

などから、見逃しの危険性を回避するための倫理的配慮のもとで、敢えて7パターンの専門外来の受診を喚起する文章を準備し、さらに都内、宮崎、沖縄、山形県全て統一した表現とした。この表現方法で山形、沖縄県で当初より対応したが、この2県では大きな問題は生じなかった。

地域、施設により男女比などに若干のばらつきはあるものの、都内、宮崎、沖縄、山形の参加者の平均年齢は40~42歳と変わらなかった。しかし、本研究参加者のスコアを高値群 (IgA腎症の可能性が高い B 判定: 13.3%)、低値群 (IgA腎症の可能性が低い A 判定: 47.5%)、中間群 (C 判定: 39.2%) の3群に分け、地域別に解析すると、スコア高値の B 判定群が、宮崎県で 10.7%、東京都 17.6%、沖縄県 13.0%、山形県で 11.9%と、参加者の人数に差はあるものの陽性者の比率に若干の地域差が示唆された。都内で B 判定者が多い原因として、都内では研究同意者が少ない一方で、逆に参加同意した者は長年持続性の血尿陽性者を多く含んでいた可能性も考えられた。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。これが A 判定率に影響した可能性 (都内: 宮崎: 沖縄: 山形= 36:42.4:57:54.6%) がある。今後スコアリングに用いる他の主成分に関してもより詳細に検討し、地域差に影響を及ぼしている背景を分析する必要がある。

都内の一部健診施設では、平成 25 年度以降新規契約した健保組合や学校法人があるため、平成 26 年度開始の新規登録者が若干名含まれる。一方、宮崎県では、平成 25 年 9 月の社会保険宮崎江南病院を最後に 1 年間の登録を終了し、フォローアップ研究に移行している。宮崎県では、約 2 万 3 千人の対象者から 1142 の

検体(重複者を含まない)が解析された。中でも同意率が高い 3 施設の 1115 検体の解析から推定された潜在的 IgA 腎症の母集団比率は、0.8% (95%CI; 0.7-0.9%)であった。これは、初年度の中間解析の結果 (0.9%) に類似した結果となった。しかし、第 2 コホートでリクルート率、同率の高かった施設 (沖縄の施設) は限られ、そこでの解析では血尿陽性率が低く、母集団比率も 0.3%と低かった。それ以外の施設での血尿陽性率は、他の都県とは同様であるため沖縄に限った現象ではない。しかし、母集団比率いずれにしても我々想像以上に多い結果となった。日本では健診で尿検査を受けている人は、少なく見積もっても年間 5000 万人はいる可能性がある。今回の母比率が 15 歳未満と 51 歳以上にも同様に適応されると仮定した場合、本邦の腎生検による新規 IgA 腎症診断数が年間約 5000 人であることを考えると、潜在的 IgA 腎症患者 15~40 万人以上となり、非常に多いことが想像される。GWAS 解析に基づく大規模な遺伝子解析から想定される IgA 腎症の疾患感受性マップが最近報告された (Krzysztof Kiryluk et al. PLOS Genetics 2012)。明確な人種・地域差があることが判明し、特に東アジア、それも日本人に IgA 腎症の感受性が非常に高いことが示された。その点で、今回の結果は、きわめて興味深い。果たして、今回の研究における B 判定者に腎生検を施行して IgA 腎症と確定できる患者がどれほどいるのか、あるいは IgA 腎症予備軍、あるいは血尿発作を繰り返すくすり型 IgA 腎症が含まれるのかなど、今後慎重に検討しなくてはならない。その点で、既に宮崎や都内で開始しているフォローアップ研究を今後も続け、各判定者の臨床的転帰を追跡することで、将来的には本スコアの実用化に向け、2 次スクリーニ

ングでどういった血尿陽性者に介入すべきかのより精度の高いスコア法を確立するための研究の継続が必要と考えられた。

## 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」

既存の IgA 腎症のスコアリングシステムは、地域別に解析すると、スコア高値群 (B 判定) が、宮崎県で 10.7%、東京都 17.6%、沖縄県 13.0%、山形県で 11.9%であり、スコア低値群 (A 判定) が、宮崎県で 42.4%、東京都 36.0%、沖縄県 57.0%、山形県で 54.6%とばらつきがみられた。また、リクルート率・同意率の高い施設から得られた結果を基にした解析では、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、潜在的 IgA 腎症患者規模が予想よりはるかに大きいことが判明した。臨床的に有用性の高いスコアリングシステムの構築のために、研究対象者の臨床転帰に追跡が必要である。

### (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」

リクルート率が高い施設は、施設 B と施設 G の人間ドックで 80%を超えていた。同意率に関しては、全体的に高率であるが、施設 M の人間ドックが 30%台と非常に低率であり、次に同施設 M の健康診断が 67%と低率であった。

本結果から得られた血尿陽性者の割合は、既報の 3~5%に比べ高値であったが。これは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た。

潜在的な IgA 腎症と判定される者の割合は、0%から 1.4%と推定された。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。

### (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」

1. 健康診断における尿潜血異常率について  
受検者数・陽性所見者数は平成 23, 24 年度の結果および東京都予防医学協会の既報と比しても大きな違いは認めていない。また、京都大学は 10 学部 13000 人余の学部学生が所属し、教職員数も約 7000 人を数える総合大学であるため、健診の対象も幅広く結果の一般化可能性が高い。以上より、本邦の健診における尿潜血異常は約 2~4%に認められると推測される。

### 2. 2 次スクリーニング受検率および受検者の意識について

学生定期健康診断における尿蛋白・尿糖の陽性者への受診勧奨に対し、尿蛋白陽性者の 85.5%、尿糖陽性者の 83.1%が保健診療所での 2 次スクリーニングを受検していた。2 次スクリーニングの現場では発見される可能性のある疾患 (糸球体腎炎・糖尿病) やその予後などについての質問が多く、対象者の疾患の早期発見・早期治療への意識は高いと考えられた。

### (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」

#### 1. 患者登録からスコア返送までのフローについて

スコアの返送率は、平成 26 年 12 月末の時点で 100%を達成した。本研究における検体回収、測定およびスコアリング、結果返却

までのフローを研究事務局で行っており、一貫したシステムとして稼働した成果と考えられた。

## 2. フォローアップ研究の結果について

平成 25 年度より 2 施設で開始されたフォローアップ研究に計 29 名がエントリーされた。年齢の平均は 43.6 歳と IgA 腎症の好発年齢に一致していた。また、1 年目の結果は B 判定群 (IgA 腎症の可能性が高く、早期の腎臓内科専門外来受診を勧奨) が 75.9% を占めていた。これらの結果から、エントリー者は IgA 腎症の疑いが比較的高い患者が登録されており、外来においても腎生検による確定診断が多く行われる可能性が高いと考えられる。

### (5) 「IgA 腎症新規バイオマーカーを用いて血尿の 2 次スクリーニングの試み—宮崎県での活動・進捗状況—」

今回の基礎検討で、血尿に関する標準化が図れば、IgA 腎症の早期発見・診断ばかりでなく、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極めて重要な研究である。今後、同研究参加者の臨床転機を追跡することで本スコア法の有用性を検証することは重要である。

### (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」

平成 26 年度は山形県の健診施設 5 施設の協力が得られ、順調に昨年度を上回る計 129 例の尿潜血陽性者の検体が収集、測定・解析された。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。

### (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」

今後、経過観察および一部に腎生検を施行し IgA 腎症か否かを追跡し、診断スコアの有用性を検討する必要がある。

## E. 結論

適切な研究体制が整備・運営され都内、宮崎県の 8 協力施設 (第 1 コホート) に加え、沖縄、山形県の 9 協力施設 (第 2 コホート) から登録が順調に進み、平成 26 年度 12 月までに 2747 名の登録が完了し、その結果は全て参加者にフィードバックした。都内、宮崎県の施設ではフォローアップ研究が開始され、約 600 名の追跡解析が進んでいる。これまでの解析では、IgA 腎症の可能性の高い B 判定者と、可能性の低い A 判定者はそれぞれ 13.3% と 47.5% であった。一方、1 年目の登録が完了し同意率の高かった宮崎県の施設の尿潜血陽性者 1843 名の解析上、尿潜血陽性率は 7.3% (95%CI: 7.0-7.6%)、スコア法による IgA 腎症の潜在的陽性者の母比率は 0.8% (95%CI: 0.7%-0.9%) と推定され、昨年とほぼ同様な結果が得られた。また、追跡研究では 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ことが重要である。

## F. 健康危険情報

健康危険情報 (分担研究報告書には記入せずに、総括報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

【鈴木祐介】

1. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Matsuoka J, (他10名1番目) . Serum levels of galactose deficient IgA1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2014 Oct;18(5):770-7.
2. Suzuki Y, Nakata J, Suzuki H, Daisuke Sato, Tatsuya Kano, Hiroyuki Yanagawa, Keiichi Matsuzaki, Satoshi Horikoshi, Jan Novak, Yasuhiko Tomino. Changes in nephritogenic serum galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy following tonsillectomy and steroid therapy. (1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> authors equally contributed to this paper.) PLOS ONE 9(2):e89707. doi: 10.1371/journal.pone.0089707. eCollection 2014.
3. Maiguma M, Suzuki Y, Suzuki H, (他4名2番目) . Dietary zinc is a key environmental modifier in the progression of IgA nephropathy. PLOS ONE. 9(2):e90558. doi: 10.1371/journal.pone.0090558. eCollection 2014.
4. Kawamura T, Suzuki Y, Tomino Y (他28名16番目) ; 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. 2014 Aug;29(8):1
5. Aizawa M, Suzuki Y, Suzuki H, (他6名2番目) . Uncoupling of glomerular IgA deposition and disease progression in alymphoplasia mice with IgA nephropathy. PLOS ONE. 9(4):e95365. doi: 10.1371/journal.pone.0095365. eCollection 2014.
6. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, (他7名3番目) . A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. PLOS ONE. 9(5):e98081. doi: 10.1371/journal.pone.0098081. eCollection 2014.
7. Satake K, Shimizu Y, Sasaki Y, Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Horikoshi S, Honda S, Shibuya K, Shibuya A, Tomino Y Serum under-O-glycosylated IgA1 level is not correlated with glomerular IgA deposition based upon heterogeneity in the composition of immune complexes in IgA nephropathy. BMC Nephrol. 15:89, 2014.
8. Suzuki Y, Suzuki H, Makita Y, Takahata A, Takahashi K, Muto M, Sasaki Y, Kelimu A, Matsuzaki K, Yanagawa H, Okazaki K, Tomino Y. Diagnosis and activity assessment of IgA nephropathy: current perspectives on non-invasive testing with aberrantly glycosylated IgA-related biomarkers. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2014 Oct 30;7:409-14.
9. Yamaji K, Suzuki Y, Suzuki H, Satake

- K, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y.  
The kinetics of glomerular deposition of nephritogenic IgA. *PLoS One*. 2014 Nov 19;9(11):e113005.
10. Honjo K, Kubagawa Y, Suzuki Y, Takagi M, Ohno H, Bucy RP, Izui S, Kubagawa H. Enhanced auto-antibody production and Mott cell formation in  $\mu$  R-deficient autoimmune mice. *Int Immunol*. 2014 26:659-672.
  11. Suzuki Y, Suzuki H, Yasutake J, Tomino Y. Paradigm shift in activity assessment of IgA nephropathy—optimizing the next generation of diagnostic and therapeutic maneuvers via glycan-targeting. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2015 (in press).
  12. Sonoda Y, Gohda T, Suzuki Y, Omote K, Ishizaka M, Matsuoka J, Tomino Y. Circulating TNF Receptors 1 and 2 Are Associated with the Severity of Renal Interstitial Fibrosis in IgA Nephropathy. *PLOS ONE* 2015 in press
  13. 鈴木祐介、鈴木仁、富野康日己：「病因に基づくバイオマーカーを用いたIgA腎症の早期発見・診断・治療の試み」  
「Annual Review 腎臓2015」 in press
  14. 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 仁】
15. 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* 21: 5330-9, 2014
  16. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka K, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. *PLoS One* 23: e98081, 2014
  17. 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* 18: 770-777, 2014
  18. Suzuki Y, Suzuki H, Makita Y, Takahata A, Takahashi K, Muto M, Sasaki Y, Kelimu A, Matsuzaki K, Yanagawa H, Okazaki K, Tomino Y. Diagnosis and activity assessment of immunoglobulin A nephropathy: current perspectives on noninvasive testing with aberrantly glycosylated immunoglobulin A-related biomarkers. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 7: 409-14, 2014
  19. Nakata J, Suzuki Y, Suzuki H, Sato D, Kano 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* 21, e89707, 2014

20. 鈴木 仁、鈴木祐介：「IgA 腎症早期発見のための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」。腎・高血圧の最新治療, 2015 in press

【松崎 憲一】

21. Suzuki Y, Suzuki H, Makita Y, Takahata A, Takahashi K, Muto M, Sasaki Y, Kelimu A, Matsuzaki K, Yanagawa H, Okazaki K, Tomino Y. Diagnosis and activity assessment of immunoglobulin A nephropathy: current perspectives on noninvasive testing with aberrantly glycosylated immunoglobulin A-related biomarkers. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014 Oct 30;7:409-14. doi: 10.2147/IJNRD.S50513. eCollection 2014. Review. PMID: 25378944 [PubMed]

22. Nakata J, Suzuki Y, Suzuki H, Sato D, Kano 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.* 2014 Feb 21;9(2):e89707. doi: 10.1371/journal.pone.0089707. eCollection 2014. PMID: 24586974

23. 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 Oct;18(5):770-7. doi: 10.1007/s10157-013-0921-6. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24477513

24. 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.* 2014 Jun;18(3):481-6. doi: 10.1007/s10157-013-0849-x. Epub 2013 Aug 4. PMID: 23913115

【藤元 昭一】

25. 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 immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 29(8):1546-53, 2014

26. 小松弘幸, 中川秀人, 岩切太幹志, 戸井田達典, 福田顕弘, 菊池正雄, 佐藤祐二, 北村和雄, 藤元昭一 : IgA 腎症を原疾患と

- する長期維持透析患者の特徴. 日腎会誌 2014 ; 56 (8) : 1251-1259
27. 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.* 2013;37(6):649-56
  28. 小松弘幸, 佐藤祐二, 菊池正雄, 中川秀人, 福田顕弘, 岩切太幹志, 戸井田達典, 北村和雄, 藤元昭一: 若年(ティーンエイジ)で診断された IgA 腎症患者の臨床病理学的特徴と予後因子の解析。 *宮崎医学会誌* 37:111-118, 2013
  29. Komatsu H, Fujimoto S, Kikuchi M, Sato Y, Kitamura K: Tonsillectomy delays progression of advanced IgA nephropathy to end-stage kidney disease. *Ren Fail* 34:448-53, 2012
2. 学会発表
- 【鈴木 祐介】
1. Suzuki Y., Suzuki H., Junichi Yasutake, Yasuhiko Tomino. Serum galactose-deficient IgA1 detected by specific monoclonal antibody KM55 is increased in IgA nephropathy patients. The ASN (American Society of Nephrology) 47<sup>th</sup> Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2014
  2. Suzuki Y, Suzuki H, Muto M, Okazaki O, Nakata J, Tomino Y. Pathological role of palatine tonsil in IgA nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology, Tokyo, 2014
  3. Muto M, Suzuki Y, Suzuki H, Joh K, Izui S, Huard B, Tomino Y. The pathogenetic role of tonsillar B cell producing APRIL in IgA nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology, Tokyo, 2014
  4. 鈴木祐介: IgA 腎症惹起性 IgA および免疫複合体産生における口蓋扁桃の役割とその制御. ワークショップ 第 57 回日本腎臓学会学術総会 横浜 2014.
  5. 鈴木祐介: IgA 腎症～新規バイオマーカーを用いた診断・治療選択の可能性～ よくわかるシリーズ 第 44 回日本腎臓学会東部学術大会、東京 2014
  6. Suzuki Y: IgA mediated induction of glomerular injury. 13th International Symposium on IgA nephropathy, Nanjing, China, 2013
- 【鈴木 仁】
7. Suzuki H, Yanagawa H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka J, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Novel diagnostic approach for IgA Nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN), Tokyo May 14-17, 2014
  8. Suzuki H, Yanagawa H, Suzuki Y, Satake K, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Pathogenic roles of aberrantly glycosylated IgA1 containing immune complexes in IgA nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN), Tokyo May 14-17, 2014
  9. Suzuki Y, Suzuki H, Yasutake J, Tomino Y. Serum galactose-deficient IgA1

detected by specific monoclonal antibody KM55 is increased in IgA nephropathy patients. The ASN (American Society of Nephrology) 47<sup>th</sup> Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2014

【藤元 昭一】

10. 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 37 回 IgA 腎症研究会 2014.1.25
11. Fukuda A, Sato Y, Iwakiri T, Komatsu H, Kikuchi M, Kitamura K, Fujimoto S: Urine podocyte mRNAs as useful biomarker in human glomerular diseases. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014.5.16 (Tokyo, Japan)
12. Komatsu H, Fukuda A, 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. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014.5.16 (Tokyo, Japan)
13. Komatsu H, Sato Y, Miyamoto T, Nakata T, Nishino T, Tamura M, MD, 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 46th annual meeting & scientific exposition 2013.11 (Atlanta, USA)
14. 小松弘幸, 岩切太幹志, 戸井田達典, 辰元真理子, 菊池正雄, 福田顕弘, 福留理恵, 酒井理歌, 中川秀人, 佐藤祐二, 北村和雄, 藤元昭一：IgA 腎症による維持透析患者の特徴。第 58 回日本透析医学会学術集会・総会 2013.6 (博多)
15. 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 回日本腎臓学会学術総会 2013.5 (東京)
16. 鈴木祐介, 鈴木仁, 坂本なほ子, 藤元昭一, 川村哲也, 富野康日己：シンポジウム 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 56 回日本腎臓学会学術総会 2013.5 (東京)
17. 小松弘幸, 佐藤祐二, 宮本哲, 中田健, 西野友哉, 田村雅仁, 友雅司, 宮崎正信, 藤元昭一：軽度蛋白尿を呈する IgA 腎症患者に対する扁桃摘出術＋ステロイドパルス療法の有用性。第 37 回 IgA 腎症研究会 2013.1 (東京)
18. 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。第 37 回 IgA 腎症研究会 2013.1 (東京)
19. Miyamoto T, Nishino T, Nakata T, Sato Y, Arai H, Ishida K, Ishimatsu N, Komatsu H, Miyazaki M, Tomo T, Tamura M, Fujimoto S: Impacts of Tonsillectomy Plus Steroid Pulse Therapy on IgA Nephropathy Depending on Histological

Classification: A Multicenter Cohort  
Study.

ASN 46th annual meeting & scientific  
exposition 2012.11 (San Diego, USA)

20. Komatsu H, Fukuda A, Kikuchi M, Sato  
Y, Fujimoto S: Long-Term Survival after  
Dialysis Therapy in Patients with IgA  
Nephropathy.

ASN 46th annual meeting & scientific  
exposition 2012.11 (San Diego, USA)

21. Fukuda A, Iwakiri T, Komatsu H, Toida  
T, Tatsumoto M, Nakagawa H, Kikuchi  
M, Sato Y, Kitamura K, Fujimoto S:  
Urine Podocin:Nephrin mRNA Ratio  
(U-PNR) as a Useful Biomarker in IgA  
Nephropathy.

ASN 46th annual meeting & scientific  
exposition 2012.11 (San Diego, USA)

#### H.知的財産権の出頭・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

- ① IgA 腎症診断法 出願 (特許  
2012-1212781) (特開 2013-246127)

##### 2. 実用新案登録

##### 3. その他

血尿陽性者における潜在的 IgA 腎症診断  
法 (スコア法) 特許申請予定

## 分担研究年度終了報告書

研究分担者	鈴木 仁
	坂本 なほ子
	松崎 慶一
	川村 哲也
	藤元 昭一
	今田 恒夫
	井関 邦敏

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) ))

分担研究年度終了報告書

「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」

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・助教

研究協力者

牧田 侑子 順天堂大学大学院医学研究科・腎臓内科 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 大学院生

柳川 宏之 順天堂大学大学院医学研究科・腎臓内科 助教

研究要旨

IgA 腎症は、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。これまでの研究で、IgA 腎症患者においては、糖鎖異常 IgA1 と糖鎖異常 IgA1 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 (Multi-Hit theory)。そこで、糖鎖異常 IgA1、糖鎖異常 IgA1 と免疫複合体を形成する自己抗体の検出系を確立し、他の臨床マーカーと多変量解析することで 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。東京都 4 施設、宮崎県 4 施設の一次コホートからの尿潜血陽性者の登録に引き続き、平成 25 年度からは、沖縄県 4 施設、山形県 5 施設の二次コホートからの尿潜血陽性者の登録も開始した。H26 年度には、新たに 586 例の登録がなされた。一次登録コホート 1431 名、二次登録コホートからも 1316 名の尿潜血陽性者を登録することができた。上記スコアリングシステムを用いて IgA 腎症患者の割合を推定したところ、スコア高値群 (IgA 腎症の可能性が高い: 12.4%)、低値群 (IgA 腎症の可能性が低い: 48.6%)、中間群 (経過観察が必要とされる群: 39.0%) と判定された。スコア高値群の地域間でのばらつきがみられ、地域性を含めて因子解析を行っていく。我々が考案した IgA 腎症の診断スコアリングシステムを用いることで、潜在的 IgA 腎症患者規模が予想よりはるかに大きいことが判明した。临床上、IgA 腎症の初期には顕微鏡的血尿のみを呈し、経過中に蛋白尿が陽性になるケースが少なくない。そのうえで、本研究に引き続き、血尿陽性患者を長期的に経過観察する follow up 研究が必要不可欠と考える。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、現在までに東京都 27 例、宮崎県 562 例の登録が進んでいる。

## A. 研究目的

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%と大半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要する。これまでの基礎研究により IgA 腎症患者血中には、糖鎖異常 IgA1 が増加していることが明らかとなり、糖鎖異常 IgA1 の異常糖鎖を認識する Helix Aspersa agglutinin (HAA)レクチンを利用した方法により初めて定量的に確認された (Moldoveanu Z et al, *Kidney Int*, 2007)。我々は、Moldoveanu らとの共同研究でこの測定系を確立し、同様の検討にて日本人の IgA 腎症患者でも疾患活動性と相関することを確認している。さらに、糖鎖異常 IgA1 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。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 IgA1 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。しかし、我々は IgA 腎症 135 症例での予備研究で、血清パラメーターと臨床データを Logistic model 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。この背景をふまえ、複数の健診センターの健診・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。

## B. 研究方法

### a. 研究実施施設および対象

一次登録コホートである東京都の健診施設（元氣プラザ、同友会、東京都予防医学協会、野村病院の4施設）および、宮崎県内の健診施設（社会保険宮崎江南病、同心会古賀総合病院、紘和会平和台病院、延岡医師会病院の4施設）に加えて、沖縄県の健診施設（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、沖縄県総合保健協会の4施設）、山形県の健診施設（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、清永会矢吹病院の5施設）に参加いただき、尿潜血陽性者の二次登録を開始した。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。また、一次登録コホートでの尿潜血陽性の母集団比率解析をもとに、二次登録コホートにおいて、母集団比率の再検証を行う。次に、2次スクリーニング対象者の追跡研究として、腎生検結果を含めた臨床経過・転帰のデータ収集を行い、データベースを構築する。インフォームドコンセントを得た上で、対象者の検体（血清 5ml）は、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 (IgA、糖鎖異常 IgA1、IgA-IgG 免疫複合体、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。

#### ・血中バイオマーカー

- ① IgA
- ② 糖鎖異常 IgA1
- ③ IgA-IgG 免疫複合体
- ④ 糖鎖異常 IgA1 特異的 IgA

#### c. バイオマーカーのスコア化

上述したバイオマーカーと臨床データ (性別・年齢・血尿・尿蛋白量) 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。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でることから、当初のスコアリングシステムより血尿を除外し、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 腎症患者と健康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

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明らかとなり、結果報告の際に、その点も踏まえて、腎臓専門医受診を推奨する内容を加えることとした。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 (別表 1)。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。A 判定といっても、一度は尿潜血陽性を認めていることから、検診または、腎臓専門医での経過観察を推奨する結果報告内容としている。上記の結果報告に基づき、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。

#### e. 尿所見異常とバイオマーカーの再現性の検証

宮崎県の古賀総合病院と平和台病院にて健診を 2 年間連続で受診された方を対象に、尿潜血、あるいは尿蛋白の再現性、またバイオマーカーのスコア値の変化を解析した。

#### (倫理面への配慮)

インフォームドコンセントを得た上で、対象者の検体 (血清 5ml) は、各病院・診療所で回収されたのち、匿名符号化したうえで、順天堂大学医学部腎臓内科に送付される。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。

## C. 研究結果

### a. 研究体制と登録状況

東京都 4 施設、宮崎県 4 施設の一次登録コホートからの尿潜血陽性者の登録に引き続き、平成 25 年度からは、沖縄県 4 施設、山形県 5 施設の二次登録コホートからの尿潜血陽性者の登録も開始した。H26 年度には、新たに 586 例の登録がなされた。

研究登録期間内に上記 17 施設を受診した健診者総数は 15 万人以上であり、そのうち血尿陽性者は 5.3%であった。一次登録コホート 1431 名、二次登録コホートからも 1316 名の尿潜血陽性者を登録することができた。血尿陽性者のリクルート率は、施設間の差が比較的大きいものの、同意率に関しては、いずれの施設でも高率であり、平均 93.5%であった。また、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、現在までに東京都 27 例、宮崎県 562 例の登録が進んでいる。

### b. バイオマーカー測定系

平成 26 年 12 月末までに、東京都コホート 289 例、宮崎県コホート 1142 例、沖縄県コホート 1131 例、山形県コホート 185 例、合計 2747 検体について、同意取得後、匿名符号化し順次センター病院である順天堂大学に送付いただいた。

### c. スコアリングと結果判定

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: 12.4%)、低値群 (IgA 腎症の可能性が低い: 48.6%)、

中間群 (経過観察が必要とされる群: 39.0%) の 3 群に分けた (別表 1)。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。リクルート率・同意率の高い施設から得られた結果を基にした解析では、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。

### d. 診断スコアの再現性

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について、まず、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。尿潜血については、2 年目の再現性は 56%と低く、蛋白尿については、陽転化したケース、陰転化したケースともに 4 例ずつみられた。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、 $R^2=0.807$  と強い相関が認められた (別図 1)。

## D. 考察

平成 26 年度では、東京都、宮崎県、沖縄県、山形県の計 17 施設から、新たに 586 例の登録がなされ、研究期間 3 年間で合計 2747 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。

しかしながら、一次、二次コホートともに、登録数およびリクルート率・同意率の地域差を認めた。参加協力施設の登録数は山形県 (185) : 東京都 (289) : 宮崎県 (1142) : 沖縄県 (1131) = 1 : 1.6 : 6.2 : 6.1 と、山形県、東京都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が、要因の一つとしてあげられる。都内での参加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。また、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がある。

我々が確立してきた既存の IgA 腎症のスコアリングシステムは、地域別に解析すると、スコア高値群（B 判定）が、宮崎県で 10.7%、東京都 17.6%、沖縄県 13.0%、山形県で 11.9%であり、スコア低値群（A 判定）が、宮崎県で 42.4%、東京都 36.0%、沖縄県 57.0%、山形県で 54.6%とばらつきがみられることがわかった。また、リクルート率・同意率の高い施設から得られた結果を基にした解析では、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、潜在的 IgA 腎症患者規模が予想よりはるかに大きいことが判明した。本スコアリングシステムを検証し、臨床的に有用性の高いスコアリングシステムを構築するためには、研究対象者の臨床転帰に追跡が必要である。今後、2 次スクリーニング施設での外来受診を推奨し、血尿の再現性、蛋白尿陽性化率、腎生検による確定診断等、臨床的転帰を追跡していく。

#### E. 結論

尿潜血陽性者に対して、我々が考案した IgA 腎症の診断スコアリングシステムを用いることで、潜在的 IgA 腎症患者規模が予想よりはるかに大きいことが判明した。临床上、IgA 腎症の初期には顕微鏡的血尿のみを呈し、経過中に蛋白尿が陽性になるケースが少なくない。そのうえで、本研究に引き続き、血尿陽性患者を長期的に経過観察する follow up 研究が必要不可欠と考える。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- [Suzuki 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* 21: 5330-9, 2014
- Yanagawa H, [Suzuki H](#), Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka K, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. *PLoS One* 23: e98081, 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 immunoglobulin (Ig) A1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 18: 770-777, 2014
- Suzuki Y, Suzuki H, Makita Y, Takahata A, Takahashi K, Muto M, Sasaki Y, Kelimu A, Matsuzaki K, Yanagawa H, Okazaki K, Tomino Y. Diagnosis and activity assessment of immunoglobulin A nephropathy: current perspectives on noninvasive testing with aberrantly glycosylated immunoglobulin A-related biomarkers. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 7: 409-14, 2014
- Nakata J, Suzuki Y, [Suzuki H](#), Sato D,

Kano 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* 21,  
e89707, 2014

グシステムについて、特許申請中である。

2. 実用新案登録

特記事項なし

3. その他

特記事項なし

- ・ 鈴木 仁、鈴木祐介：「IgA 腎症早期発見のための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」。腎・高血圧の最新治療, 2015 in press

2. 学会発表

- ・ Suzuki H, Yanagawa H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka J, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Novel diagnostic approach for IgA Nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN), Tokyo May 14-17, 2014
- ・ Suzuki H, Yanagawa H, Suzuki Y, Satake K, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Pathogenic roles of aberrantly glycosylated IgA1 containing immune complexes in IgA nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN), Tokyo May 14-17, 2014
- ・ Suzuki Y, Suzuki H, Yasutake J, Tomino Y. Serum galactose-deficient IgA1 detected by specific monoclonal antibody KM55 is increased in IgA nephropathy patients. The ASN (American Society of Nephrology) 47<sup>th</sup> Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

尿潜血陽性者の早期 IgA 腎症スクリーニン

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)は認められませんでしたので、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。

表1. 結果報告様式

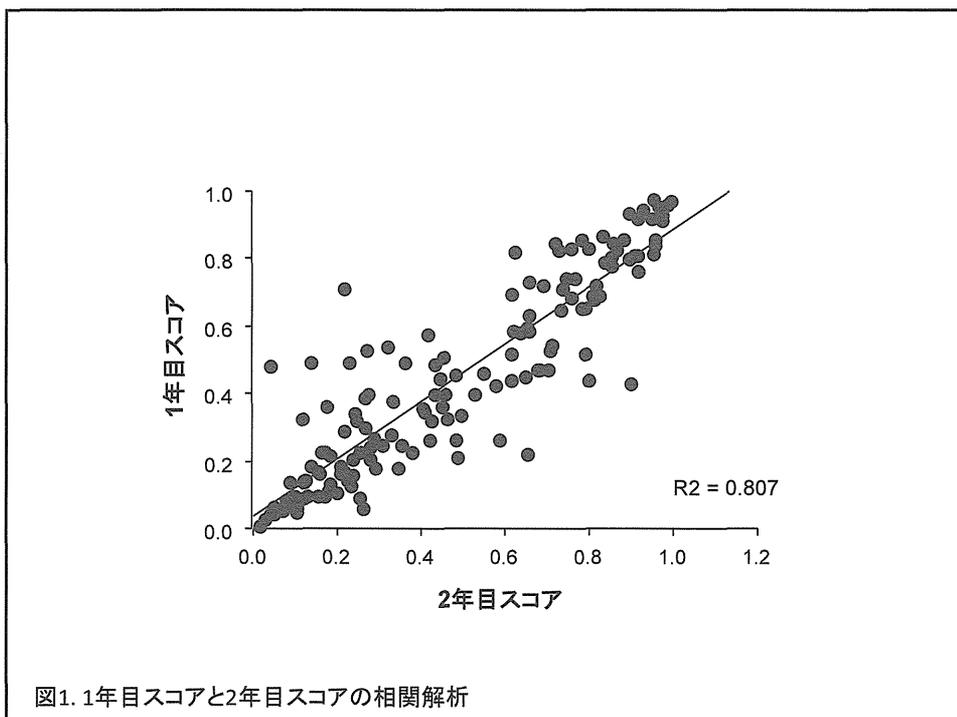


図1. 1年目スコアと2年目スコアの相関解析

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)))

分担研究年度終了報告書

## 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

研究分担者

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

研究協力者

鈴木 仁 順天堂大学・腎臓内科・助教

### 研究要旨

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%と大半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要する。鈴木らが開発した診断スコア法は、残血清を使用し侵襲なく IgA 腎症の診断を可能にする。これを用いて健康診断・人間ドッグ(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 腎症患者の割合を推定することを、本研究の目的とする。平成 26 年度は、全 13 施設における対象者 120,245 件を解析した。潜在的な IgA 腎症と判定される者の割合は 0-1.4%に分布していた。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。

### A. 研究目的

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%と大半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要する。

近年、鈴木らは、バイオマーカーを用いて潜在的な IgA 腎症の診断を可能にするスコアリングシステム(以下、スコア法)を開発した。これは、残血清を使用し侵襲なく IgA 腎症の診断を可能にする。しかし

ながら、このスコア法は、健常者と IgA 腎症患者を判別するものであって、血尿陽性者から潜在的な IgA 腎症患者をスクリーニングするものではないため、現時点では暫定的なものとなっている。

今年度は、この暫定スコア法を用いて健康診断・人間ドッグ(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 腎症患者の割合を推定した。

### B. 研究方法

#### 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4か所の健診施設において、平成24年から26年間の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。

解析には収集項目が全て把握できた13施設のデータを用いた。

#### 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。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。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。本報告書は、統括報告書であるため、リクルート率等にかかわらず全13施設の結果を記載する。

### C. 研究結果

#### a. 実施状況

全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。施設G、H、Mでは、健康診断の他に人間ドックも実施され

ていたため、分けて集計した。

#### 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、生理中の女性を除いた上での割合を推定している。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」）も推定した。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

#### D. 考察

リクルート率が高い施設は、施設Bと施設Gの人間ドックで80%を超えていた。同意率に関しては、全体的に高率であるが、施設Mの人間ドックが30%台と非常に低率であり、次に同施設Mの健康診断が67%と低率であった。

施設G、H、Mについては、健康診断受診者と人間ドック受診者が、同一集団とみなせる場合、データを統合して解析することを予定していた。しかしながら、血尿割合をみると、施設Hの人間ドックは健康診断の半分、施設Mの人間ドックは健康診断の1/17となっており、同一集団とみなすのは難しいと判断した。施設Gに関しては、血尿割合も判定割合もほぼ等しいため、同一集団と考えられるであろう。

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、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、0%から1.4%と推定された。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、0%から1.4%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  
なし

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