

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. フォロアアップ研究の開始

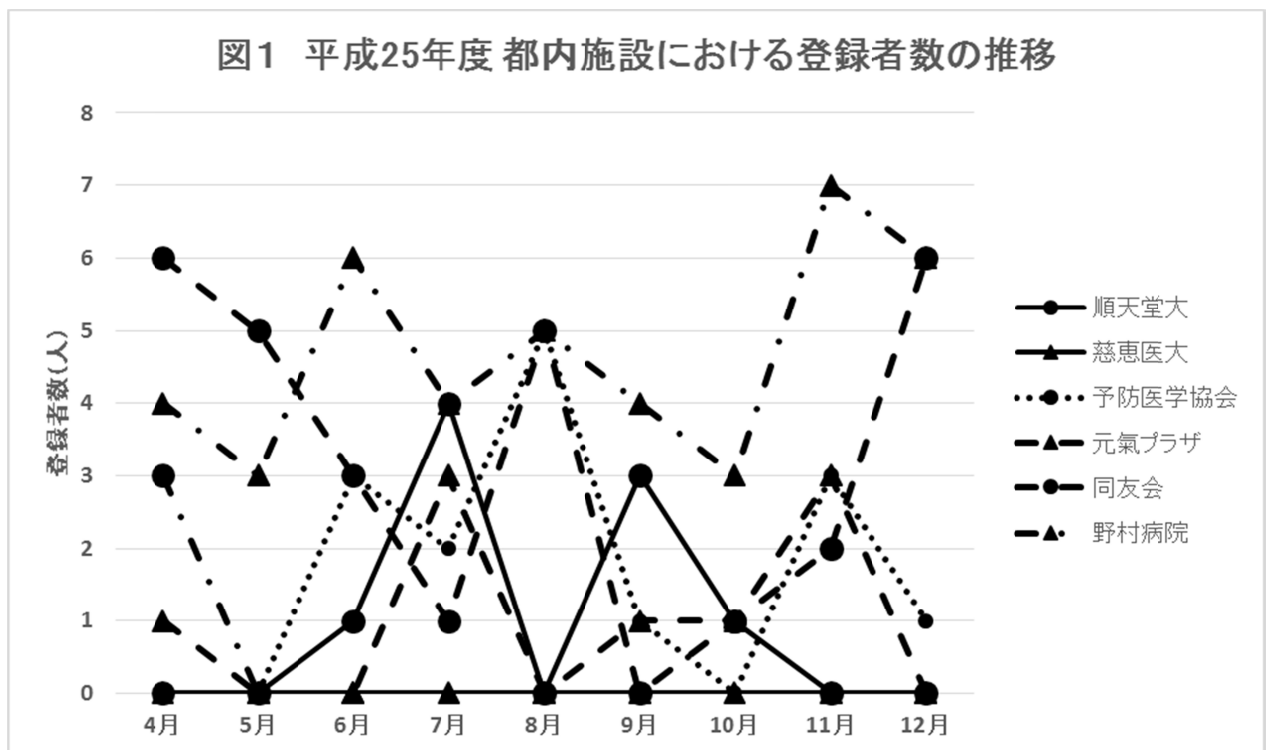
スコア返送者に対して、スコアの妥当性および転帰の確認を目的としたフォロアアップ研究を順天堂大学および慈恵医科大学で開始した。

(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 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。

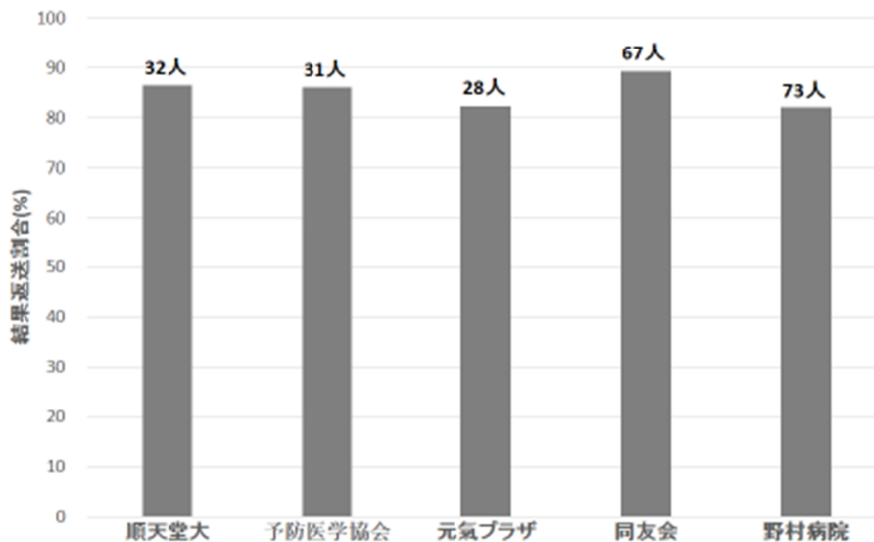
### C. 研究結果

1. 図1に登録数の経時的变化を施設毎に示す。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、昨年に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、ローテーション制によ

る検体のハンドリング・測定 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