【議事録】

- はじめの挨拶
  - ✧ 鈴木祐介：この３年間の解析結果報告とそれを踏まえた今後のフォローアップ研究の計画等についてのディスカッションをしていきたい旨の説明
- 会議の進行
  - ✧ 鈴木仁から、３年間における最終解析結果報告と考察等を、他の地域の施設の解析結果等とを比較しながら報告
  - ✧ 鈴木祐介から、これまでの研究総括と、この研究を今後どう発展、展開させていくかを説明
  - ✧ その後、ディスカッションと意見を伺う

(1)　３年間の解析総括　　（鈴木仁）

- ✧ バイオマーカー測定までの流れ・解析方法・解析結果、結果判定等の説明
- ✧ 尿所見異常の再現性の問題・スコアリングシステムの validation の必要性についての説明
- ✧ 3 年間合計 2474 例の結果判定を解析し内容についての説明
- ✧ 3 年間の総括として、都内・宮崎・沖縄・山形県の解析結果の比較
  - ● B 判定（IgA 腎症の疑い強い方）においては、東京都の方が多く、沖縄県、山形県は低い傾向であった点
  - ● バイオマーカー値は、B 判定の多かった東京で高く、A 判定が多い沖縄、山形で低い傾向
  - ● 都内施設の尿潜血の陽性率：元氣プラザは若干高く、同友会は低い点
  - ● 都内、沖縄、山形では、B 判定陽性率は男性が女性の約 2 倍であるが、宮崎においては、あまり性差がない点
  - ● 宮崎県における参加者の 1 年目と 2 年目のスコアの変化について、スコアは同一人物ではほぼ変化がないことが判明した点
    数名は、スコアが変化した。これは、感染などの影響で、抗体産生が一時的に増加した可能性
- ✧ 宮崎大学、順天堂大学におけるフォローアップ患者の動向について
  - ・B 判定では、何らかの腎炎の可能性が高い
  - ・順大において、A 判定であった女性が IgA 腎症と判断された。しかしこの女性は、16 歳の若年者であった

  ◎今後は、若年者におけるバイオマーカーのカットオフ値も検討する必要がある

✧ 今後の課題

・尿潜血の再現性とスコア値の相関等評価

・今後スコア法の制度を高めるために、それぞれの判定者の転帰を確認していく

◇質問（元氣プラザ）

✧ 今後、校健診において、若年者でのその判断ができるようにしてほしい

⇒ 若年者スコア値を検討したい

（2） 3年間の研究総括と長期フォローアップ研究に関する計画説明 （鈴木 祐介）

✧ 3月に厚労省の報告会で発表することになった旨の説明

✧ 3年間の研究結果を改めての説明と考察

✧ 今後のフォローアップ研究の必要性

✧ 精度の高いスクリーニングシステムの開発と応用について

・精度の高いスコアリングシステムのための臨床転帰の追跡

・学校検尿の拡大（若年者対応）

・国際展開（ベトナムでは現在進行中）

以上

【訪問記】

【野村病院訪問報告】

日時：2015年2月14日（土）14：30～15：30
出席者：野村幸史院長、瀬谷彰先生、志村三郎先生
訪問者：鈴木祐介

3年間の研究協力のお礼と研究成果を報告し、研究の今後についての説明

【同友会訪問】 2015年3月に予定

資料 4-e

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」

第 3 回　琉球大学と沖縄協力 4 施設との最終報告会議

副題：「血尿の二次スクリーニングの試み研究」における研究進捗報告と
長期フォローアップ研究計画の説明会議

日　程　：　平成 27 年 2 月 11 日（水）～2 月 12 日（木）

報告者　：　鈴木祐介、鈴木仁（順天堂大学腎臓内科）

【2 月 11 日（水）】

15:00～17:00　琉球大学付属病院（血液浄化部医局）
井関邦敏先生、古波蔵健太郎先生

◎ 3 年間の研究結果報告と今後のフォローアップ研究の研究体制と計画についての打ち合わせ

【2 月 12 日（木）】

9:00～10：00　社会医療法人敬愛会　ちばなクリニック
院長　仲田清剛先生　（ご挨拶のみ）
看護師長兼 CRC　奥平貴代先生
臨床研究センター　崎原美生先生　（検体送付窓口）

11：00～12:00　社会医療法人仁愛会　浦添総合病院 健診センター
健診センター長　久田　友一郎先生
健診センター　検査部長　石川実先生
健診センター　検査室長　神田清秀先生　（検体送付窓口））

13：00～14：00　一般財団法人沖縄県健康づくり財団
医師　渡辺先生
検査部長　菅原先生
検査課　照屋八生美先生　（検体送付窓口））

15：00　～　16：00　社会医療法人友愛会　豊見城中央病院附属健康管理センター
院長　高良正樹先生
健康管理センター長　木下昭雄先生
MA　大城英二様　（検体送付窓口）

【訪問内容】

1．沖縄におけるフォローアップ参加施設について　４施設が参加予定

- ✧ 井関邦俊先生、千穂先生　管轄
  浦添総合病院・豊見城中央病医院・健康づくり財団
- ✧ ちばなクリニック・・・独自に参加希望

2．フォローアップ参加者の追跡方法

- ✧ ちばなクリニック・豊見城中央病院・・・・各研究参加者の自院外来での臨床転帰追跡可能
  - ➢ 患者はすべてID管理をしているので、フォローアップ可能
  - ➢ ちばなクリニックは、中頭病院が系列施設で併設しているため、外来で追跡可能
  - ➢ 豊見城中央病院も、ちばなと同様
- ✧ 浦添総合病院・健康づくり財団　・・・・外来がないため、診察病院が、複数となる。臨床転帰のフォローアップは、健康診断時にアンケートで確認する
  - ➢ 参加者への連絡をできるような体制は可能

3．２年目研究のフォローアップの倫理委員会申請について

- ✧ 倫理委員会の同意書を、その各施設の状況に応じて作成する
  - ➢ 浦添、健康づくりは、　アンケートを作成して、受診先の病院名を聞く。
    それらを病院先に問い合わせをして、腎生検の有無や内容の確認をする
  - ➢ ちばな・豊見城　・・・　そのままID管理で転帰追跡
  - ➢ 血清は、これまで同様残血清を使用

4．フォローアップ研究予定施設　６施設

- ✧ 宮崎　…　古賀健診センター　・平和台病院
- ✧ 沖縄　…　浦添、・豊見城・健康づくり財団・ちばなクリニック

以上

資料 4-f

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３回都内中間解析報告会議

開催日　：　平成２５年７月４日（木）
開催時間　：　１６：００～１８：００
開催場所　：　こころとからだの元氣プラザ　１階第１会議室
（千代田区飯田橋 3-6-5　　１階第１会議室）
電話 03-5210-6666（代表）

議題

１．初年度の総括及び登録状況　(鈴木祐介)

２．検査の状況・スコアリングの状況　(鈴木仁)

３．母集団とリクルート率の確認・報告　(坂本なほ子)

４．今後の研究計画　(坂本なほ子)

(ア)沖縄・山形の validation

(イ)都内・宮崎の２年目のフォローアップについての確認

５．各施設の運営上の問題点・改善策など

以上

出席者

公益財団法人東京都予防医学協会　理事長　北川　照男
健康支援センター　総合健診部　部　長　三輪　祐一
健康教育事業本部学校保健部　部　長　阿部　勝己

医療法人社団こころとからだの元氣プラザ
リスク管理室　医療情報管理室　室　長　山縣　文夫
常務理事　太田千代治
理　事　細井　義男

医療法人社団同友会春日クリニック　副理事長　場集田　寿

医療法人財団慈生会野村病院　副院長　三浦　靖彦

順天堂大学大学院医学研究科　准教授　鈴木　祐介
順天堂大学大学院医学研究科　助　教　鈴木　仁
順天堂大学公衆衛生学　講　師　坂本　なほ子
京都大学環境安全保健機構健康科学センター　助教　松崎　慶一
順天堂大学医学腎臓内科　大学院生　牧田　侑子
順天堂大学医学部腎臓内科　大学院生　高畑　暁子
順天堂大学事務局　双樹悦子・戸田智子

以上

【議事録】

会議の目的　：　結果の報告と遅れている結果に関する中間解析含めての報告

＊1年間の総括及び登録の状況と遅れている中間解析ついての説明

＊スコアリングと検査結果の報告等

＊母集団とリクルート率の確認報告

＊来年に向けた研究内容についての説明

＊各施設の運営上の問題点、改善策等

1.　初年度の総括及び登録状況　（鈴木祐介）

◇ 研究のコンセプト

☆日本には、本当にどれだけのIgA腎症患者がいるのだろうか？

＊総健診者　6500万人位のうち尿潜血陽性者3～8%位と予想され、約500万人の尿潜血者（一次スクリーニング）がいるだろう。その中に、IgA腎症の患者がどのくらいいるかを検証するのが研究の目的

☆腎生検より判断されたIgA腎症5600人算定している

◇1年間の研究の流れの説明

☆平成24年度の活動状況（交付申請⇒都内施設への説明⇒登録開始⇒解析開始⇒継続申請⇒報告書⇒平成25年5月2年目の交付決定までの流れの説明）

＊都内4施設、宮崎4施設にて研究開始。25年度は山形、沖縄施設参加予定

☆解析の遅れについて

＊糖鎖異常IgA測定系のレクチンからモノクロール抗体への測定系の変更に手間取る平成24年12月に確立（安定と再現性向上）し、その後解析開始のため遅れた

＊すべての施設の全ての検体が、全て同じ条件で安定した測定出来るようになった

＊順次結果報告を出していく

☆初年度研究計画と体制

＊当初、都内3施設と宮崎3施設で健診施設から、健診情報と血清をセンターになっている順大に送付される

＊検体をバイオマーカー測定、データ解析、IgA 腎症スコアリングして、各施設へフィードバックする

＊ポテンシャルなIgA腎症の大体な大きさを把握

＊首都圏と地方のコフォートを使用しての検証

＊15 歳から 50 歳までに限定した理由。50 歳以上ではがんの問題もあるので、一次スクリーニングで検査するにはリスクが高いため除外した

＊小児の場合のデータが安定していなかった為、教育委員会と学校への介入は、もう少し基礎データがないと説得力がないのでやはり、除外した。

＊順天堂、慈恵医大、宮崎大の 3 大学と成育の坂本さんとの研究体制でスタート

＊各施設からの検体登録開始（2013 年 6 月～）

◇協力体制の都内 4 施設と宮崎 4 施設の参加状況

☆都内検体登録数推移について

＊予防協会当初から　学校健診中心。　同友会、7 月参加。　元氣プラザ、順大で外来を設置、1.5 次健診を見ている。　野村　12 月から参加

☆各施設の登録数推移について

＊都内と宮崎の推移を見ると、宮崎県に尿潜血者が多いのが反映している
宮崎県（古賀健診センター）が特出している。

＊都内と宮崎の登録数の違いについて

・都内については、健保組合の契約条件や学校健診の難しさが多岐にわたっているのが、影響しているのではないか

・同意率の問題もあり、都内と宮崎の健診者の意識の違いがかなり反映しているのではないか

＊登録数は 24 年 3 月まで 1000 例以上になってきている。
都内と宮崎の登録数の比率は。都内:宮崎＝1:5.3

＊4 月にはいり、各施設様の新規の方、野村病院の本格化な参可に加えて、山形・沖縄が参加してきたこともあり、登録が順調に進んできている

◇平成 24 年度中間解析

☆607 検体における中間解析（7 月まで）

Ａ判定（IgAN の可能性が低い）：39.8%

Ｂ判定（IgAN の可能性が高い）：13.2%

グレー判定（経過観察が必要）：40.0%

＊グレーゾーンの人をきちんとした結果判定をすると、陽転化する可能性の方もいるので、経過観察という事で、グレー判定を設けた

☆今回のスコア法による IgA 腎症判断される陽性者の割合（同意率の高い施設から）

＊対象健診集団において、0.9%と推定される
⇒14 歳未満 50 歳以上を母集団の数に入れると、かなりの陽性者がいるのではないかと想像できる。100 倍位いるかもしれない。

＊IgA 腎症という病気の概念を考え直さないといけないかもしれない。(進行しない IgA 腎症を示唆するかなという事もある)

◇平成 25 年度研究計画と体制（中間解析を踏まえて）

☆来年に向けての報告

＊都内施設が 1 年終了まで、あるいは新規登録の 1 年を含めて、登録数を増やしていく

＊地域差等を検収する意味でも、一次登録を増やしていきたい

＊検査結果を受けて専門外来へ受診をフォローして 2 年目を追跡していきたい

＊二次コホートとして、山形と沖縄を設定して　再現性が、どのくらいあるかの検討

＊結果を追跡しながら、スコア高値、中間値者の転帰追跡（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検証をしていく

⇒　新たな施設によっての検証、バリデーションをしていく

＊ＩgA 腎症陽性者率（0.9%）・血尿陽性率の地域性の検証

⇒　新規コホート先として

・沖縄県（３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）

・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

☆今年度新規体制

＊沖縄県琉球大学井関先生、山形県山形大学今田先生に参加していただき、新しく 7 施設が参加していく　⇒都内 4 施設、宮崎 4 施設に沖縄 3 施設と山形 4 施設が参加

☆一次スクリーニングを登録しつつ、転帰をフォローしていく

☆都内・宮崎・山形・沖縄の　違う地域の検証していきながら、3 年間で結論を出していく

● 確認事項はなし

2.　検査の状況・スコアリングの状況　　（鈴木仁）

◇ バイオマーカー測定の状況その結果報告の方法について

☆宮崎と都内各施設から血清をいただき、順天堂に集約させていただき、バイオマーカ測定、データ解析、IgA 腎症らしさのスコアリングを行った。

☆バイオマーカー測定において、仮説を立てた。

＊IgA 腎症　⇒　血液中に糖鎖異常 IgA　が増えている

＊糖鎖異常に付着する IgA・IgG 等を作る抗体も増えて、それらが免役複合体形成し、腎臓に沈着し発症していくのではないか

☆バイオマーカー測定について

①糖鎖異常 IgA　（レクチンでの測定の判定性が担保出来ないので、少なくなっているレクチンに代わるモノクロなる抗体で測定樹立）⇒協和メディックスへ委託

②糖鎖異常 IgA、IgG に対する抗体と免疫複合体　⇒　順天堂研究室で測定

③血中 IgA、C3, IgG クレアチニンの測定　⇒　SRL

◇これまでの問題点

☆対象者の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かった

＊腎生研対象としたスコアリンシステム測定では、過剰に IgA 腎症と判断してしまう恐れがあるため、新たなスコアリングシステムの確立を図る。そのために測定確立に時間が掛かった。

＊IgA 腎症のスコアが低いが、尿蛋白が陽性、血清クレアチニン値が高い等のケースがあることを認め、結果の解析と、IgA 腎症が低い・高いではなく、グレーゾーンも設けて対象者への結果報告について改訂していった

◇バイオマーカー測定の現状

☆バイオマーカー測定は、現在約 900 検体終了

☆臨床データを入れて順次スコアリングを行い、結果を出している

☆検査結果　⇒　高い。低い。結果報告のグレーゾーンの設定

☆今後は、月 1 20 検体程のペースで測定可能

☆これまでの 600 検体の中間解析

＊IgA 腎症の疑いが、高い 13%、低い 40%、グレーゾーン 40%

＊グレー判定は、高くもなく、低くもない。　B 判定にかなり近い方もいるので、今後どのような転帰を迎えるのか経過観察も必要なので、グレー判定を設置した

◇結果報告のパターン

☆IgA 腎症が高い・低いではなく、ボーダーラインに判断された方に対しても結果報告を作成

＊スコア判定から参加者様への警鐘を鳴らす意味での結果報告パターンを改訂していった

☆お返事パターンの内容説明

＊追加結果報告書の意味と内容についての説明（何らかの症状があるのに放置していたりすることもあるので、より強く警鐘を鳴らす意味で作成）

⇒腎臓外来受診率を上げたい　⇒　フォローアップのデータ解析に繋がっていく

【結果報告内容に対しての補足・他】

☆結果報告に対しての最終的な文言決定にあたって宮崎のある施設に確認

＊外来受診を促す文言で結果報告を出したら、過剰反応が多くあり、表現をもう少し落として欲しいとの要望があった。

＊しかし、何でもないということでも何かが起きてしまうことより、ある程度アラートをかけた手注意を促すことの方が良いのではないかと考えて、アラートをかけるべきであろうと判断した　(少し気負いすぎかもしれませんが・・)

＊また、結果の見落としがないようにきを配った。

⇒　それらによってスコアの精度を測った

☆結果報告の内容に、それぞれに専門外来にいくように勧める文言にした。

☆順天堂と慈恵医科大学の血尿外来、または元氣プラザ外来、同友会外来を勧めてください

●質　問

(同友会場集田先生)

○血清クレアチニンが高値とは基準値が 1.09 を超えている方を高値としているのか

⇒　男女別で当院での（順天堂での SRL）基準値を超えている方が高値としている

○判定Ｂ判定の中で　IgA 腎症と判断される方はどのくらいいるか　ぜひ知りたい

⇒　腎生研を受けた人が少ないので、それは判らない。今後Ｂ判定の方の腎生検をしてのその結果を知ることが必要

⇒　それがスコアリングシステムのバリデーションに拘わってくる　⇒　我々も是非知りたい

○IgA 腎症の診断された人は　Ｂが圧倒的に多いのか

⇒　IgA 腎症のスコアリングシステムが血尿外来の方とは違うシステムを使用している。そのスコアリングシステムを今回使用できないかと考えて、この研究を始めた

⇒　それをあてはめたが、生理とか再現性のある方も含めてそのシステムを使用すると、非常に高い確率で IgA 腎症 90%が出てしまったため、スコアリングの式の内容を変えた。

⇒　スコアリングの式の内容を変えて対象者の方をフォローアップしていった。

⇒　どの程度の信憑性があるか今後検証していきたい

○IgA 腎症になっている方の 9 割の方の判定がＢであると実証されているのか

⇒　そうである

＊他に腎生検に関する研究をしているが、その解析結果によって、腎生検に対するスコアに対して、どれだけ IgA 腎症があるのか調べている。これが解明した時には、その関連性がわかってくるのではないかと思う

＊この研究での陽性率について、これからの研究になるが、各大学でのフォローアップによって、判ってくるのではないかと考える

・研究対象に宮崎県を選んだ理由　①腎生研・診療等が大学病院に集約している
②大学での腎生研その他フォローアップが出来る。

・山形も沖縄でも同様にフォローアップできるということである

(予防協会・三輪先生)

○グレーゾーンが想像していたよりも多い気がする。グレーゾーンの割合はどのくらいか

⇒　解析上、ＩｇＡ腎症のスコアが高い・低いとの判定をあまり多くしてしまうのは、問題が

あると思いまして、最初の段階ですので、かなり綿密に解析している(ポピュレーションーシを高い・低いと絞って解析している)

⇒　スコアの高い・低いは、全体のポピュレーションの中での約１割ずつ取っている

⇒　グレーゾーンとしては４７％位（グレーゾーンは、幅が広くしている）（限りなくＢに近い方や、限りなくＡに近い方がグレーゾーンになっている）

⇒　幅を持たせて今後に繋げていきたいと考えている

⇒　受診者の反応を見ながら、グレーゾーンの方々が２年目にどういった転帰をとっていくのか考えていく。今後ＩｇＡ腎症の方がグレーゾーンの判定の中で多いのであれば、カットオフをして変えていかなければならないので、今後のバリデーションにどうしても必要なゾーンである。今回は初めてであるので、グレーゾーンが増えてしまったのが現状である

⇒参加者様・施設の方々からの意見を伺い、文言、内容等を訂正していくので、忌憚のないご意見をいただきたい

○参加者は、気軽な気持ちでサインをしているので、グレーゾーンと判定されると、参加者に心の負担になってしまうのではないかと危惧している。

○グレーゾーンにするにしても、例えば「念の為１年後に見せてください」とかいう文言の方が、心の負担を軽くするのではないか。心の負担が多くなると研究に参加しなくなるのではないかと思ってしまう。

○結果を陰性、陽性ときちんと出したほうが良いのではないか。血尿が出ている人なので、その時ではなく、前から出ている人もいるので心配が残ってしまうのではないだろうか

＊そこが難しいところである。血尿が出ていて、そのままにしていて10年後にIgA腎症と判定されるパターンも多々あるので、どうしてもグレーゾーンを設けざるを得なかった。
これは、血尿という標準化ができていない裁断である。その判定をどちらに重きを置くかと判断するか悩むところである。はっきりしていないところである

＊それらの不安がある場合は、外来に来ていただければコメントが出来るので、そのような方がいらっしゃれば、出来れば外来に紹介して頂ければ、そこで詳しいことを説明していきたいと思っている

（予防協会北川先生）

○ＩｇＡ腎症の病理のパターンとマーカーのスコア判定は如何のものか

⇒　進めている。病理のパターンと組織系とが、どういうところで相関しているのか。それにはＮが少なすぎるので、解析中

⇒　問題は、腎生検で介入される時期が、人それぞれなのでその時間軸とその時点でのバイオマーカーは、必ずしも今組織で起きていることに反映しない可能性がある。10年前から腎症が始まっている人の今と１年前に起こっている腎症の今とのそれらの組織との相関性を慎重に判断していかなければならないので、Ｎを増やしたうえでないと判断を難しいので、従ってＮを増やした上でないとなかなか判定は出来ないため、他施設との共同研究で、Ｎを増やしていければ、それを二次研究の形で展開していきたい

⇒グレーゾーンの中で、糖鎖異常のIgAが高い人とコンプレックスが高めの人がいる。
バリエーションがいろいろあるので、スコアの判断が出来ない
IgAが高い人とコンプレックスが高い人との組織がどうゆう違いがあるのか、非常に興味深く見ているが、それが判定のポイントになるのではないか

（同友会場集田先生）

○腎生研をする基準は何か

⇒　血尿が繰りかえされていることと血尿の尿値の赤血球とその赤血球の形態で専門的に診て判断

○赤血球の形態とは

⇒　腎炎由来の赤血球の形態と泌尿器科的形態は少し違う
変形赤血球率という。
腎炎の方は、①腎臓から長い経路を経てお小水が出てくるので、赤血球の形がかなり壊れている　②尿管結石、膀胱・前立腺等への異常は、尿路排泄が早いので、きれいな赤血球の形は整っている。③腎炎由来の円柱が出てくる。尿細管の値等を見る。
そういう点から、腎炎かそうでないかを判断して、患者さんと相談して腎生検を行う

⇒　蛋白尿が出る場合は、積極的に腎生検を考えている

⇒　そこがポイントで、血尿は、腎臓でも尿道でもどこで出血しても血尿になるが、タンパク尿が出ると腎臓であろうと積極的に腎生研を行う

⇒　血尿だけの場合、専門医は、沈渣その他で判断がつくが、一般医は、それだけでは判断は難しい。そのため血尿外来に至っている

3.　母集団とリクルート率の確認・報告　　（坂本なほ子）

◇母集団とリクルート率の再確認

☆母集団とリクルート率については、ＩｇＡ腎症の方の比率の推定・血尿への割合の推定に拘わっている。チェック欄を毎月送付している

☆　血尿率の計算の仕方

＊施設での研究の対象者（１５歳以上-５０歳未満）の中での血尿陽性者の数　血尿率

＊血尿陽性者にリクルートしていただいている　リクルート率

＊リクルートされた方の中から参加して同意している人　同意率

＊血尿陽性者の全体中からの参加してくれた人　参加者

☆　血尿陽性者とリクルート者と参加者が100%なら理想的

◇　参加率＝リクルート率×同意率

＊参加率はどのくらいのが良いのか、参考までにアメリカの雑誌で掲載（一流どころの調査による）を挙げると

＊ケースコントロールに関するもの８４％・７４％、コホート研究に関するもの８０％のリクルートであり、一流どころは、これらのパーセンテェージションの参加率を目指す

＊リクルート率×同意率　90×90≒８０％の参加率となる

☆参加率の８０％を目指すのに必要なことは

＊15～50 歳までの対象となる数

＊血尿陽性者の数

＊実際にお声掛け頂いた数

＊参加者の数　（これは事務局でもわかるので、省いていただいてもよい）

☆昨年度の報告書からの同意率

＊都内 3 施設での同意率約 50%未満。

血尿の割合を施設ごとに出した　6.9%　4.8%　1.7%である

＊宮崎 3 施設での同意率 8～9 割位

血尿の割合は、7.4　%　10.3%　14.0%である

＊参加率 8 割の水準を目指したい（疫学の立場から）

☆　割合の推定（推定の割合表）

＊ＡＢＣ３施設の参加者を合算して割合を推定して割合を推定しても良いかなと判断

⇒血尿者の割合と IgA の現時点でのスコアリングシステムの判定での 3 月時点でのスコア陽性者から算出すると陽性率 0.9%　95%の信頼区間から推定すると 0.5～1.1%位

＊血尿陽性者数・母集団数から、6.5～8.6%（信頼区間設ける）と推定された

＊ただし、全国より血尿者の割合が高いのは、宮崎の場合女性の健診者の方が多い、生理があるかどうか再現性のない血尿が含まれている可能性が高いからと考えられる

＊宮崎の結果を踏まえて地域性があるのかどうかを確認したいので、他の場所でのサンプルサイズを増やしてゆきたい。

＊（疫学的視点）サンプルサイズが大きければ大きいほど、誤差が少なく推定できますので、多くの参加をお願いしたい

☆まとめ（ＩｇＡ腎症の推定人数）

＊母比率 0.9%で IgA 腎症と考えてみると、信頼度 95%として、母比率推定に必要なサンプルサイズとしては、

＊誤差 0.1%の場合は 34264 人

＊誤差 0.15%の場合は 15229 人

＊誤差 0.2%の場合は 8566 人

従って、誤差を少なくするためには、サンプルサイズである人数を増やして頂きたい

4. 今年度の研究計画　　（坂本なほ子）

◇ 今年度研究計画

☆ 沖縄県と山形県の参加があり、サンプルサイズを増やす意味でも協力を仰ぎたい

☆ 地域差・性差があるかどうか検討 ⇒ 他の地域のサンプルサイズを確保していきたい

☆ サンプルサイズが大きければ誤差が少なく推定できるので協力をお願いしたい

◇ スコアリングシステムを見直す

☆ 疫学的視点から　この研究が理想的に実施できるのであれば、スコアリングシステムのＡ・Ｂ・グレー（高・中・下）判定は、平成 25 年度で 1 回判定されている。但し、これは今年度 2、3 月時点での仮の式で判定されている為、今後は、この判定が正しかったのか。そうでなかったのかを検証していきたい

☆ スコアリングシステムによる判定に対して、1 年以内に外来を受診して欲しいが、判定結果から 1 年たってみないとその判定がどのように変化したかがわからない

＊その後、ＩｇＡ腎症を発症しているのか、そうでないのか等の多くの情報が必要となってくる。平成 25 年度にもう一度確認させてほしいと思っている

☆ 1 年後の経過を情報として集めることが出来ると、その後の経過が確認できるので、より良い結果が出る

☆ フォローアップに関しては、グレーゾーンの方や高リスクの方が外来受診されるであろうということで、外来等での確認できるが、疫学的には低い人も必要である。

☆ 判定の低い人が確認できれば、今年も低いのか、同じなのか、高いのか、IgA 腎症を万が一発症しているかもしれない等、彼らの変化を観察したい

☆ 結果に拘わらず同じ人が 2 回参加していただき、確認していただくのが理想的

⇒そうすることによって、スコアリングシステム判定の確認が出来る

◇ 本来ならもう一度同じ人に 2 回参加していただければ理想的

☆ 24 年に 1 回目健診 25 年に 2 回目健診をして、2 度の情報を経てそれぞれの結果を検証していければ理想的である

☆ 2 回目健診結果の情報を、順天堂、慈恵医科大、宮崎大学各健診施設の外来で、集めていただき、転帰を確認していくことが出来れば、スコアの確定にもなる

◇ まとめ

☆ 都内・宮崎の 2 年目のフォローアップについての確認

☆ 陽性者の率の確認。サンプルサイズを大きくしての確認

☆ 地域性の確認したい

☆ 4 か所で実施する（都内、宮崎、沖縄、山形）

● 質問

（同友会場集田先生）

○本年度の当医院での同意率が低いのは、一つは生理を入れていないからである。
　生理を入れた方が良いかどうか

⇒それは健診施設のやり方によるので、生理の情報を入れていただければよい

⇒宮崎の場合は生理があるとわかっている。
　同友会様は完全に生理を除いているので、それはそれで良い

⇒それにしても宮崎での陽性率が高い。特に中年女性が多いことは事実である。

⇒陽性率の問題は、もう少し数が多いと分析が出来るが、数が少ないので出来ない

○男性の血尿者が少ない。　＋―は入れていないがそれでよいか

⇒　その通りである

（予防協会三輪先生）

○伊豆七島の島での血尿陽性率が高い。

年配の人が多いせいもあるかもしれないが血尿陽性者がかなり高い。なぜか

⇒タイ・ベトナムも多い　地域によって、食事・水等影響があるのかもしれない

5.　各施設の運営上の問題点・改善策など

（同友会場集田先生）

○この研究は、事務系の負担がかなり多い。
　結果報告結果を返す人が１人しかいないので場集田先生が助けていた

○2 年目のフォローアップは方法がわからないので対処方法は、

⇒結果報告は同友会の方から送っていただいているが、他の施設は事務局から送っている

＊それぞれの施設の考え方があるので、最初の段階で確認している

＊基本は、匿名化をしているので、送付業務は事務教とは別の形で行っている
　連結不可能な状態で報告を出している

＊送付の場合は、結果を返して、改めて依頼を受けた形で、マッチングして送付している。
　研究とは無関係な連結不可能な状態で行っている
　（同友会様にも、上記の方法で出すことが出来ます）

⇒フォローアップの件については、参加者が専門外来に行くように指導している

＊転帰のフォローアップは、宮崎大学・順天堂・慈恵医科大・その他専門外来で、可能な限り
　フォローアップ者を診ていく

＊検体送付等は、際限なくお願いできないので、施設の事情に合わせてやってほしい。

＊同友会外来に来た場合は順天堂へ送ってください

（元氣プラザ太田様）

○学校検尿について、あまり陽性率が低い

○陽性率は各施設のやり方で任せているので

○3１00人余　陽性者は、４人しかいない

＊一次スクリーニング　学校健診においての陽性者

＊二次スクリーニング　２週間後の健診での陽性者のみチェック

＊三次スクリーニング　４人

⇒我々は、二次スクリーニングで何名いたかが知りたい

＊この研究には、本当は最初の陽性者が必要なのである

＊現在の状態では、我々の外来に来ると三次スクリーニングになってしまう

＊高校生は、3000人中４人位しかいないのが現状

○それは学校との契約になっている。

○我々は、チェックリストが、一次検尿の陽性者が何人なのか、または二次検尿陽性者なのかを教えてほしい

＊学校健診は、地域差、施設間差、性差。年齢差がある

○我々は、二次検尿の人を教えている

⇒子供の研究には最初に引っかかってきた人が欲しい

＊研究の基本は、一次スクリーニングでの陽性者であり、専門外来に来たりすると、二次、三次スクリーニングのデータになってしまう

＊研究としては、血尿になった人は何人いるかと、一次検尿の時点で数はわかった方がよい
その中に条件に満たせる方はどのくらいいるかが知りたい
（生理でも尿路結石でも血尿であればすべて良い）

⇒血尿になった人の中での三次スクリーニングの方は研究対象にならない

＊現状では学校検尿での研究は無理かもしれない。

⇒学校検尿へのアプローチは、しっかりとした状況証拠（データ）を持参しての説明でなくては駄目なのではないか

⇒高校生に一次スクリーニン3000人で陽性者が４人位が、再現性のある血尿があるとの情報があるが、再検査で何人の陽性者が出たかが知りたい。

○一次スクリーニングの数は把握できるが・・・・

○来年度、学校検尿について、１次検尿だけに限るかどうかを検討中

＊毎年変えると、今年はどうなのといってくるところもあるので、続けて行いたい

＊同じ学校の場合は、学年でダブってしまう可能性がある・・・２年目はどうか

⇒本来は、１年目、２年目も検体は必要である

○これは、一つは先を見越したパイロットになっていくかもしれない

＊先を見越した研究が、今後の学校健診へアプローチとしてのモデルになるかもしれない

（予防協会阿部さん）
○基本的に統計を取っている
＊陽性者高校生 15000 人で３％　大学生は８％　　生理は完全に除いているのではない
＊24 年度の統計では、高校生 1800 人で、陽性者 14 人（0.8%）　一次検尿・二次検尿（尿沈渣）
＊大学 2600 人　陽性者 9 人 0.34%　一次のみのところもあり、2 次尿沈渣までやらない場合もある。±以上。全ての大学で同じ条件でやっていない
＊学校検尿を理解して行う場合は難しいかもしれない
⇒生理に関しては、宮崎のような中年女性が多い場合は、生理以外に不正出血等もあるが、若い方はそれがないのではっきりと分かるので要素があるのかもしれない。
⇒学校検尿を理解して解釈していくことが必要か
○予防協会の 4 人の方がわかれば連絡してほしい。
○予防協会の 23 名の方に案内を出した　7 名　案内を出している
（野村病院三浦先生）
⇒かなり順調にきているが・・・・システマテックにされているのでしょうか
○かなりシステム化している。保健師が中心に行っている
⇒ほぼ１００％の確立である
（同友会場集田先生）
○同意したけど測定しないのはなぜか。
⇒検体があるのに、測定が追い付いていなかったからではないか
⇒測定のスピードが年明けてから、早まっているが、施設ごとに測定をしているので、タイムラグが出ている可能性がある

◇血清不足の件について
☆量が少ない場合はスコアリングできなかった
（4 名野村病院、同友会の血尿が少ない）
☆参加者様へのお返事はどうしたらよいか
○「量が不足でしたので測定できない」との連絡をする
☆「ご希望があれば採血または外来に来てください」とお伝えください
☆　測定できない方には、後日ご連絡いたします。

ご不明な点。ご要望等ございましたら事務局へ連絡ください

以上

資料 4-g

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
　紘和会平和台病院　笹井勝代
　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 I g A1 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