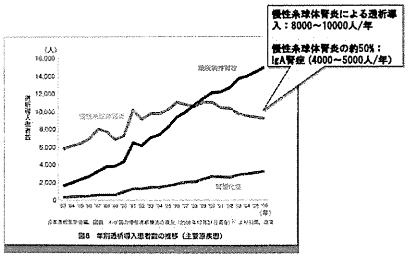
厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策 研究事業）研究
IgA腎症新規バイオマーカーを用いた血尿の2次スクリーニングの試み

第1回 山形県協力施設・山形大学合同会議 キックオフミーティング

山形大学
2013年9月26日

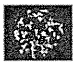


年間約5000人の透析導入患者はIgA腎症である可能性?

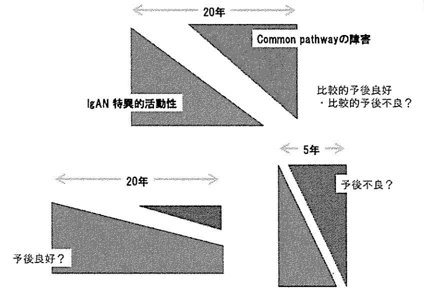


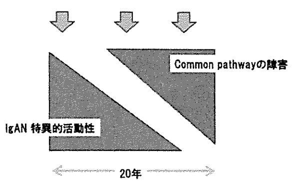
IgA腎症の根治治療開発を目指す！

IgA腎症の臨床上の特徴



- 原発性糸球体腎炎の中で最も頻度が高い疾患
- 血尿を高率に伴う
- chance hematuriaとして発見される確率が高い
- 発症のピークは15~20歳と40~45歳
- 20年の経過で約40%は末期腎不全に至る予後不良の疾患
- しかし、20年の経過で自然寛解する症例は10~15%



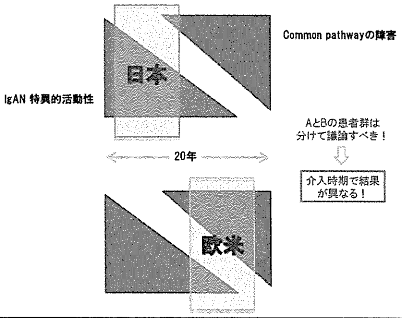


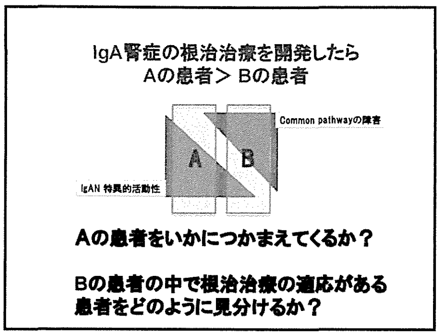
IgA腎症における扁桃摘出の効果

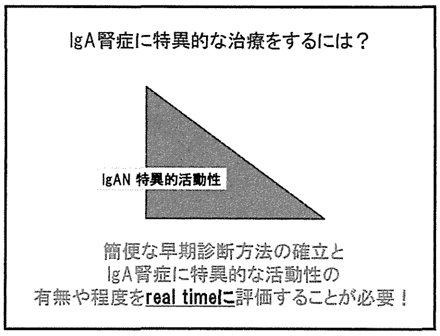
Author	Design	Follow Up (months, mean)	Results: Remission(%)	Results: Renal function
Masuda(1988)	NCT	(36)	56.3%	NM
Sugiyama(1993)	NCT	(61)	32.1%	NM
Iino(1993)	NRCT	(36)	25.8%	No benefit
Tamura(1993)	NCT	24	7.6%	NM
Bene(1993)	NCT	48	NM	No benefit
Akagi(1999)	NCT	24	50%	NM
Rasche(1999)	NRCT	(41)	NM	No benefit
Xie(2003)	NRCT	(193)	NM	Benefit

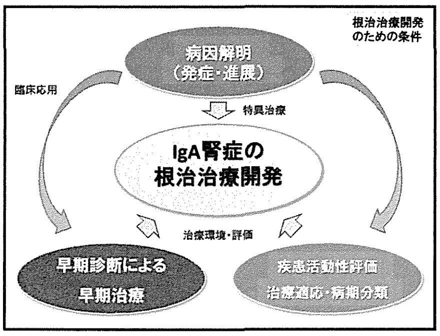
NCT, noncontrolled trial; NRCT, nonrandamized, controlled trial; NM, not mentioned

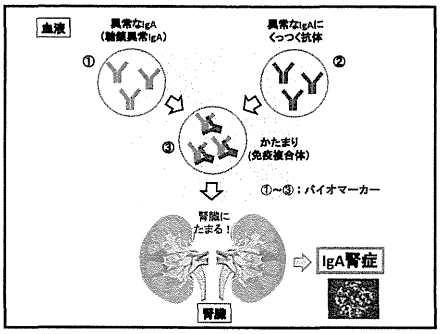
(Hotta O, *Seminar in Nephrol* 24: 244, 2004)

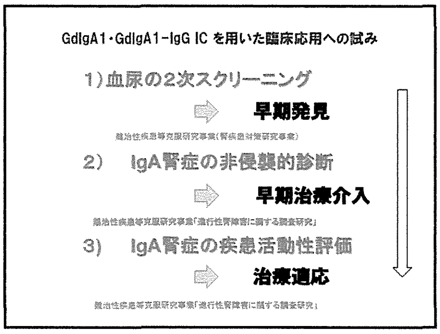


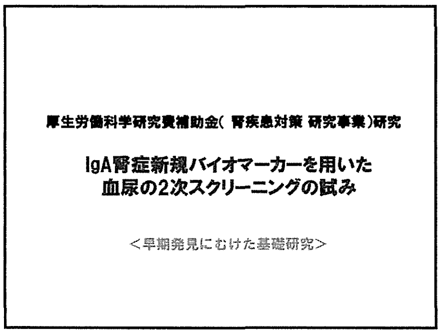

IgA腎症の根治治療を開発したら
Aの患者＞ Bの患者
Common pathwayの障害
A
B
IgAN 特異的活動性
Aの患者をいかにつかまえてくるか？
Bの患者の中で根治治療の適応がある
患者をどのように見分けるか？

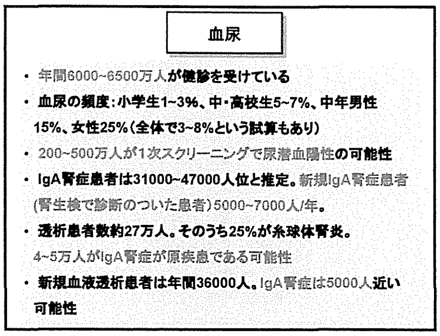

IgA腎症に特異的な治療をするには？
IgAN 特異的活動性
簡便な早期診断方法の確立と
IgA腎症に特異的な活動性の
有無や程度をreal timeに評価することが必要！

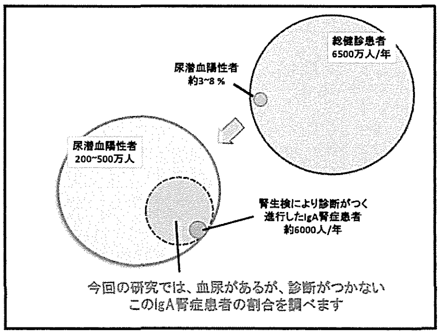

根治治療開発
のための条件
病因解明
（発症・進展）
臨床応用
特異治療
IgA腎症の
根治治療開発
治療環境・評価
早期診断による
早期治療
疾患活動性評価
治療適応・病期分類

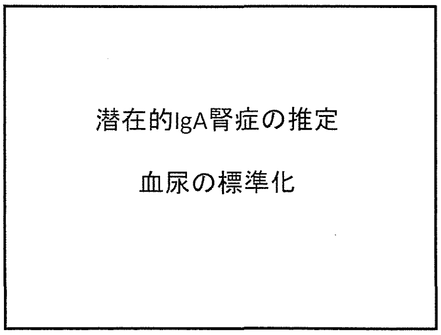

血液
異常なIgA
（糖鎖異常IgA）
異常なIgAに
くっつく抗体
①
②
③
かたまり
(免疫複合体)
①~③：バイオマーカー
腎臓に
たまる！
IgA腎症
腎臓


GdIgA1・GdIgA1-IgG IC を用いた臨床応用への試み
1）血尿の2次スクリーニング
早期発見
難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業）
2） IgA腎症の非侵襲的診断
早期治療介入
難治性疾患等克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」
3） IgA腎症の疾患活動性評価
治療適応
難治性疾患等克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」

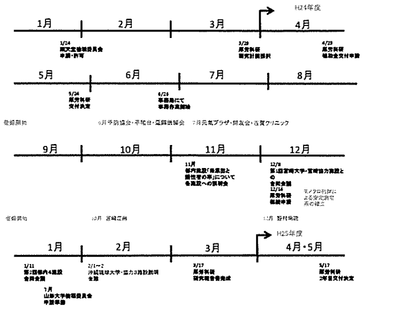

厚生労働科学研究費補助金（ 腎疾患対策 研究事業）研究
IgA腎症新規バイオマーカーを用いた
血尿の2次スクリーニングの試み
<早期発見にむけた基礎研究>


血尿
• 年間6000~6500万人が健診を受けている
• 血尿の頻度：小学生1~3%、中・高校生5~7%、中年男性15%、女性25%（全体で3~8%という試算もあり）
• 200~500万人が1次スクリーニングで尿潜血陽性の可能性
• IgA腎症患者は31000~47000人位と推定。新規IgA腎症患者(腎生検で診断のついた患者）5000~7000人/年。
• 透析患者数約27万人。そのうち25%が糸球体腎炎。
4~5万人がIgA腎症が原疾患である可能性
• 新規血液透析患者は年間36000人。IgA腎症は5000人近い可能性


総健診患者
6500万人/年
尿潜血陽性者
約3~8 %
尿潜血陽性者
200~500万人
腎生検により診断がつく
進行したIgA腎症患者
約6000人/年
今回の研究では、血尿があるが、診断がつかない
このIgA腎症患者の割合を調べます

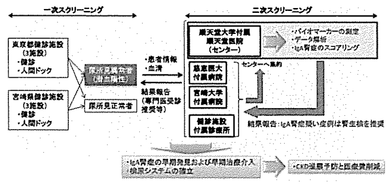

潜在的IgA腎症の推定
血尿の標準化

平成24年度活動状況



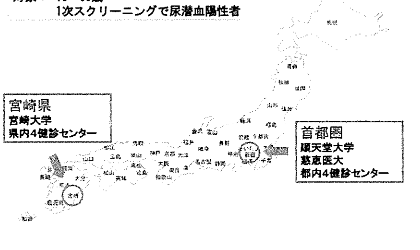
平成24年度研究計画・体制

平成24年度



<初年度解析エリア>

対象： 15〜50歳
1次スクリーニングで尿潜血陽性者



<平成24年度協力施設>

研究協力施設	北川 照男	公益財団法人東京都予防医学協会	理事長
	三輪 祐一	公益財団法人東京都予防医学協会 健康支援センター総合健診部	部長
	阿部 勝已	公益財団法人東京都予防医学協会 健康教育事業本部学校保健部	部長
	小野 良樹	公益財団法人東京都予防医学協会 ・ 健康支援センター所	理事・所長
	後田 義彦	延岡市医師会病院	代表者
	山田 和弘	社会保険宮崎江南病院 腎臓透析科	主任部長
	及川 孝光	医療法人社団こころとからだの元気プラザ	常務理事
	山縣 文夫	医療法人社団こころとからだの元気プラザ リスク管理室	室長
	太田 千代治	医療法人社団こころとからだの元気プラザ	常務理事
	細井 義男	医療法人社団こころとからだの元気プラザ	理事
	長友 優尚	医療法人社団紘和会平和台病院	研究責任者
	山崎 順子	医療法人同心会古賀駅前クリニック 健診部	部長
	高谷 典秀	医療法人社団 同友会	理事長
	塩見田 春	医療法人社団 同友会 ・ 春日クリニック	副理事長・所長
	吉本 貴宣	医療法人社団 同友会 ・ 春日クリニック	理事 副所長
	鞠波 英史	医療法人社団 同友会	専務理事
研究協力施設	石永 嘉宏	医療法人社団 同友会	執行理事
	野村 幸史	医療法人財団慈生会野村病院	院長
	瀬谷 彰	医療法人財団慈生会野村病院 予防医学センター	所長
	三浦 靖彦	医療法人財団慈生会野村病院 診療部内科・総合診療部門長	副院長

平成24年度

順天堂大学腎臓内科

研究代表者：鈴木 祐介（准教授）
・ヒト検体取扱いの倫理問題、臨床検体の管理

研究分担者：鈴木 仁（助教）
・二次スクリーニング対象者の検体収集
・対象者の患者背景、臨床検査データ収集
・ELISAによるバイオマーカーの測定

国立成育医療研究センター

研究分担者：坂本なほ子

・データ解析および統計学的解析

提供

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

研究分担者：川村哲也（准教授）

・二次スクリーニング対象者の検体収集
・対象者の患者背景、臨床検査データ収集

提供

宮崎大学医学部第一内科

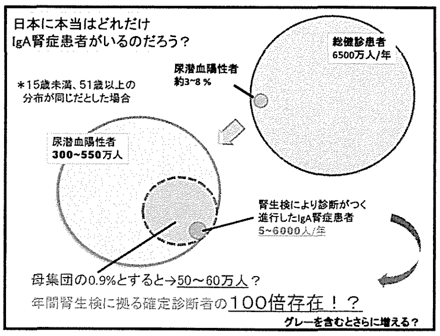
研究分担者：藤元昭一（准教授）

・二次スクリーニング対象者の検体収集
・対象者の患者背景、臨床検査データ収集

<平成24年度登録状況>

健診施設	倫理委員会承認取得番号	健康診断	人間ドック	3月合計	累積合計
東京都					
公益財団法人東京都予防医学協会	2011−16−1		2	2	44 (42)
医療法人社団元気プラザ	H24-2号		2	2	30 (28)
医療法人社団同友会	済		8	8	47 (39)
医療法人財団慈生会野村病院	12-002		9	9	47 (38)
宮崎県					
社会保険宮崎江南病院	平成24年4月9日承認	1		1	35 (34)
医療法人同心会古賀健診センター	平成24年5月25日承認	75		75	525 (450)
医療法人社団紘和会平和台病院	平成24年4月27日承認	3		3	162 (159)
延岡市医師会病院	平成24年4月3日承認	1		1	169 (168)
合計		80	21	101	1059 (958)

平成24年度中間解析

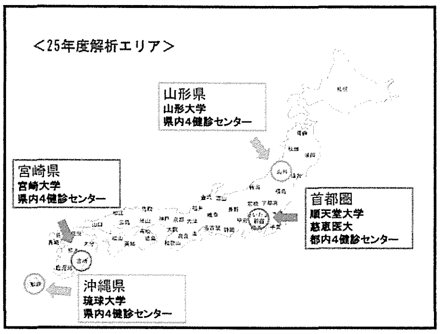


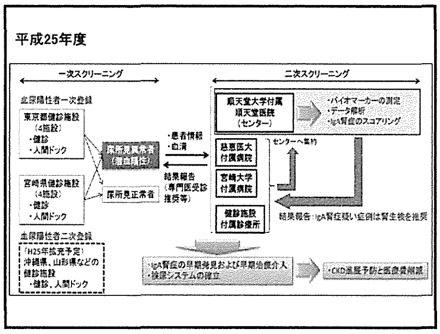
平成25年度研究計画と体制

＜平成25年度研究計画＞

1. スコア高値、中間値者の転機追跡（都内・宮崎県）
   腎生検による診断率、腎炎尿所見（蛋白尿出現）の持続、血尿の持続など
   →診断スコアの精度向上

2. IgA腎症陽性者率（0.9%）・血尿陽性率の地域性の検証
   新規コホート：
   沖縄県（4施設： 浦添総合病院、敬愛会ちばなクリニック、友愛会豊見城中央病院、沖縄県総合保険協会）
   山形県（4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、日本健康管理協会山形健康管理センター、高畠町役場げんき館）
   → 再現性（地域性）の確認



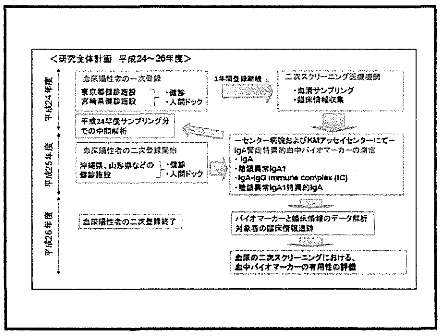


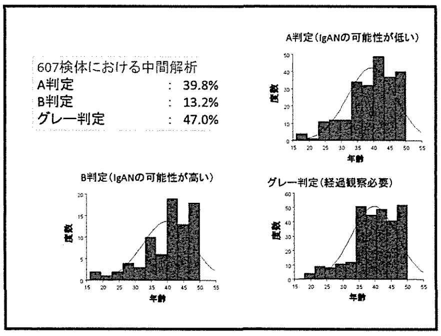
平成25年度～新規参加施設

新規研究分担者	井関 邦敏	琉球大学医学部附属病院 血液浄化療法部	部長
	古波蔵 健太郎	琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学区講座	講師
	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	教授
新規研究協力施設	久田 友一郎	社会医療法人 仁愛会 浦添総合病院 健診センター	センター長
	仲田 清剛	社会医療法人敬愛会ちばなクリニック	院長
	町田 宏	社会医療法人敬愛会ちばなクリニック健診センター	センター長
	潮平 芳樹	社会医療法人友愛会豊見城中央病院	院長
	[illegible] 光博	財団法人沖縄県総合保健協会	事務局
	北澤 利彦	社団法人山形医師会山形市医師会健診センター	業務第一課長
	黒木 信	公益財団法人やまがた健康推進機構山形検診センター	事業調整課長
	増田 吉造	一般財団法人日本健康管理協会山形健康管理センター	統括管理部長
	石川 庄一	高畠町役場げんき館・健康福祉課健診	課長

平成25年度～新規参加施設

新規研究分担者	井関 邦敏	琉球大学医学部附属病院 血液浄化療法部	部長
	古波蔵 健太郎	琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学区講座	講師
	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	教授
新規研究協力施設	久田 友一郎	社会医療法人仁愛会浦添総合病院 健診センター	センター長
	仲田 清剛	社会医療法人敬愛会ちばなクリニック	院長
	町田 宏	社会医療法人敬愛会ちばなクリニック 健診センター	センター長
	潮平 芳樹	社会医療法人友愛会豊見城中央病院	院長
	木下 昭雄	社会医療法人友愛会豊見城中央病院付属 健康管理センター	センター長
	北澤 利彦	社団法人山形医師会山形市医師会健診センター	業務第一課長
	黒木 信	公益財団法人やまがた健康推進機構山形検診センター	事業調整課長
	増田 吉造	一般財団法人日本健康管理協会山形健康管理センター	統括管理部長
	石川 庄一	高畠町役場げんき館・健康福祉課健診	課長





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 10.9)	0.9 (0.7-1.1)

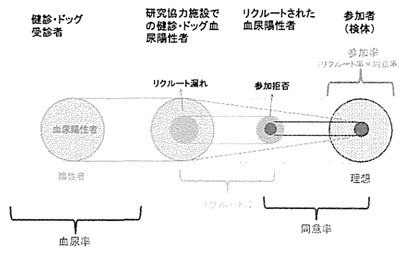
今回のスコア法によるIgA腎症判断される陽性者の割合
対象健診者集団において、0.9% (95%CI; 0.7%-1.1%)と推定

検証：95% CIとした母比率推定に必要なサンプルサイズ
誤差0.1%: 34264
誤差0.15%: 15229
誤差0.2%: 8566

母集団とリクルート率の確認と平成25年度計画

2013年9月26日　山形大学

分担研究者　坂本なほ子



「血尿陽性者＝リクルート＝参加者」が理想

TABLE 2. Reporting of participation in analytic-epidemiology case-control studies, based on the review of original, analytic-epidemiology research articles published from January 1 to April 30, 2003, in 10 high-impact general epidemiology, public health, and medical journals

	Adequate information		Some information		No information		Median participation*			
							Cases		Controls	
	No.	%	No.	%	No.	%	%	Range	%	Range
Total case-control studies (n = 107)	17	16	30	28	60	56	84	24–100	74	15–99
By study design										
Population based (n = 34)	11	32	14	41	9	26	84	44–99	74	41–88
Hospital based (n = 33)	2	6	7	21	24	73	92	74–99	66	60–90
Family/friend/neighborhood (n = 7)	2	29	2	29	3	43	73	66–87	63	44–90
Nested (n = 24)	1	4	6	25	17	71	88	60–100	—†	
Unknown (n = 9)	1	11	1	11	7	78	52	24–80	—†	

TABLE 3. Reporting of participation in analytic-epidemiology cohort, nested case-control, and cross-sectional studies, based on the review of original, analytic-epidemiology research articles published from January 1 to April 30, 2003, in 10 high-impact general epidemiology, public health, and medical journals

	Reported		Not reported		Median participation*	
	No.	%	No.	%	%	Range
Total cohort studies (n = 154)	49	32	105	68	80	20–100
By study design						
Prospective (n = 120)	45	38	75	63	81	20–100
Ambispective (n = 7)	3	43	4	57	75	50–80
Retrospective (n = 23)†	0	0	23	100		
Case-cohort (n = 4)	1	25	3	75	—†	
Nested case-control studies (n = 24)	5	21	19	79	87	37–99
Cross-sectional studies (n = 86)	51	59	35	41	74	28–100

Am J Epidemiol 2006;163:197–203

チェック欄

		貴施設受診者	対象者数	血尿陽性者	リクルート者
健康診断	男性				
	女性				
人間ドック	男性				
	女性				

15から50歳の対象者

必須ではない

必須！

参加者（検体数）は必須ではない

昨年の都内の結果（中間解析）

D

月	対象健診者総数	血尿総数	同意者数	陽性数	血尿割合(%)	同意率
9月	529	37	0	0	7.0	0.0
10月	649	37	4	0	5.7	10.8
11月	614	42	9	0	6.8	21.4
12月	143	17	7	0	11.9	41.2
計	1935	133	20	0	6.9	15.0

E

月	対象健診者総数	血尿総数	同意者数	陽性数	血尿割合(%)	同意率
8月	679	29	5	0	4.3	17.2
9月	673	26	4	1	3.9	15.4
10月	907	39	3	0	4.3	7.7
11月	806	39	2	0	4.8	5.1
12月	741	48	1	0	6.5	2.1
計	3806	181	15	1	4.8	8.3

F

月	対象健診者総数	血尿総数	同意者数	陽性数	血尿割合(%)	同意率
6月	1093	21	-	0	1.9	-
7月	1136	16	-	1	1.4	-
8月	1030	16	-	0	1.6	-
9月	1045	19	-	1	1.8	-
10月	1219	18	-	1	1.5	-
11月	1273	24	-	0	1.9	-
12月	1338	23	-	0	1.7	-
計	8134	137	-	3	1.7	-

昨年の宮崎の結果（中間解析）

A

月	対象健診者総数	血尿総数	同意者数	陽性数	血尿割合(%)	同意率
7月	504	24	20	3	4.8	83.3
8月	1391	99	73	9	7.1	73.7
9月	1033	63	50	5	6.1	79.4
10月	1210	90	73	8	7.4	81.1
11月	1010	83	59	8	8.2	71.1
12月	768	81	62	0	10.5	76.5
計	5916	440	337	33	7.4	76.6

B

月	対象健診者総数	血尿総数	同意者数	陽性数	血尿割合(%)	同意率
5月	56	9	3	0	16.1	33.3
6月	256	25	10	1	9.8	40.0
7月	281	30	28	4	10.7	93.3
8月	334	35	31	4	10.5	88.6
9月	211	26	22	3	12.3	84.6
10月	277	24	20	6	8.7	83.3
11月	251	26	20	3	10.4	76.9
12月	189	16	11	0	8.5	68.8
計	1855	191	145	21	10.3	75.9

C

月	対象健診者総数	血尿総数	同意者数	陽性数	血尿割合(%)	同意率
5月	168	21	20	0	12.5	95.2
6月	168	26	24	4	15.5	92.3
7月	167	22	21	2	13.2	95.5
8月	138	16	15	2	11.6	93.8
9月	128	18	17	1	14.1	94.4
10月	160	32	25	7	20.0	78.1
11月	135	12	9	0	8.9	75.0
12月	84	14	13	0	16.7	92.9
計	1148	161	144	16	14.0	89.4

割合の推定（中間解析）

施設名	対象健診者総数	血尿総数	同意者数	スコア陽性数	血尿割合（%）	陽性率（%）
A	5148	359	275	33	7.0 (4.3-9.6)	0.6 (0.4-0.9)
B	1666	175	133	21	10.5 (6.0-15.0)	1.3 (0.7-1.8)
C	929	135	144	16	14.5 (8.6-20.5)	1.7 (0.9-2.6)
全体	7743	669	552	70	8.6 (6.5-10.8)	0.9 (0.7-1.1)

まとめ

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34,264
誤差を0.15%とすると15,229
誤差を0.2%とすると8,566

となる。

研究全体と事業年度計画との関連図

（1）平成24年度
（2）平成25年度

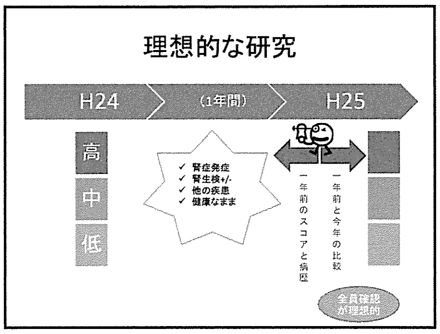
沖縄・山形

	宮崎			都内		
	A	B	C	D	E	F
血尿(%)	7.4	10.3	14.0	6.9	4.8	1.7

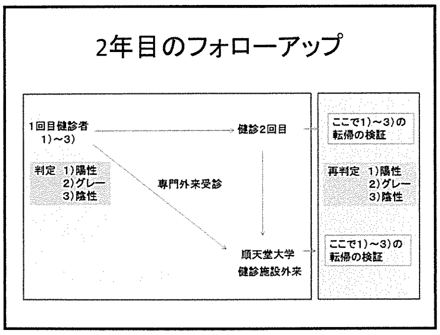
- 宮崎県内の検尿には、生理中の女性も含まれる
→把握して調整する
→サンプルサイズの確保のため

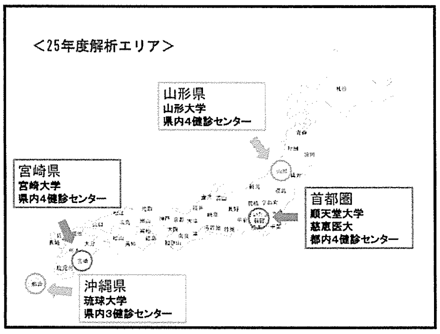
- 地域差(血尿、IgA腎症)の検討

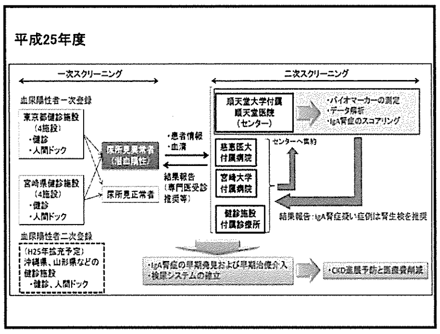
理想的な研究

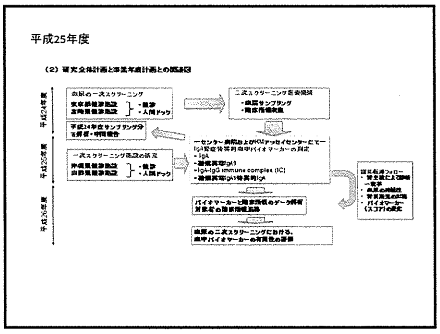


2年目のフォローアップ









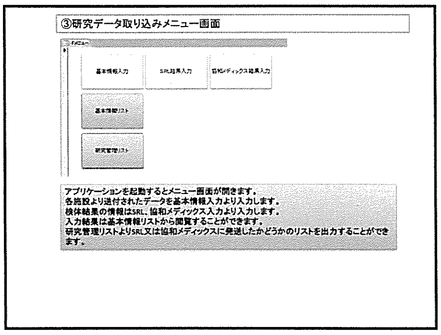
登録の流れ

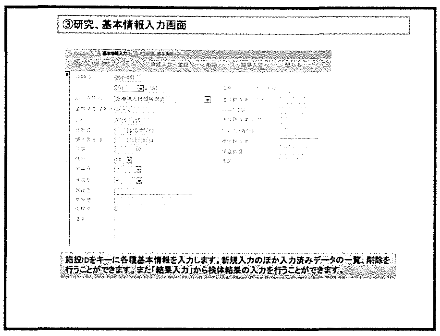
- 個人情報管理
  - 検体到着後、事務局ID(後述)を用いて管理
- 検体の収納
  - 検体到着後、施設毎のケースに分けて−80℃フリーザーに収納
  - 検体測定時に解凍・残血清の一部は保存
- 個人データの入力
  - 送付書類は事務局で保管
  - Microsoft Accessで作成したデータベースへの入力を行っている

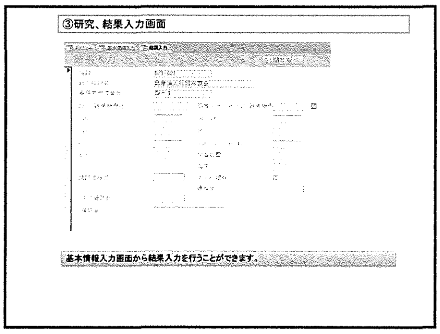
(参考)事務局ID

- 浦添総合病院健診センター　URZ
- 敬愛会ちばなクリニック　健診センター　CBN
- 友愛会豊見城中央病院　TMS

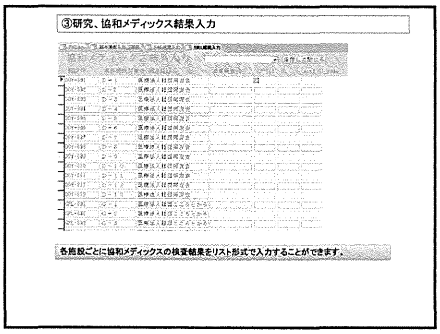
例) URZ-1, 2, 3・・・



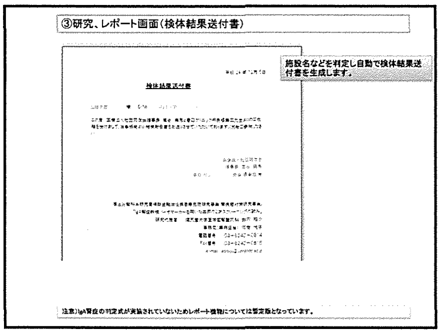

③研究、基本情報入力画面
施設IDをキーに各種基本情報を入力します。新規入力のほか入力済みデータの一覧、削除を行うことができます。また「結果入力」から検体結果の入力を行うことができます。

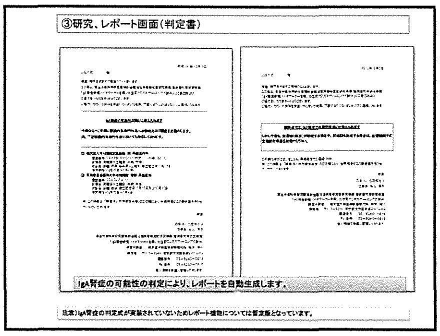

③研究、結果入力画面
基本情報入力画面から結果入力を行うことができます。

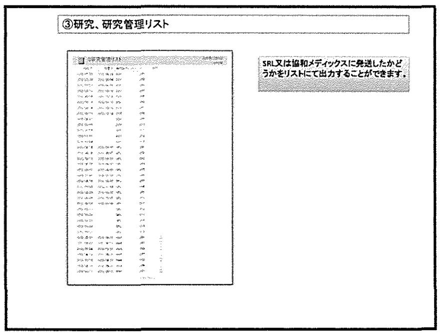
③研究、SRL結果入力
各施設ごとにSRLの結果のみリスト形式で入力することができます。

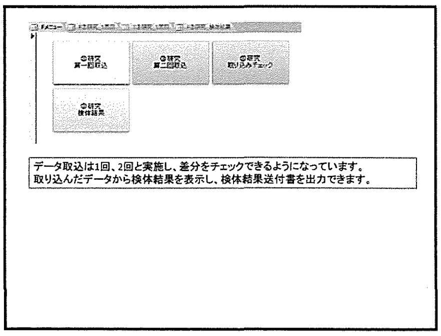

③研究、協和メディックス結果入力
各施設ごとに協和メディックスの検査結果をリスト形式で入力することができます。

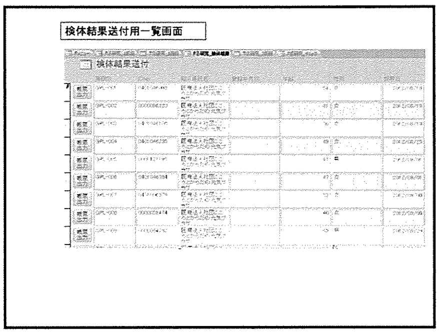
③研究、基本情報リスト
入力された情報は基本情報リストにて確認することができます。詳細ボタンから詳細画面(基本情報入力)を開くことができます。出力ボタンから通知用のレポートを作成することができます。
注意)IgA腎症の判定式が実装されていないためレポート機能については暫定版となっています。


③研究、レポート画面(検体結果送付書)
施設名などを判定し自動で検体結果送付書を生成します。
注意)IgA腎症の判定式が実装されていないためレポート機能については暫定版となっています。


③研究、レポート画面(判定書)
IgA腎症の可能性の判定により、レポートを自動生成します。
注意)IgA腎症の判定式が実装されていないためレポート機能については暫定版となっています。


③研究、研究管理リスト
SRL又は協和メディックスに発送したかどうかをリストにて出力することができます。

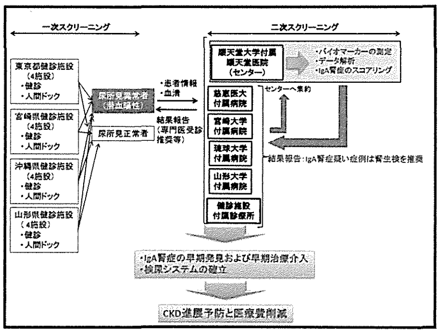

データ取込は1回、2回と実施し、差分をチェックできるようになっています。
取り込んだデータから検体結果を表示し、検体結果送付書を出力できます。



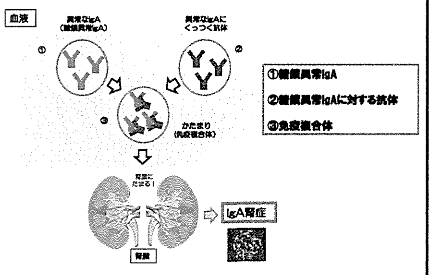
2013年7月までの登録数

	東京			宮崎			
年代	F	M	集計	F	M	集計	総計
10	2		2				2
20	3	1	4	65	16	81	85
30	24	7	31	223	87	310	341
40	72	27	99	370	144	514	613
50	9	8	17	29	11	40	57
総計	110	43	153	687	258	945	1098

バイオマーカー測定方法
および結果報告の方法



バイオマーカー測定の理論的背景



バイオマーカー測定方法
およびスコアリング方法

バイオマーカー測定の実際

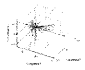
①糖鎖異常IgA1(Gd-IgA1)
当初はHAAレクチンにて測定していた→測定系の複雑さ
→モノクローナル抗体の開発
→協和メデックス測定会社へ委託(ELISA, 血清約300uL)

②糖鎖異常IgA1に対する抗体(IgA)
③免疫複合体(IgG-IgA IC)
→当科研究室にて測定(ELISA, 血清約200uL)

④血中IgA, C3, IgG, クレアチニン
→SRL検査会社へ委託(血清約700uL)

スコアリング方法

主成分分析



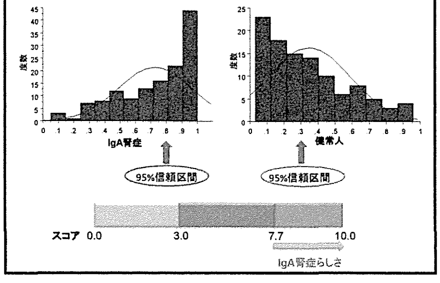
選択された変数をロジスティックモデルで解析

各バイオマーカーデータおよび臨床データを組み合わせ、ロジスティックモデルを用いて多変量解析することにより、IgA腎症の診断への有用性を検証した

解析に用いた変数

血清バイオマーカー	臨床データ
IgA/C3	尿中蛋白量
糖鎖異常IgA1	尿中赤血球数
IgA-IgG 免疫複合体	血清クレアチニン
糖鎖異常IgA1特異的IgA	年齢
	性別

ヒストグラムよりカットオフポイントを決定



これまでの問題点および改善点

1. 対象者のなかには、検尿時の生理など再現性の乏しい血尿陽性者が予想以上に多く、当初腎生検患者を対象としたスコアリングシステムでは、過剰にIgA腎症と診断してしまう恐れがあった。そこで、新たに本研究で一貫したスコアリングシステムを確立することとした。

2. IgA腎症のスコアが低いとしても尿蛋白が陽性であったり、血清クレアチニン値が高値であるケースを認め、結果の解析と対象者への結果報告について改訂した。

IgA腎症の疑いが高い、低いだけではなく、経過観察が必要なグレーゾーンの結果報告を作成することとした。

バイオマーカー測定の進捗状況

- 現在、各研究参加施設で同意が得られた症例から測定を開始し、これまでに、約1300検体の測定を完了した。順次スコアリングを行い、結果報告を行っている
- 今後、120検体/月ほどのペースでの測定が可能である

結果報告の方法

結果報告のパターン

IgA腎症の可能性が高い群、低い群だけではなく、両者のボーダーラインと判断される群に対する結果報告パターンを作成した

IgA腎症の可能性の高低にかかわらず、下記の項目については警鐘を鳴らす意味で結果報告パターンを改訂

- ➢ 血尿の再現性の問題(生理の影響等)
- ➢ 蛋白尿が陽性
- ➢ 血中クレアチニン値が高値

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。しかし、血尿は陽性でしたので、来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。
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。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。
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、血液検査所見より、なんらかの腎障害の疑いがあります。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。
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。来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、または腎臓内科専門外来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。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。
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。しかし、血液検査所見より、なんらかの腎障害の疑いがあります。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。

さらに、できるだけ再検査を受診していただくために、追加結果報告書を作成した

追加報告書 (都内)

下記の一項目でも該当する方は、腎炎の疑いがあります

1. 過去5年間で血尿を複数回指摘されたことがある
2. これまでの健診・人間ドック等で蛋白尿を指摘されたことがある
3. 風邪をひいた際に、コーラ色の尿が出たことがある(肉眼的血尿)
4. 血縁者のなかに腎臓病の方がいる

別紙にご報告させていただきました本研究の結果以外に、腎炎を示唆する所見として、上記項目があげられます。上記項目のいずれかに該当される方は、腎炎の可能性が否定できません。
腎臓内科専門外来でのより詳細な血液・尿検査が必要ですので、順天堂大学付属順天堂医院腎・高血圧内科、または、東京慈恵会医科大学付属腎臓・高血圧内科への受診をお勧めいたします。

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」
順天堂大学腎臓内科
研究代表者:鈴木祐介　研究事務局:鈴木仁

東京慈恵会医科大学附属病院腎臓・高血圧内科
研究代表者:川村哲也

平成25年8月の登録状況

【カッコ内の数字は、7月までの登録数です】

施設名	倫理委員会承認取得番号	各施設からの受診者		8月合計	累積合計
大学					
順天堂大学 腎・高血圧内科	[illegible]				36
東京慈恵大学 腎臓・高血圧内科	[illegible]				
宮崎大学 第一内科	[illegible]				
琉球大学	[illegible]				
山形大学					

健診施設	倫理委員会承認取得番号	健康診断	人間ドック	8月合計	累積合計
東京都					
公益財団法人東京都予防医学協会	2011-16-1		5	5	51
医療法人社団元気プラザ	H24-2号		0	0	34
医療法人社団同友会	[illegible]		5	5	66
医療法人財団慈生会野村病院	12-002		5	5	69
宮崎県					
社会保険宮崎江南病院	平成24年4月9日承認	2		2	53
医療法人同心会古賀健診センター	平成24年6月25日承認	H25年7月で終了			772
医療法人社団紘和会平和台病院	平成24年4月27日承認	H25年4月で終了			167
延岡市医師会病院	平成24年4月3日承認	H25年5月で終了			179
沖縄県					
浦添総合病院健診センター	2013年7月8日承認	24		24	45
敬愛会ちばなクリニック	[illegible]				0
豊見城中央病院附属健康管理センター	[illegible]				0
山形県					
山形市医師会健診センター		5		5	5
やまがた健康推進機構山形検診センター	[illegible]	2		2	29
日本健康管理協会山形健康管理センター		4		4	7
高畠町役場げんき館					0
合計		37	15	52	1477

追加報告書の意図

① 実際には、血尿単独のケースで定期フォローされずに、後に病状が進行してIgA腎症と診断されるケースが少なくない。

② グレーゾーンの参加者、尿蛋白陽性者、血清クレアチニンが高値であるケースでは、腎臓専門外来にて詳細な検査を受けていただきたい。また尿潜血陽性の再現性を確認するためにも腎臓専門外来を受診していただきたい。

尿潜血単独で泌尿器科的な検査のみで「問題ないですよ」の一言が、①のリスクを高めてしまう。

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)
「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」

第 2 回　宮崎大学との合同会議

日時　：　平成 26 年 2 月 22 日（土）　17：00　～18：30
場所　：　ホテルスカイタワー宮崎　3 階「ナイル」
（宮崎市高千穂通 2-1-26　電話：0985-31-1111

開会の挨拶

会議　議題

1. 1 年目・2 年目検体登録状況　（鈴木祐介）
2. 解析の進捗と結果送付状況について　（鈴木仁）
3. 宮崎での同意率と陽性者の比率について　（坂本なほ子）
4. 2 年目フォローアップ研究における確認票について　（鈴木仁）

ディスカッション
　宮崎協力施設での問題点
　今後の研究について

閉会の挨拶

以上

出席者　宮崎大学医学部　藤元昭一
宮崎大学付属病院　福田顕宏
宮崎大学医学部　岩切太幹志
宮崎大学医学部　山下靖宏
同心会古賀健診センター　油屋順子
紘和会平和台病院　長友優尚

順天堂大学医学部　鈴木祐介
順天堂大学医学部　鈴木仁
順天堂大学医学部　坂本なほ子
順天堂大学医学部　牧田侑子
順天堂大学事務局　双樹悦子

【議事録】

2回目の会議になります

血尿患者に対してIgA腎症診断バイオマーカーを測定することで、潜在的IgA腎症患者把握を目的として研究を始めた

腎生検により診断がつく進行性したIgA腎症患者は、5～6000人位／年

しかし、IgA 腎症の患者さんがもっとたくさんいるのではないかとの判断のもと、その人数を把握していこうということから始めた

昨年の中間解析の結果、同意率の高いところからの解析の結果、母集団に対して0.9%がスコアを満たし、IgA腎症の可能性があると考えられた

そこで、今年から山形県、沖縄県に新たに参加

宮崎と都内は1年で終了となった

リクルート状況　total 2000人　（うち、宮崎1171人）

沖縄 497人　山形 56人　都内は新たに参加していただける施設を探している

宮崎2年目フォローアップ300人程集めていただいている（古賀クリニックと平和台病院）

1. 1年目2年目の検体登録状況

○検体を頂いてから、バイオマーカーの測定、スコアリングをして、結果報告となる

○糖鎖異常 IgA1（協和メディックス)、糖鎖異常ＩｇA1に対するIgA、IC測定を行うにあたり1000ul程必要となる

○スコアリングの方法　⇒　各バイオマーカーデータと臨床データを組み合わせ、ロジスティックモデルを用い、多変量解析をすることでIgA腎症の診断の有用性を検証

○健常者とIgA腎症での95%信頼度区間において、10点満点で、3点以下をIgA腎症の可能性が低い、7点以上を可能性が高い、中間の方をグレーゾーンと判定している

○当院における腎炎患者の振り分けは感度80%　特異度　であった

本研究においては、血尿をスコアリングの因子に加えるとスコアが上昇してしまうため、本研究においては血尿因子を除いている

○結果報告に関しては血尿有無、蛋白尿有無、スコア値によってA～Cに分けて結果を送付している

○実際のGdIgA1, IC, GdIgA1-IgA, IgA値を示す

○宮崎、東京、沖縄、山形でA～C判定の分布に偏りがあった

○宮崎の施設間においてはバイオマーカー値に偏りは認められなかった

○2年目フォローアップでスコア測定が終了した50名について

・2年目に尿潜血陰性している方が32例

・スコアに関しては1年目2年目で相関を認めている

○順天堂２年目フォローアップ患者について
・B 判定の患者で１名腎生検を行った患者は IgA 腎症の診断に至った

○血尿の再現性の確認
1 年目に A～C 判定となった方が今後どのような転機をたどるのか調べるためにも 2, 3,年目のフォローが必要と考える

２．解析の進捗と結果送付状況について

３．宮崎での同意率と陽性者の比率について

○リクルート率、参加率について
生理中の女性でも血尿陽性であっても検体採取していただいている
宮崎江南においては生理中の女性は母集団から覗いている
4 施設血尿割合 7.2%　3 施設では 7.6%
B 判定　4 施設 0.9%　3 施設 0.9%

○サンプルサイズ　15229 必要
宮崎県内 3 施設 16000 人に達しているため、宮崎県の B 判定率は 0.9%と判断できる

（問題点）

・重複受診者がいること、生理中患者は血尿陽性と仮定している
・母数の生理中患者の割合が分からない
・生理中の患者は B 判定になりやすいなど傾向があるのか検討する必要がある
・血尿陽性者に対するスクリーニングの有効性の検証を行う必要がある
つまり B 判定のみではなく A、C 判定、いわゆる陰性の方もフォローすることで特異度の検証していく必要がある

○質疑応答
長友：B 判定の方が IgA 腎症発症する確率は予想としてどのくらいなのか？
⇒血尿、蛋白尿が持続して認めている方を腎生検した際には、スコアと IgA 腎症と診断に至った方の一致率（感度、特異度）は高い data を得ている。しかし、本研究は血尿、蛋白尿が持続しているわけではないので、一致率は落ちる可能性があると考えています。ただ、その中でもスコア高値で腎生検を行うと実際に IgA 腎症の診断に至る人がいたことも確かです。
藤元：血尿蛋白尿をスコアから外すと更に一致率は落ちてしまう？
⇒実際に腎生検に至った患者数が少ないため判断は難しいが、順天堂の患者で確認すると B 判定でも糸球体赤血球や顆粒円柱など腎炎を示す所見を認めない人がいる。しかし、今後どういった経過を辿るか分からないのが IgA 腎症という疾患だと考えている。ポテンシャルはあるが表面化していないだけかもしれない。

藤元：宮崎大学において健診で血尿陽性でありスコアB判定であったが、外来受診時には尿所見が陰性化していた方がいました。本人がはっきりさせたいと腎生検を希望したため、腎生検を行ったところIgA腎症だった症例がいました。
⇒その症例のように尿所見として表面化していない症例はいると思われます。今後、腎生検施行数が増えれば更に良いdataとなると思います。

藤元：なかなか腎生検まで至る人は少ないですが、腎生検を行った方の中に、スコアC判定でIgA腎症と診断のついた症例がありました。
油屋：今回、研究に参加してB判定ということで、腎生検を施行し、IgA腎症の診断がついた方がおられました。とても感謝されました。この研究に参加したから得られた結果ですので、とても良いモチベーションになります。
⇒症例数は少なくても、スコア判定と腎生検の結果が揃った症例が増えれば大きなインパクトになると思います。

鈴木祐介：健診で生理の方を除外するのではなく、生理による血尿陽性判定も陽性者と見なしスコアで鑑別しているが、各施設の認識はどうでしょうか？

藤元：尿所見異常を認めても、陰性化することがある。血尿に関しても、IgA腎症による血尿なのか生理の影響なのかは判断できないので、生理の血尿も血尿陽性者として判別すべきと私は思う。

〇IgA腎症の実態について　　（鈴木祐介）
母集団に対してB判定0.9%が真にIgA腎症であれば日本に500万人ものIgA腎症患者が潜在していることになる。本当なのだろうか。
・B判定、C判定の人たちはどのような転機を辿るのか
スコアをみると1年目に高値の方は持続して2年目も高値であり、1年目と2年目のdataは相関を示していた。しかし、尿所見異常は陰転化することもある。つまりは、潜在的にIgA腎症である人はたくさん存在しており、何かを契機に発症するのではないかと考えている。
そのdataを集めるためにも、B判定の人はB判定のまま経過し、どこかで発症するのか。C判定の人は、今後スコアが高値になることや、逆に陰性化することがあるのか。長期的な経過の中でどのように推移するのか見極める必要がある。

〇今後の課題
★IgA腎症患者の規模を把握する
★1次スクリーニングとして有用なのか判定する必要がある
（Aだったらどこまで安全か、B,C判定がどこまで危険なのか、どんな介入が必要なのか。）
転機を追うに当たって、リクルート率、同意率が高い施設。人口流動が低い地域の継続受診者が

多い施設での研究継続が必要と考えている。つまり、陰性の方のフォローができる環境が必要となる。宮崎県は理想的な環境と思っています。今後も継続して研究に協力していただければと思います。

〇質疑応答
藤元：A 判定でリスクから外した場合、倫理的に問題ないのか
⇒A 判定の中に IgA 腎症がいた場合、陰性だから心配ないとお返事することはできない。IgA のスコアは満たさなくても、SLE など他の腎炎の可能性もある。
油屋：A 判定であっても血尿を認めた事実はあるため検診は継続することが重要とお話ししている。
油屋：IgA 腎症の診断に至った方でも、A 判定の方もいました（治療していない方）。
⇒治療介入した方のスコアを調べたところ、スコアが下がっていました。治療介入であれ、自然寛解であれ、小児から大人に成長することで口蓋扁桃の免疫システムも変化することから、経過の中でスコア陰性化する方がいるかもしれないと考えています。将来的には学校検尿にも組み込めたらと考えています。中高一貫校であれば成長の過程をずっと追えますし。

油屋：今後長期に続くと思っていなかったため住所の登録などをしてこなかった。今後は長期的に研究が続くことを前提にして説明をしていきたいと思う。
藤元：倫理の問題についても継続申請を行う必要がある。

藤元：毎年サンプル採取が良い data となる？1 年目と 3 年目のように間が空いたものは data として使えない？
坂本：data 収集の大変さは分かりますが、毎年サンプル採取の方が良い data にはなります。
油屋：大変ですけど、システム化すれば問題ありません。

藤元：協力施設に何かプラスになるものがあれば・・・。機械で必要なものがあれば購入してもらうなど、これだけ協力していただいているので検討していただければと思います。

油屋：結果の手紙が分かりにくいとの意見がある。枚数が多く、内容がよく解らないと言われる。
藤元：半分くらいの人はよく解っていないでしょうね。
⇒図などを入れて分かりやすく。枚数を減らして、表現をマイルドに変えるよう検討します。

藤元：長期フォローアップを行うことを記載すると良いと思います。
⇒二年目のお返事ついて作成しますので、御意見いただけたらと思います。

福田：B 判定でも外来受診時は検尿異常がなかった場合はどうされていますか？
⇒陰性でも外来受診を続けていただくと尿所見異常が出てくる人がいる。くすぶっているため尿

所見異常が陽性化、陰性化する人がいると思われる。毎月は難しいので、3－6ヵ月毎に来ていただくか、風邪をひいて血尿がでたらすぐ来てくださいとお話しています。
山下：B判定で尿所見異常なしの人に対する説明が難しいですね。
⇒先ほどのスライドのように、表面化しないで、くすぶっている可能性があることを説明すると納得してくださる人は多いと思います。また、くすぶっているかもしれないことを伝えると、白黒はっきりさせたいと腎生検を希望する人もいました。

藤元：B判定でどのくらいの人が外来を受診しているのか。あまり多くないでしょうね。
⇒B判定を受けて、次年度の検診でも血尿陽性が出たら危機意識を持つ方は多いと思います。

藤元：1年目2年目でスコア一致しているのは、体質ということでしょうか。
⇒治療介入や自然寛解、成長過程でスコア値が動く人が出てきてもおもしろいと思います。

長友：糖鎖異常IgAと免疫複合体のどちらがスコアに影響しているのでしょうか？
⇒糖鎖異常IgAの影響が大きいですが、様々です。糖鎖異常IgAドミナントもいれば免疫複合体ドミナントもいる。バリエーションがあります。

藤元：沖縄のIgA値が高いのは何かあるのでしょうか？
⇒食事によるものか環境因子なのか。明らかなことは分かっていません。

藤元：IgA腎症が沖縄に多いわけではないですよね？
⇒特別に多いというdataはありません。また、total IgA値が高くても、糖鎖異常IgA値は高くない点からも、IgA腎症患者が多くないことの説明になるかもしれません。

坂本：江南の同意率が低いのはなぜでしょうか。
⇒福田：江南は他の施設と異なり、その場で説明して同意を取っていないからだと思います。

4.2年目フォローアップ研究における確認票について　（鈴木仁）

外来受診時に確認票の記載をお願いしたいと思います。
既往歴：慢性扁桃炎など他の疾患で扁桃を取った既往があるか
家族歴：検尿異常を指摘されているが受診していない等
基本的には○をつける程度の簡単なものを作成する予定です。ご協力お願い致します。

資料 6-d

厚労省難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業）

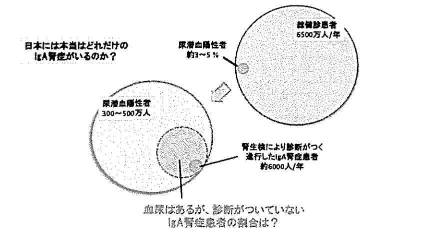
IgA腎症新規バイオマーカーを用いた

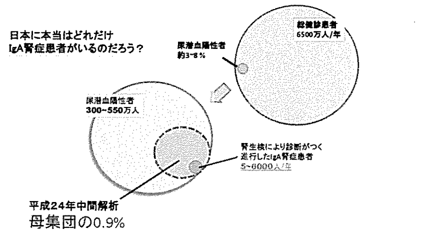
血尿2次スクリーニングの試み

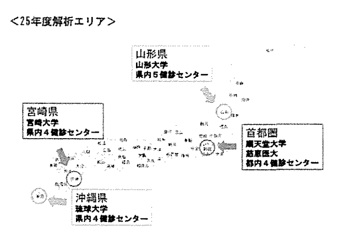
第2回 宮崎大学・宮崎協力施設 合同会議

日時：平成26年2月22日（土）

場所：ホテルスカイタワー宮崎 3階「ナイル」







平成26年1月
登録状況

施設名	倫理委員会承認取得番号	[illegible]		1月合計	累積合計	
[illegible]						
[illegible]	[illegible]					[illegible]
[illegible]	24-107 [illegible]					
[illegible]	[illegible]					
[illegible]	[illegible]					
[illegible]	[illegible]					
健診施設	倫理委員会承認取得番号	[illegible]	[illegible]	1月合計	累積合計	
[illegible]						
[illegible]	[illegible]			[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]		1	1	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	1	4	4	[illegible]	[illegible]
[illegible]	12-[illegible]			[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]						
[illegible]	[illegible]	[illegible]			[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]			771	(771)
[illegible]	[illegible]	[illegible]			167	(167)
[illegible]	[illegible]	[illegible]			175	[illegible]
[illegible]						
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	17	22	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	27		27	[illegible]	[illegible]
[illegible]			20	20	[illegible]	[illegible]
[illegible]						
[illegible]				[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]				[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]				[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]				[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]				[illegible]	14	(14)
合計		[illegible]	[illegible]	114	[illegible]	[illegible]

265

宮崎1年目登録

1171登録

497

56

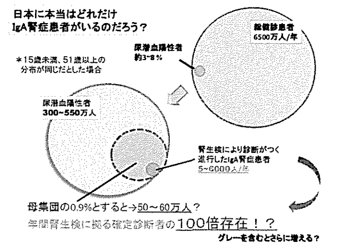
2年目フォローアップ研究（平成26年1月現在）

施設名	倫理委員会承認取得番号	2年目受診者（平成26年1月）	12月までの合計	累積合計
大学				
順天堂大学 腎・高血圧内科	第23-499号	6	13	19
東京慈恵大学 腎臓・高血圧内科	24-107 6873		0	0
宮崎大学 第一内科	961号	9	22	31
琉球大学	528		0	0
山形大学			0	0
宮崎県				
医療法人同心会古賀健診センター	平成24年5月25日承認	31	192	223
医療法人社団耕和会平和台病院	平成24年4月27日承認	0	33	33
延岡市医師会病院		0	17	17
社会保険宮崎江南病院		0	2	2
合計		48	279	326

本日の議題

1. 1年目・2年目検体登録状況
2. 解析の進捗と結果送付状況について
3. 宮崎での同意率と陽性者の比率について
4. 2年目フォローアップ研究における確認票について
5. 宮崎協力施設での問題点
6. 今後の研究について
7. ディスカッション

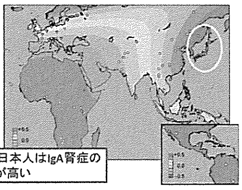
今後の研究について



日本にはIgA腎症患者が現在の100倍も存在する！？

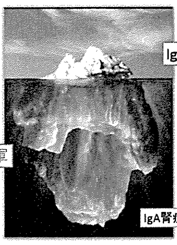
Geographic Differences in Genetic Susceptibility to IgA Nephropathy: GWAS Replication Study and Geospatial Risk Analysis

Krzysztof Kiryluk et al PLOS Genetics 2012



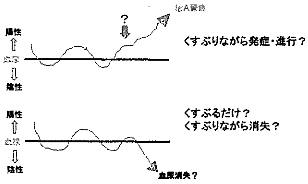
東アジア人・日本人はIgA腎症の疾患感受性が高い

仮説



B判定（C判定）の中にIgA腎症予備軍が存在する？

B／C判定の人達はどのような転帰をたどるのか？



転帰を確認する

A(陰性) → ………… → 尿所見、A(？%)、B(？%)、C(？%)、IgA腎症(？%)

B(陽性) → ………… → 尿所見、A(？%)、B(？%)、C(？%)、IgA腎症(？%)

C(境界) → ………… → 尿所見、A(？%)、B(？%)、C(？%)、IgA腎症(？%)

＜研究目的＞

1st stage: 潜在的IgA腎症患者の規模を把握する (H24-26)

2nd stage: 1次スクリーニング血尿陽性者へのスコア法による介入基準を明らかにする (H27-?)

スコア法を2次スクリーニングに用いるために

1～5年間経過観察

A(陰性) → ………… → 尿所見、A(？%)、B(？%)、C(？%)、IgA腎症(？%)

B(陽性) → ………… → 尿所見、A(？%)、B(？%)、C(？%)、IgA腎症(？%)

C(境界) → ………… → 尿所見、A(？%)、B(？%)、C(？%)、IgA腎症(？%)

血尿が出てもAだったらどこまで安全？
B／Cだったらどこまで危険？
どんなB／Cに要注意(介入する)？

2nd Stage 条件

- **リクルート率・同意率が高い施設**
- **人口流動が低い地域の継続受診者が多い施設**