

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

「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」

研究分担者

松崎 慶一 京都大学 環境安全保健機構 健康科学センター

研究協力者

川村 孝 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、大部分に検尿が施行される。尿潜血陽性の頻度は約 3~5%で、年間 200 万人程度と予想される。続く 2 次検査で陽性を呈しても、その大部分が経過観察に留まるのが現状であるが、その中には 相当数の IgA 腎症患者が含まれると推測される。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に繋げることは、患者予後の改善のみならず末期腎不全患者の減少による医療費削減の観点からも有用であると考えられる。我々は、血尿陽性患者の血清から糖鎖異常 IgA および関連バイオマーカーから作成したスコアを用いた血尿の 2 次スクリーニングシステムを開発し有用性を検証している。本研究は本システムの汎用化・普及のため、新規施設における対象者数など基礎データを収集し血尿 2 次スクリーニングの施行可能性を検討した。

我々は前年度に引き続き、血尿 2 次スクリーニング実施可能性などを検討する目的に京都大学健康科学センターにおいて調査を行った。京都大学健康科学センターは平成 25 年度・26 年度共に年間で学生(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おり、尿潜血陽性者の割合は既報とほぼ同様の 2~4%であった。また、尿蛋白陽性者 85.5%、尿糖陽性者 83.1%が 2 次スクリーニングを受検しており、検尿を契機に発見される疾患への早期発見・早期治療への意識は高いと考えられた。

本研究から、当施設における学生・職員の定期健康診断における血尿 2 次スクリーニングの対象者数、受検者数を推測することが可能となった。本研究の結果は、今後の血尿 2 次スクリーニングにおいて、重要な基礎データとなると考えられた。

A. 研究目的

本邦では年間 5000 万人以上が健診を受け、大部分に検尿が施行される。尿潜血陽性の頻度は約 3~5%で、年間 200 万人程度と予想される。続く 2 次検査で陽性を呈しても、その大部分が経過観察に留まるのが現状であるが、その中には相当数の IgA 腎症患者が含まれると推測される。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に繋げることは、患者予後の改善のみならず末期腎不全患者の減少による医療費削減の観点からも有用であると考えられる。我々は、血尿陽性患者の血清から糖鎖異常 IgA とその糖鎖異常部位を認識する自己抗体との免疫複合体および関連バイオマーカーを測定しスコアリングを行う事で、血尿陽性者から未診断の IgA 腎症を発見する血尿の 2 次スクリーニングシステムを開発し有用性を検証している。

平成 25 年度は京都大学健康科学センターにおける過去の受検者数、尿潜血陽性者数を調査し、実施可能性や外的妥当性について検討を行った。本年度は、前年度に引き続き同センターが行う定期健康診断における調査を行い、本システムを用いた血尿 2 次スクリーニングの実現における基礎データの収集を目的とした。

B. 研究方法

本年度は、上記目的の達成のため下記の項目を行った。

1. 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。
2. 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。

(倫理面への配慮)

1. 本研究はヒトを対象とする医学研究であるが、「疫学研究に関する倫理指針」で謂うところの「資料として既に連結不可能匿名化されている情報のみを用いる研究」のため、個別にインフォームドコンセントの取得などは行なっていない。

C. 研究結果

1. 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

2. 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)

D. 考察

1. 健康診断における尿潜血異常率について

京都大学健康科学センターは、京都大学の学生・職員を対象に定期健康診断を行っており、年間で学生約20,000人、職員約6000人余の健康診断を単施設で行っている。本年度は平成25年度、26年度(平成26年11月末日まで)の調査を行った。

平成25年度は学生19,637名・職員6,034名、平成26年度は学生19,882名・職員6,226名に対して定期健康診断が行われており、尿潜血陽性者数は平成25年度：学生648名(3.3%)・職員248名(4.1%)、平成26年度：学生520名(2.7%)・職員246名(4.0%)であった。受検者数・陽性所見者数は平成23、24年度の結果¹⁾および東京都予防医学協会の既報²⁾と比しても大きな違いは認めない。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。

尿所見異常は自覚症状を伴わないことがほとんどであるため、検尿後の2次スクリーニングにおいては受診勧奨に応じず、年余に渡り2次スクリーニングが行われなかったことが問題となる。本研究において受検率は高く、対象者の疾患に対する関心も高いことが示唆された。

尿蛋白・尿糖陽性者の結果を尿潜血陽性者への結果へ直接外挿することはやや困難もあるが、血尿2次スクリーニングを行う場合も通常の健康診断と適切な方法での啓蒙活動やリクルートを行うことで受検者数・受検者率を担保出来ると考えられた。

¹⁾ 「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25年度総括・分担研究報告書 P37-40

²⁾ 東京都予防医学協会年報 2011年度版

E. 結論

学生・職員の定期健康診断における尿潜血の陽性率は概ね 2～4%であり、尿蛋白・尿糖の異常者を対象とした 2 次スクリーニングの受検率は 80%強であった。尿潜血陽性率は一般化可能性が高く、2 次スクリーニングの受検率と合わせ、今後血尿 2 次スクリーニングを計画するにあたり重要な基礎データになると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 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]
- (2) 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

- (3) 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
 - (4) 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
2. 学会発表
なし
- 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

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

「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。

最終年度である平成 26 年度は、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 腎症スコアの返送およびフォローアップ研究へのエントリーを行った。

平成 26 年度における対象施設(計 2 施設における)登録者数は 18 名であった。潜在的 IgA 腎症スコアは登録者全てに対し滞りなく返送し、登録からスコア返送までが一貫したシステムとして稼働したと考えられた。フォローアップ研究には 2 施設で計 29 名がエントリーされ、平均年齢が IgA 腎症の好発年齢に一致していること、1 年目の結果が B 判定群 (IgA 腎症の可能性高く早期の腎臓内科専門外来受診を勧奨) の割合が高いことが判明した。今後、継続的にフォローを行い、スコアの妥当性検証を行っていく。

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。また、IgA 腎症スコアの予後調査を目的に、2次コホート研究への登録を行う。

B. 研究方法

1. 一次スクリーニング施設の選定

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）の2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

前年度に引き続き、算出したスコアに基づいた結果を各施設に返送した。

7. 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を行った。

8. フォロワーアップ研究の開始

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ワー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. 本年度の登録者数について

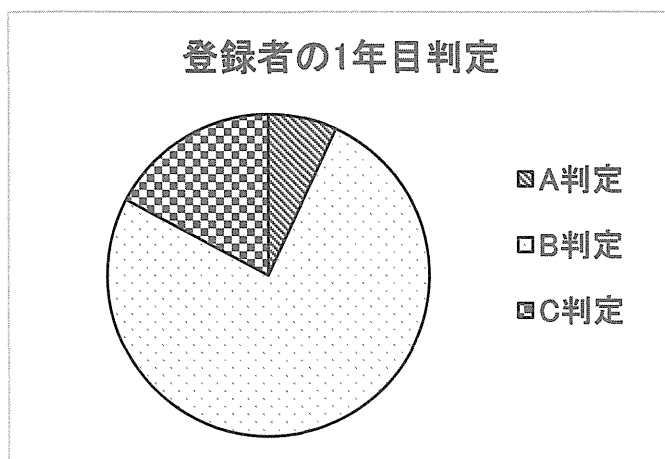
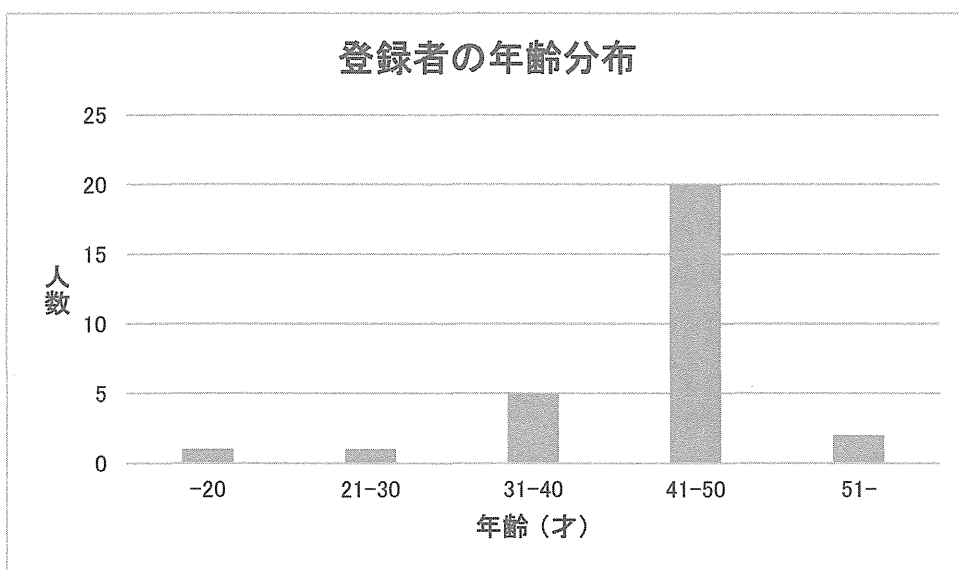
本年度の登録数は18名（予防医学協会3名、元氣プラザ15名）であった。平成26年12月31日時点で、合計320名の登録が行われた。

2. 結果の返送について

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12月31日時点で320名（平成26年度：49名）に対して返送を行った。

3. フォローアップ研究について

順天堂大学・慈恵医科大学において開始されたフォローアップ研究において29名を登録した。登録者の平均年齢は43.6歳、男性51.7%であった。1年目の判定結果はA判定2名（6.9%）、B判定22名（75.9%）、C判定2名（17.2%）であった。登録者の年齢分布および1年目の判定結果の分布を下図に示す。



D. 考察

1. 患者登録からスコア返送までのフローについて

平成 26 年 4 月～12 月の総登録者数は 18 名であった。平成 26 年度より登録施設を 2 施設に変更しており（前年度 4 施設）、登録人数の減少が生じたと考えられる。

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。今後、継続的にフォローを行い、スコアと腎生検組織の関連なども含めて検討を行っていく。

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・結果の返送およびフォローアップ研究を開始した。患者登録から結果返送、フォローアップ研究へのエントリーまでのフローは確立しており、他施設・地域においても本体制を用いた研究を行うことは可能と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Haruhara K, Tsuboi N, Kanzaki G, Koike K, Suyama M, Shimizu A, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Glomerular density in biopsy-proven hypertensive nephrosclerosis. Am J Hypertens. 2015 Jan 27. pii: hpu267. [Epub ahead of print]
2. Haruhara K, Tsuboi N, Koike K, Fukui A, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Renal histopathological findings in relation to ambulatory blood pressure in chronic kidney disease patients. Hypertens Res. 2014 Sep 18. doi: 10.1038/hr.2014.140. [Epub ahead of print]
3. Kawabata N, Kawamura T, Utsunomiya K, Kusano E. High salt intake was associated with renal involvement in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Intern Med, in press. doi: 10.2169/internalmedicine.53.2464.
4. Tsuboi N, Kawamura T. Therapies in patients with IgA nephropathy. Intern Med. 2014; 53:649-50. Epub 2012 Mar 1.
5. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2014 Aug;29(8):1546-53.
6. Okamoto H, Kawamura T, Okonogi H,

- et al. The role of a low glomerular density and being overweight in the etiology of proteinuria in CKD patients without known glomerular diseases. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Feb 11. [Epub ahead of print]
7. 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]
 8. 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
 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 Oct;18(5):770-7. doi: 10.1007/s10157-013-0921-6. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24477513
2. 学会発表
 1. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with IgA nephropathy. 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. Tokyo, Japan. May, 2014.
 2. 川村哲也、鈴木祐介、城謙輔、横尾隆、木村健二郎、富野康日己、松尾清一. IgA腎症前向きコホート研究による我が国の予後分類の検証. 第57回日本腎臓学会学術総会 一般演題. 横浜 2014年7月.
- 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

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

研究分担者

藤元昭一 宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座 教授

研究協力者

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

福田顕弘 宮崎大学附属病院 血液浄化療法部 医員

研究要旨

IgA 腎症は最も頻度の高い糸球体腎炎で、本邦に極めて多い腎疾患である。発見機転は健診時の血尿が大半を占め、確定診断には入院による腎生検を要する。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。近年扁桃摘出+ステロイドパルス併用療法の良い治療成績が得られており、早期診断、早期治療介入できれば、寛解誘導が可能である。順天堂大学では、糖鎖異常 IgA 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。さらに、それらバイオマーカーを用いた特異度 81%・感度 91%で診断可能な scoring system を開発した。

宮崎県の代表的な健診施設を抽出し、各施設の協力のもと倫理委員会の承認を得て、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し「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者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」研究を開始した。本研究は2013年9月に終了し、宮崎県4施設で計13127例より同意書を取得し、1171例の血尿患者の検体を収集した。

次に、血尿陽性患者1171名の臨床転機および上記スコアの推移を観察するために、「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者の診断スコア法フォローアップ研究」として2013年5月27日に倫理委員会の承認を得て本研究を開始した。1年間のフォローアップ期間で対象938例中514例のフォローアップを行った。

研究目的

上記背景をふまえ、宮崎県の4つの健診センターの協力を得て健診受診者を対象に、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、平成24～25年度は「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者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」を行った。

本年はさらに、上記研究参加者の腎臓に関する臨床的転帰を専門外来でフォローアップするとともに、健診施設での同スコア診断を継続して行うことを目的とした。

研究方法

平成24～25年度にかけて、宮崎県の4つの健診施設（社会保険宮崎江南病、古賀健診センター、平和台病院、延岡医師会病院）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う。具体的には、「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者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」フィードバック時に、本研究の案内及び診断スコア法の結果を同封する。同結果には、「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者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」でのス

コア診断法の程度により、専門外来受診または健診施設受診の継続を薦める内容を記載している。本研究への参加を同意する者は署名した同意書を持参し、各腎臓内科専門外来、もしくは健診施設を受診していただき、研究を進める。

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順天堂大学医学部腎臓内科で行われる。

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。

（倫理面への配慮）

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」でいうところの観察研究に該当するため、当該指針並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。

本調査は、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。なお、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等に最大限配慮する。

研究結果

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。

現在までにスコア法でIgA腎症の可能性が高いと判定された症例の3例と中間値の1例の計4例に腎生検を行い、2例がIgA腎症、1例がIgA沈着症であった。

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。

考察

今回の基礎検討で、検尿システム、特に血尿に関する標準化が図れれば、IgA腎症の早期発見・診断・治療介入による予防ばかりでなく、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画期的であり、極めて重要な研究と考える。

また、今後、同研究参加者の臨床転機を追跡することにより本スコア法の有用性についての検証を行うことが重要である。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表：

1. 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

2. 小松弘幸, 中川秀人, 岩切太幹志, 戸井田達典, 福田颯弘, 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

2. 学会発表：

1. IgA腎症における尿中ポドサイト mRNAの有用性の検討

福田颯弘、岩切太幹志、小松弘幸、菊池正雄、佐藤祐二、藤元昭一
第37回IgA腎症研究会 2014.1.25

2. Urine podocyte mRNAs as useful

biomarker in human glomerular diseases.

Akihiro Fukuda, Yuji Sato, Takashi Iwakiri, Hiroyuki Komatsu, Masao Kikuchi, Kazuo Kitamura, Shouichi Fujimoto

The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014.5.16 (Tokyo, Japan)

3. 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)

知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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

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

研究分担者

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・准教授

研究要旨

本邦で最も頻度が高い慢性糸球体腎炎である IgA 腎症の早期発見のためのバイオマーカーとして、最近、血中糖鎖異常 IgA が注目されている。本研究では、山形県内の健診施設を受診した尿潜血陽性者における血中糖鎖異常 IgA を測定し、他集団との比較を行うことで、本バイオマーカーの IgA 腎症の早期発見における有用性を検討することを目的とする。平成 26 年度は、山形県内の健診施設 5 施設から協力同意を得て、18~50 歳の尿潜血陽性者 129 例から血清検体と臨床情報を収集し、情報のスコア化により各例の IgA 腎症の可能性を評価した。昨年度までの検体と合わせて解析することにより、潜在的 IgA 腎症を早期に診断するための本バイオマーカーの有用性、臨床応用への課題などが明らかになるとと思われる。

A. 研究目的.

IgA 腎症は、本邦で最も頻度が高い慢性糸球体腎炎で、早期に発見し適切な治療がなされなければ末期腎不全に至る可能性が高い疾患である。その早期症状として健診での血尿が重要であるが、本疾患以外でも血尿が陽性になることもある。よって、より信頼性の高い判定法が求められており、近年、本疾患のバイオマーカーとして血中糖鎖異常 IgA が報告されている。

本研究では、山形県内の健診施設を受診した尿潜血陽性者において、血中糖鎖異常

IgA を測定し、背景の異なる他集団との比較を行うことで、本バイオマーカーの IgA 腎症の早期発見における有用性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

- 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。

（倫理面への配慮）

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。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。

C. 研究結果

平成 26 年度は、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、高畠町役場げんき館、医療法人社団清永会矢吹病院）から協力同意を得た。

上記 5 施設での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（山形市医師会健診センター 19 例、日本健康協会山形健康管理センター 93 例、高畠町役場げんき館 17 例）から同意を得て、血中糖鎖異常 IgA 値を測定した。

D. 考察

平成 26 年度は山形県の健診施設 5 施設の協力が得られ、特に大きな問題もなく、昨年度を上回る計 129 例の尿潜血陽性者の検体収集が可能であった。

現在、検査指標のスコア化が進んでおり、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と思われる。

E. 結論

本研究により、山形県の尿潜血陽性健診受診者の血液検体と臨床情報を収集することが可能であった。今後、解析が進めば、IgA 腎症の可能性評価における本バイオマーカーの有用性が明らかになるとと思われる。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せず、総括研究報告書にまとめて記入）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(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

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

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

— 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 —

分担研究者

井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部 部長

研究協力者

久田友一郎 仁愛会 浦添総合病院健診センター・センター長

比嘉 政昭 沖縄県健康づくり財団・理事長

潮平 芳樹 友愛会 豊見城中央病院附属健康管理センター・院長

仲田 清剛 敬愛会 ちばなクリニック・院長

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：

住民健診受診者で血尿陽性者を対象に診断スコア法によるIgA腎症患者の割合を調査する目的で、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)の協力により、1131名より検体の提出を受けた。A判定645名(57%)、B判定147名(13%)、C判定339名(30%)であった。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。

A. 研究目的

住民健診受診者で血尿陽性者を対象に診断スコア法によるIgA腎症患者の割合を調査する。

部を順天堂大学へ送付する。検査結果については後日、本人へ通知する。

(倫理面への配慮)

患者の個人情報(匿名化)し、個人を特定できないようにし、集団として公表する。

B. 研究方法

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

C. 研究結果

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	リクルート数	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	生理数(全検)	非生理血尿(全)	B判定数	
					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	23		
ドック	157	196		

D. 考察

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

沖縄県における4か所の健診施設より協力を得て、1131検体提出を得た。

F. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

研究成果の刊行に関する一覧表

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
鈴木祐介	「IgA 腎症、紫斑病性腎症」		今日の治療指針	医学書院	in press	2015
鈴木祐介	「IgA 腎症」 New エッセンシャル		腎臓内科学		in press	2015
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	2014

【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	巻頭言 「企画にあたって」腎・高血圧の最新治療 特集「血尿の診断と臨床判断の標準化」				2015
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
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 2015 腎臓		102-107	2015
高畑暁子、鈴木祐介	IgA 腎症における性差一性ホルモンの役割一	科学評論社「腎臓内科・泌尿器科	in press		2015
牧田侑子、鈴木祐介	IgA 腎症・IgA 血管炎	腎と透析	in press		2015
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 Review 2014 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

【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, 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	20	1-11	2015
Stuchlova Horynova M, Vrablikova A, Stewart TJ, Takahashi K, Czernekova L, Yamada K, Suzuki H, Julian BA, Renfrow MB, Novak J, Raska M.	N-Acetylgalactosaminide α 2,6-sialyltransferase II is a candidate enzyme for sialylation of galactose-deficient IgA1, the key autoantigen in IgA nephropathy.	Nephrol Dial Transplant.	30	234-238	2015
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	in press		2015
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
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.	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
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.	e89707.		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.	e90558.		2014