

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

「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 (血尿 2 次スクリーニング)。本研究は東京都内健診施設における血尿 2 次スクリーニングの汎用化のため、研究登録体制の整備および検体管理体制の確立を目的とした。

東京都内の 4 健診施設を一次スクリーニング施設として選定し、平成 24 年～26 年の 3 年間で計 320 人を登録した。事務局で検体回収から測定・結果のスコアリング・返送までのフローを一括して行い、研究期間内に登録者全員に対して IgA 腎症スコアの返送を完了した。平成 25 年度より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、計 29 名の登録を行った。登録者の年齢平均は 43.6 歳と IgA 腎症の好発年齢に一致しており、診断スコア上は 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された群が 75.9% を占めていた。

本研究において東京都内の健診施設における研究登録体制および検体登録体制を確立した。他地域においても、本研究で確立した体制を用いた血尿 2 次スクリーニングの普及が期待される。

A. 研究目的

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

東京都内における健診施設のうち、規模・位置関係を考慮し、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）、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4施設を選定した。各施設において個別および合同の説明会を行い、各施設内の運営体制の整備および契約健保組合や学校法人に対する研究参加同意を成立させた。

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 IgA 腎症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

平成 25 年 6 月より、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

研究期間中に、計 4 回の中間解析報告会議を行い、登録状況の広報や各年度の総括・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. フォローアップ研究の開始

平成 25 年度より、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。

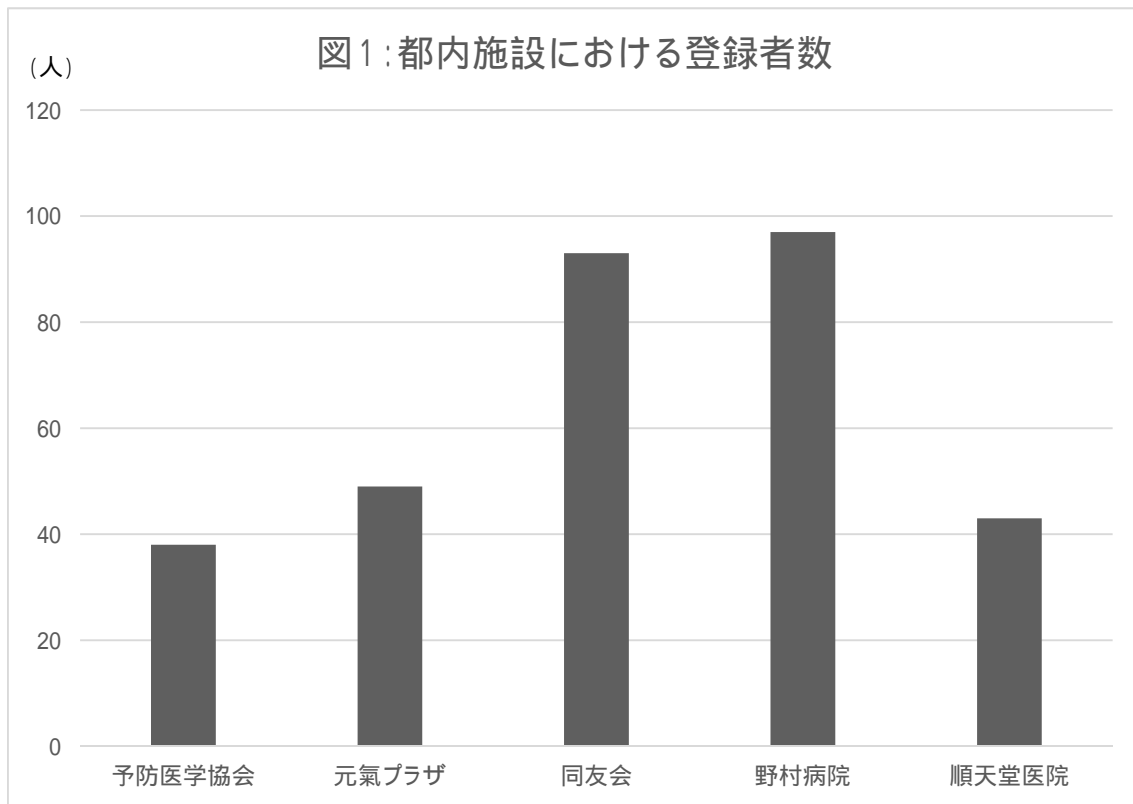
(倫理面への配慮)

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。
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. 各施設における登録者数について

各施設における登録者数（図1）、同意率（表）を示す。



表：各健診施設における同意率

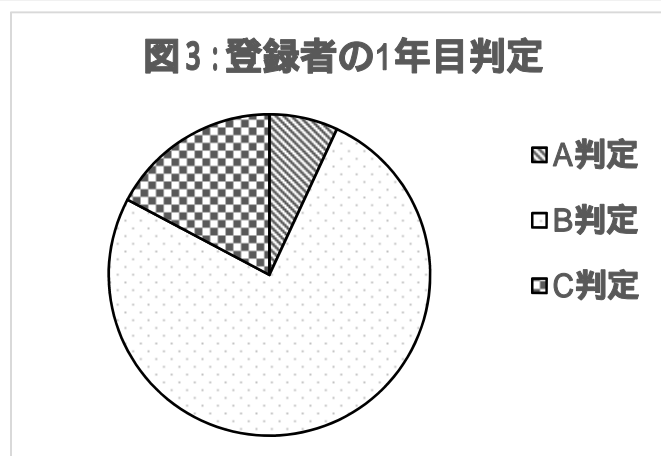
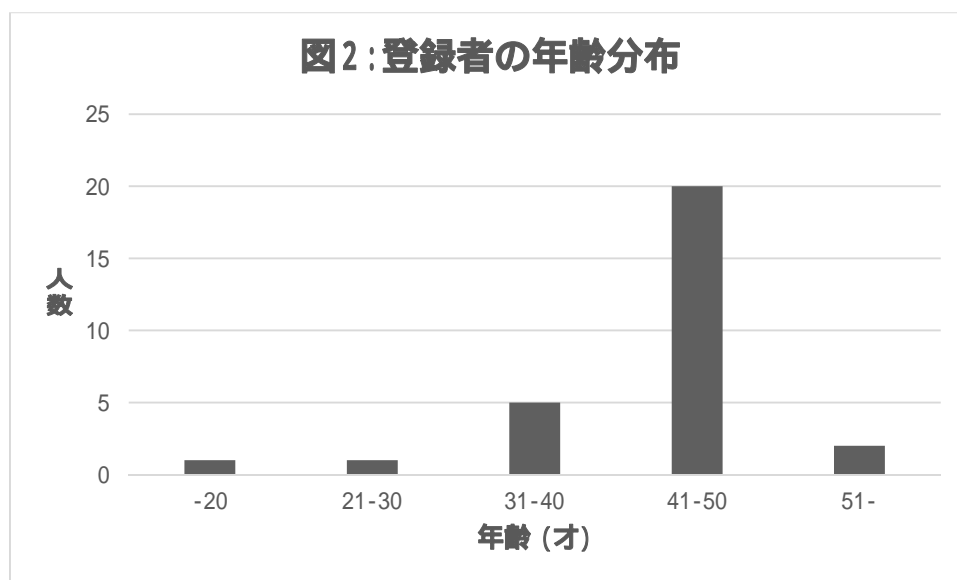
施設名	同意率(登録者数/リクルート者数)
予防医学協会	22.4 %
元氣プラザ	6.7 %
同友会	20.4 %
野村病院	58.4 %

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 日時点で全ての対象者(320名)に対して結果が返送された。

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 人 (6.9%), B 判定 22 人 (75.9%), C 判定 2 人 (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. 患者登録人数について

期間中に計 6 施設から 320 名の登録が行われた(図 1)。健診 4 施設における同意率は 6~58%であった(表 1)研究開始当初よりリクルート人数および同意率には施設間に差が認められており、適宜、専門外来設置による人員増強、関係医師への周知などによる研究体制の改善に努めた。しかしながら、最終的な施設ごとの患者同意率は 6~58%とばらつきが生じており、登録者数、同意率については各施設における健診体制・意識の違いなどが大きく影響していることが示唆された。

2. スコア返送までのフローについて

平成 25 年 6 月よりスコアの返送を開始し、平成 26 年 12 月末の時点で登録者全員にスコアを返送した。本研究においては検体回収、測定およびスコアリング、結果返却までを一括して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。

3. 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、計 6 施設から 320 名の対象者を登録した。対象者全員に測定およびスコアリング、結果の返送を行い、対象者の一部はフォローアップ研究に登録された。患者登録数・同意率にはやや施設間の差が認められたが、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
10. Hirano K, Kawamura T, Tsuboi N, Okonogi H, Miyazaki Y, Ikeda M, Matsushima M, Hanaoka K, Ogura M, Utsunomiya Y, Hosoya T. The predictive value of attenuated proteinuria at 1 year after steroid therapy for renal survival in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Aug;17(4):555-62.
11. Tsuboi N, Koike K, Hirano K, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Clinical features and long-term renal outcomes of Japanese patients with obesity-related glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Jun;17(3):379-85.

12. Tsuboi N, Utsunomiya Y, Koike K, Kanzaki G, Hirano K, Okonogi H, Miyazaki Y, Ogura M, Joh K, Kawamura T, Hosoya T. Factors related to the glomerular size in renal biopsies of chronic kidney disease patients. *Clin Nephrol.* 2013 Apr;79(4):277-84.
13. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Kawamura T, Takeda T, Hataya H, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M, Taguchi T, Makino H; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis; Committee for Kidney Disease Registry; Japanese Society of Nephrology. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Apr;17(2):155-73.
14. Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furuu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuchi R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y, Study Group SI. A histological classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease. *J Nephrol* 2013. Mar-Apr;26(2):350-7.
15. 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
16. 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.]
17. 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]
18. Yokote S, Yokoo T, Matsumoto K, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. The effect of metanephros transplantation on blood pressure in anephric rats with induced acute hypotension. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Sep;27(9):3449-3455.
19. Yokote S, Yokoo T, Matsumoto K, Ohkido I, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Metanephros transplantation inhibits the progression of vascular calcification in rats with adenine-induced renal failure. *Nephron Exp Nephrol.* 2012;120(1):e32-40.
20. Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kanzaki G, Koike K, Ikegami M, Kawamura T, Hosoya T. Low glomerular density with glomerulomegaly in obesity-related glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 May;7(5):735-741.
21. Hosoya T, Kuriyama S, Ohno I, Kawamura T, Ogura M, Ikeda M, Ishikawa M, Hayashi F, Kanai T, Tomonari H, Soejima M, Akaba K, Tokudome G, Endo S, Fukui

A, Gomi H, Hamaguchi A, Hanaoka K, Hara Y, Hara Y, Hasegawa T, Hayakawa H, Hikida M, Hirano K, Horiguchi M, Hosoya M, Ichida K, Imai T, Ishii T, Ishikawa H, Kameda C, Kasai T, Kobayashi A, Kobayashi H, Kurashige M, Kusama Y, Maezawa H, Maezawa Y, Maruyama Y, Matsuda H, Matsuo N, Matsuo T, Miura Y, Miyajima M, Miyakawa M, Miyazaki Y, Mizuguchi M, Nakao M, Nokano H, Ohkido I, Ohtsuka Y, Okada K, Okamoto H, Okonogi H, Saikawa H, Saito H, Sekiguchi C, Suetsugu Y, Sugano N, Suzuki T, Suzuki T, Takahashi H, Takahashi Y, Takamizawa S, Takane K, Morita T, Takazoe K, Tanaka H, Tanaka S, Terawaki H, Toyoshima R, Tsuboi N, Udagawa T, Ueda H, Ueda Y, Uetake M, Unemura S, Utsunomiya M, Utsunomiya Y, Yamada T, Yamada Y, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Yokoo T, Yokoyama K, Yonezawa H, Yoshida H, Yoshida M, Yoshizawa T.

Antihypertensive effect of a fixed-dose combination of losartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled hypertension: a multicenter study. Clin Exp Nephrol. 2012 Apr;16(2):269-278.

22. Tsuboi N, Kawamura T, Okonogi H, Ishii T, Hosoya T. The long-term antiproteinuric effect of eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with non-diabetic chronic kidney disease. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2012 Mar;13(1):113-117.
23. Okonogi H, Kawamura T, Matsuo N, Takahashi Y, Yamamoto I, Yoshida H, Koike K, Yokoo T, Joh K, Utsunomiya Y, Hanaoka K, Hosoya T. Successful treatment of adult IgA nephropathy with nephrotic-level proteinuria by combination therapy including long-term coadministration of mizoribine. Case Rep Nephrol Urol. 2012 Jan;2(1):53-58.

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 .
3. 川村哲也 . 国際分類と日本における分類の比較 . 第 56 回日本腎臓学会学術総会 教育講演 1 . 東京 2013 年 5 月 .
4. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K, Hirano K, Matsushima M, Yokoo T, Suzuki Y, Shibata T, Yasuda T, Matsuo S, Tomino Y. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with IgA nephropathy. 13th International Symposium on IgA Nephropathy. Nanjing, China. June, 2013.
5. 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.

6. 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 .
7. 川村 哲也 . IgA 腎症における扁桃・ステロイドパルス療法 - 適応と今後の課題 . 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会 よくわかるシリーズ . 新潟 2012 年 10 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