

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 ) ) )

総合分担研究報告書

「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、新規導入モデル施設を選定し血尿 2 次スクリーニング体制汎用化の可能性について検討した。

モデル施設は京都大学健康科学センターを選定し調査を行った。京都大学健康科学センターは平成 23~26 年度において年間で学生(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 2~4%で推移していた。平成 26 年度は尿蛋白陽性者 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、京都大学健康科学センターは対象者数、外的妥当性、フォローアップ体制などは担保されており、血尿 2 次スクリーニングの施行は可能と考えられた。今後、本施設における展開およびスクリーニング体制の汎用化によって、血尿 2 次スクリーニングの普及が期待される。

## 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。

血尿の 2 次スクリーニング体制の汎用化および普及においては、対象施設における健診規模、フォローアップ体制などの必要要件を決定し、綿密なマニュアル作成などを行う必要がある。本研究は、新規導入におけるモデル施設として京都大学健康科学センターを選定し、本スクリーニングシステムの汎用化の可能性について検討することを目的とした。

## B. 研究方法

本研究は、上記目的の達成のため下記の項目を行った。

### 1. 健康診断における尿検査の標準化

測定条件による検尿検査の偽陽性を極力減らすことを念頭におき、健診における尿検査のガイドラインを作成し標準化を行った。

### 2. 過去における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康診断結果を調査し、平成 23 年度~26 年度（平成 26 年度は 11 月末日まで）における尿潜血陽性者の割合を算出した。

### 3. 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 次スクリーニングの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、個別のインフォームドコンセントの取得などは行っていない。

## 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 人余の健康診断を行っていた。検尿所見の異常者に対して、通常の啓発活動（ポスターなど）に加え、一部の異常者は診療所に呼び出し、2 次スクリーニング検査が行われ

ていた。表 1 に平成 23～26 年度における健診対象者、検尿所見の数を示す。

表 1：各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
H23 学生	163 (0.8)	123 (0.6)	78 (0.4)	123 (0.6)	487 (2.4)	20010
H23 職員	82 (1.3)	59 (0.9)	24 (0.4)	48 (0.8)	213 (3.4)	6283
H24 学生	209 (1.1)	120 (0.6)	66 (0.3)	169 (0.9)	564 (2.8)	19882
H24 職員	94 (1.5)	59 (0.9)	35 (0.5)	58 (0.9)	246 (3.9)	6384
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割合

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 23～26 年度 (平成 26 年は 11 月末日まで) の調査を行った。いずれの年度も血尿の有所見割合は 2～4% であり、東京都予防医学協会の既報<sup>1)</sup>と比しても大きな違いは認めなかった。

<sup>1)</sup> 東京都予防医学協会年報 2011 年度版 P18～25

### 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

平成 26 年度の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いことが問題となる。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。

### 3. 血尿 2 次スクリーニング体制構築における可能性

血尿 2 次スクリーニング体制の構築においては、対象者数・外的妥当性・フォローアップ体制などが整備されていることが条件となる。以下、各点における考察を行う。

#### 対象者数

京都大学健康科学センターは年間で学生約 20,000 人、職員約 6000 人余の健康診断を単施設で行っている。血尿陽性割合は 2~4%で推移しており、2 次スクリーニングの対象者は年間約 800 人前後と考えられる。本施設の対象者数は他の施設と比較し遜色ない結果であり、結果を考察するのに十分な人数と考えられる。

#### 外的妥当性

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。このため対象者の年齢層は多岐に渡り、特に健診への意識がそれ程高くないと考えられる若年層を多く含んでいることが大きな特徴である。このため、結果を一般人口に適應することは容易であり、一般化可能性は高いと考えられる。

#### フォローアップ体制

上述の通り、検尿異常者への呼び出しに対しては 80%強が呼応しており、適切なフォローアップは可能と考えられた。一方、診療所の規模・人的リソースについては対象者数に対し充足しているとはいえず、ランダムサンプリングなどで代表性を担保した上でリクルートを行う必要がある。

## E. 結論

京都大学健康科学センターは年間約 26,000 人の定期健康診断を行っており、尿潜血の陽性率は概ね 2~4%であった。対象者数、外的妥当性、フォローアップ体制は担保されており、血尿 2 次スクリーニング調査の施行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) 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
- (5) 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.]
- (6) 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]
- (7) 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