

201413002A

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業)))

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 祐 介

平成 27(2015)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 (難治性疾患等実用化研究事業 (腎疾患実用化研究事業)))

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 26 年度 総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 鈴木 祐 介

平成 27(2015)年 4 月

目 次

I. 総括研究年度終了報告

「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. 分担研究年度終了報告

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	25
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	坂本なほ子	32
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	35
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	39
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	44
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	48
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 —特定健康診査による個人リスク評価に基づく、保健指導と連結した効果的な慢性腎臓病（CKD）地域医療連携システムの制度設計—	井関 邦敏	50

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	53
---------------------	----

IV. 資料	
1. 研究申請および平成26年度活動状況	57
2. 2年目検証研究	
a 検証研究実施計画書	60
b 検証研究 説明文・同意書 同意撤回書	67
3. 平成26年度順天堂大学会議プログラム	73
4. 平成26年度合同会議録・24.25年度合同会議録	
a 第4回都内4施設中間解析報告会議 (2014.06.05)	82
b 第2回琉球大学と沖縄施設との中間報告会議 (2014.06.28)	88
c 第3回宮崎大学・宮崎協力施設と順天堂大学との合同会議 (2015.01.08)	91
d 第5回都内2施設との最終報告会議および訪問記 (2015.02.05.02.14)	93
e 第3回琉球大学と沖縄4施設との最終報告会議 (2015.02.11~02.12)	96
f 第3回都内中間解析報告会議 (2014.07.04)	98
g 第2回宮崎大学との合同会議 (2015.02.22)	112
h 第1回沖縄キックオフ会議 (2013.07.13)	118
i 第1回山形キックオフ会議 (2013.09.26)	126
5. IgA腎症バイオマーカー研究取込システム	
a 取り込みシステムマニュアル	132
b システム改修・機能追加	134
6. 毎月検体登録状況報告書 (平成25年3月~平成26年1月)	135
7. 2年目フォローアップ登録状況	145
V. 班員名簿	155

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26年度 総括研究年度終了報告書

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

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業 (腎疾患実用化研究事業)))

平成 26 年度 総括研究年度終了報告書

「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」

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

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

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

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

毎熊 政行 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

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 颯弘 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・人間ドック（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健診の協力施設に対して、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年間で一次健診受診者から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昨年度の中間解析と同様の約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12月までに登録開始から1316例が登録され、平成26年度にかけ再検証可能なサンプルサイズが得られた。平成26年12月までに全ての登録が完了し合計2747名の同意が得られた。解析は終了し、全体の参加者の平均年齢は41歳、男性28%、女性72%と女性が約3倍多かった。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13.3%と47.5%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、既に東京、宮崎をあわせ約600名の参加者が外来や健診施設を受診し、その解析も進んでいる。そこでの検討では、既に腎生検が複数例施行され陽性判定者よりIgA 腎症の確定診断がなされている。また、1年以上を経ても個人のスコアの変動が少ないことも確認された。今後実用化に向けて、臨床転帰をより詳細に追跡し、精度の高いスクリーニングスコア法を確立していく必要がある。

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好な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高い診断率(特異度81%・感度91%)を有す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、上記バイオマーカーを用いた診断スコア法を用いて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26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健診施設で検証を完了させる一方で、平成25年度から行っている判定が確定した研究参加者の臨床的転帰をさらに追跡することで、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し、実用化に向けた精度の高いスコア法を確立する研究の基礎とする。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。

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1）。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。

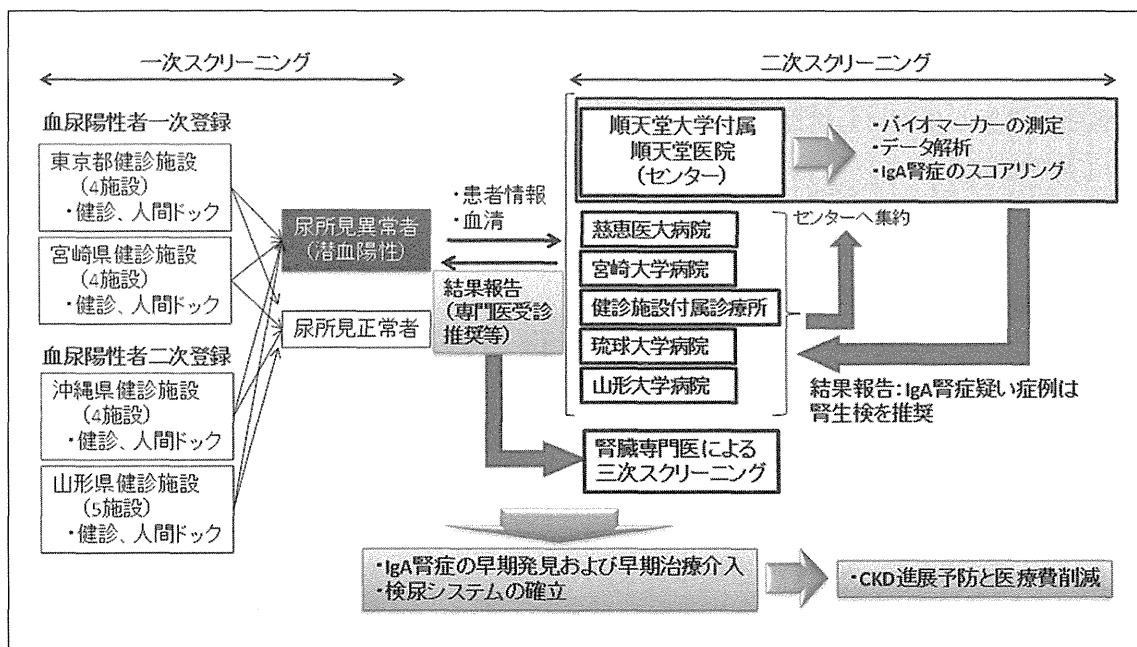
◆ 1次スクリーニング施設：

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）、社会保険宮崎江南病、同心会古賀健診センター、平和台病院、延岡医師会病院（以上宮崎県）
平成25年度より下記施設を追加している。

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、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、また各健診施設の附属診療所。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附属診療所を追加している。



(図1)

2次健診施設において図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

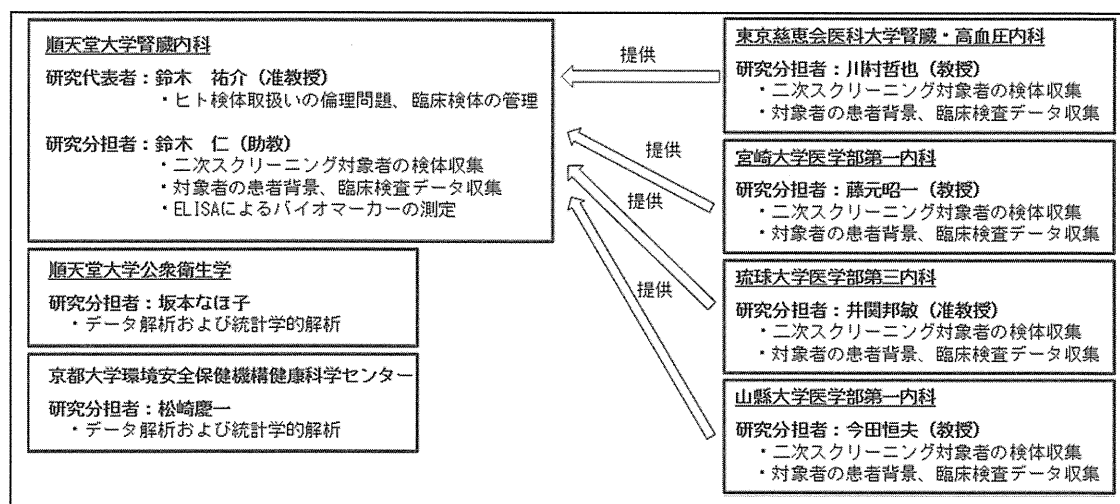
1) 「IgA 腎症新規バイオマーカーの測定お

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」
- 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ー宮崎県での活動・進捗状況ー」
 - 6) 「山形県健診施設および専門外来にお

- 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」ー特定健康診査による個人リスク評価に基づく、保健指導と連結した効果的な慢性腎臓病 (CKD) 地域医療連携システムの制度設計ー
- をそれぞれ分担して行う。



(図 2)

① 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。H24 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

② 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てることから、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。

③ 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覧参照）。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。

<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。

④ 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、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 5 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」

a. 対象

都内4か所の健診施設、宮崎県内4か所の健診施設、沖縄県内4か所の健診施設、山形県内5か所の健診施設において、平成24年から26年の間の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。リクルートに関しては、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施設と、事前の周知のみとに分かれた。調査全体のプロトコルの詳細については24年度の当研究班報告書に記述されている。また、宮崎県については詳細を25年度に記載した。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。

(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」

本年度は、上記目的の達成のため下記の項目を行った。

a. 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健診データを収集し、平成25,26年度における尿潜血陽性者の割合を算出した。尚、平成26年度については年度の途中であるため、11月30日までのデータを収集した。

b. 検尿異常者のフォローアップ体制の評価

京都大学健康科学センターにおける検尿異常者のフォローアップ体制について受診勧奨者数・受検者数などの調査を行い、2次スクリーニング体制について評価した。

(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

前年度に引き続き、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26年6月5日に、第4回都内中間解析報告会議を行い、平成25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—」

平成24～25年度にかけて、宮崎県の4つの健診施設の協力を得て、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し、バイオマーカーの測定を行った。

本年度は、データ解析と陽性者の臨床転帰の追跡を行うが、陽性者の追跡に関しては、上記4施設のうち同意を得た2施設（古賀健診センター、平和台病院）の協力を得て1年間フォローアップを行った。

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、順天堂大学に集約させた。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。

(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」

- ① 平成26年度は、平成25年度に引き続き、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。

(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」

沖縄県内の4つの住民健診施設(ちばなクリニック、沖縄県健康づくり財団、浦添総合病院健診センター、豊見城中央病院)を受診し試験紙法による検尿において血尿陽性であった受診者を対象とする。研究の目的を説明し、同意を得たうえで検体の一部を順天堂大学へ送付し測定・解析する。検査結果については後日、本人へ通知する。

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した。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4(f・g)》。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)。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25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2)を第1コホート参加施設に送り承認を取ったうえで、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12月までに都内と宮崎あわせて600名以上のフォローアップ研究の登録が進んでいる(資料7)。

平成24~25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、平成25~26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1.5~2万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。平成25年度沖縄県(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4(h・i)》、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、平成26年度12月末までに登録が完了し、第2コホートにより1316名の糖尿陽性者の解析が行われた。

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5)。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、順調に稼働させた。

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。検体受領ペースがー

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、平成24年度後半より一層効率の良い大量の検体測定が平成26年度まで維持された。

④ 平成26年度12月末までの判定状況

平成26年12月末までに、2747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。

参加者の平均年齢は41歳、男性28%、女性72%と女性が約3倍多かった。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)は47.5%、高値群(IgA腎症の可能性が高いB判定)は13.3%、中間群(C判定)は39.2%という結果であった。

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17.6%、沖縄県13.0%、山形県で11.9%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194.3U/mLであったのに対し、山形県の対象者では、平均172.0U/mLと低値であった。

2. 分担研究

(1)「IgA腎症新規バイオマーカーの測定および糖尿の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12月末までに東京都289例、宮崎県1142例、沖縄県1131例、山形県185例、合計2747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）は 12.4%、低値群（IgA 腎症の可能性が低い）は 48.6%、中間群（経過観察が必要とされる群）は 39.0%）であった。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 17.6%、沖縄県 13.0%、山形県で 11.9%とばらつきがみられることがわかった。血尿陽性者の割合は 7.5%、スコア法による IgA 腎症陽性者の割合は 0.3~1.4%と推定された。

また、診断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行い、宮崎県の 148 登録症例について、1 年目および 2 年目の健診結果および、スコアについて解析したところ、尿潜血については、2 年目の再現性は 56%であった。しかしながら、診断スコアについては 1 年目と 2 年目の結果間では、 $R^2=0.807$ と強い相関を認めた。

(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」

a. 実施状況

今回解析した 13 施設における対象者数は 120,245 名であった。各施設の実施状況を表 1 にまとめた。

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、最低値は施設 F の 1.3%、最高値は施設 M の健康診断で 30.8%であった。

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」）も推定し、最低値は施設 K、M の 0%、最高値は施設 B の 1.4%であった。

表 1 実施状況

施設名	対象健診者数	血尿数	検体数	判定数	リクルート率(%)	同意率(%)
A	12600	984	704	68	78.3	91.4
B	1328	188	152	16	88.8	91.0
C	2672	255	112	17	69.4	63.3
D	6127	426	55	6	12.9	100.0
E	14208	734	34	6	4.6	100.0
F	8991	206	94	16	45.6	100.0
G	10625	262	184	25	75.2	93.4
Gドック	9623	186	149	25	83.9	95.5
H	303	42	19	1	45.2	100.0
Hドック	6464	451	146	20	35.9	90.1
I	14202	723	307	42	42.5	100.0
J	14565	826	212	22	29.9	85.8
K	99	10	4	0	40.0	100.0
L	16158	1037	100	14	9.7	99.0
M	1644	760	8	0	1.6	66.7
Mドック	636	33	6	1	51.5	35.3
全体	120245	7123	2286	279		

表 2 推定割合

施設名	血尿割合		判定割合	
	%	95%CI	%	95%CI
A	7.1	6.7-7.6	0.7	0.6-0.9
B	12.9	11.1-14.7	1.4	0.8-2.8
C	6.0	5.1-6.9	0.9	0.5-1.3
D	7.0	6.4-7.6	0.8	0.6-1.0
E	5.2	4.8-5.6	0.9	0.7-1.1
F	1.3	1.1-1.5	0.2	0.1-0.3
G	2.3	2.0-2.6	0.3	0.2-0.4
Gドック	1.8	1.5-2.1	0.3	0.2-0.4
H	13.9	10-17.8	0.7	-0.2-1.6
Hドック	6.3	5.7-6.9	0.9	0.7-1.1
I	5.1	4.7-5.5	0.5	0.4-0.5
J	5.4	5.0-5.8	0.2	0.1-0.3
K	10.1	4.2-16	0.0	-
L	6.4	6.0-6.8	0.1	0.1-0.2
M	30.8	28.6-33.0	0.0	-
Mドック	1.8	0.8-2.8	0.3	-0.1-0.7

(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. 健診対象者数および尿潜血陽性者数
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 6,000 人の健康診断を行っていた。表 1 に平成 25 年度、26 年度における健診対象者、尿潜血陽性者数を示す。

表 1 : 平成 25 年度、26 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
H25 学生	279 (1.4)	141 (0.7)	83 (0.4)	145 (0.7)	648 (3.3)	19637
H25 職員	118 (2.0)	41 (0.7)	34 (0.6)	55 (0.9)	248 (4.1)	6034
H26 学生	219 (1.1)	118 (0.6)	51 (0.3)	132 (0.7)	520 (2.7)	19882
H26 職員	135 (2.2)	56 (0.9)	9 (0.1)	49 (0.8)	246 (4.0)	6226

b. 検尿異常者におけるフォローアップ者数の調査

京都大学健康科学センターでは学生定期健康診断における検尿異常者に対し診療所での 2 次スクリーニング検査が行われており、平成

26 年度は尿蛋白陽性者 (2+以上)、尿糖陽性者 (1+以上) に対して受診勧奨を行っていた。

表 2 に平成 26 年度の受診勧奨者数および呼び出し者数および受検者数、結果通知者数を示す。

表 2 : 平成 26 年度学生定期健康診断における尿蛋白・尿糖 2 次スクリーニング受検者数 (%)

	受診勧奨者数	受診者数	結果通知者数
尿蛋白 (2+以上)	62	53 (85.5)	45 (72.5)
尿糖 (1+以上)	77	64 (83.1)	62 (80.5)

(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 26 年 12 月末日時点で、合計 320 検体の収集を終え、結果返送もすべて完了した。

(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—」

2013 年 5 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。2014 年 9 月末で本研究は終了し、対象 938 例

中 514 例のフォローアップを行った。今後は、フォローアップのデータ解析と陽性者の臨床転帰をさらに追跡する。

(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」

平成 26 年度は、協力同意の得られた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) で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 26 年 1 月～12 月末までで計 129 例から同意を得て、血中糖鎖異常 IgA 値を測定・解析した。

(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」

下記に示す結果を得た。

研究対象者数

施設名	受診種別	健診受診者総数
浦添総合病院健診センター	健康診断	10751
	人間ドック	9690
敬愛会ちばなクリニック	健康診断	445
	人間ドック	8596
豊見城中央病院附属健康管理センター	健康診断	19162
沖縄県健康づくり財団(名称変更)	人間ドック	14735
沖縄県施設総計		63379

施設名	受診種別	血尿総数	リウルート数	検体数(参加同意者)
浦添総合病院健診センター	健康診断	262	262	196
	人間ドック	186	186	157
敬愛会ちばなクリニック	健康診断	55	55	25
	人間ドック	575	575	199
豊見城中央病院附属健康管理センター	健康診断	723	469	316
沖縄県健康づくり財団(名称変更)	人間ドック	826	252	247
沖縄県施設総計		2627	1799	1140

施設名	受診種別	測定数	解析結果返信数
浦添総合病院健診センター	健康診断	196	353
	人間ドック	157	
敬愛会ちばなクリニック	健康診断	25	224
	人間ドック	199	
豊見城中央病院附属健康管理センター	健康診断	315	315
沖縄県健康づくり財団(名称変更)	人間ドック	247	247
沖縄県施設総計		1139	1139

施設名	受診種別	測定数	対象外合計	研究対象者数
浦添総合病院健診センター	健康診断	196	0	196
	人間ドック	157	0	157
敬愛会ちばなクリニック	健康診断	25	0	25
	人間ドック	199	0	199
豊見城中央病院附属健康管理センター	健康診断	315	8	307
沖縄県健康づくり財団(名称変更)	人間ドック	247	0	247
沖縄県施設総計		1139	8	1131

母集団人数把握

施設名	受診種別	検体数(参加同意者)	対象外合計	研究対象者数
浦添総合病院健診センター	健康診断	196	0	196
	人間ドック	157	0	157
敬愛会ちばなクリニック	健康診断	25	0	25
	人間ドック	199	0	199
豊見城中央病院附属健康管理センター	健康診断	316	9	307
沖縄県健康づくり財団(名称変更)	人間ドック	247	0	247
沖縄県施設総計		1140	9	1131

施設名	受診種別	研究対象者数	生理者		B判定数	
			(全検)	生理中	全検体中	生理中
浦添総合病院健診センター	健康診断	196	14	182	26	2
	人間ドック	157	7	150	27	1
敬愛会ちばなクリニック	健康診断	25	0	25	2	0
	人間ドック	199	17	182	28	2
豊見城中央病院附属健康管理センター	健康診断	307	0	307	42	0
沖縄県健康づくり財団(名称変更)	人間ドック	247	36	211	22	0
沖縄県施設総計		1131	74	1057	147	5

研究対象者の結果報告判定内容

判定内容	各施設名			
	浦添総合	ちばな	豊見城	健康づくり
A1	154	125	170	151
A2	7	5	1	2
A3	14	5	6	5
A判定	175	135	177	158
B	53	30	42	22
B判定	53	30	42	22
C1	102	56	82	56
C2	15	2	1	7
C3	8	1	5	4
C判定	125	59	88	67
判定数	353	224	307	247
未判定	0	0	0	0
研究検体数	353	224	307	247
男	107	41	91	59
女	246	183	216	188

生理者	21	17	0	36
すべての登録状況				
対象外				
51歳以上				
血清不足				
欠番			1	
尿潜血対象外			8	
2回目健診				
登録数	353	224	316	247
	健診 196	健診 23		
	ドック 157	ドック 196		

D. 考察

1. 研究全体

都内および宮崎県の8健診施設から、平成24年から25年度にかけての1年間の登録期間に1431例の登録が得られた。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、平成25年度から平成26年度にかけ参加した沖縄県、山形県の施設に対しても同様な登録ノウハウを適応し、合計で1316名の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12月までに2747例全ての結果報告を完了させた。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(289):宮崎(1142)=1:4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、要因の一つとしてあげられる。都内での患者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(185):沖縄(1131)=1:6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もある。

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。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のか」、あるいは「(A判定の人が見る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基礎疾患を有する慢性腎臓病の可能性が否定できないこと