

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

「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

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好な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」を行う。

平成26年度からはさらに、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「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」を行う。

研究方法

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する。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。開始1年半で全検体の測定を終了し、その後はデータ解析と陽性者の臨床転帰を追跡する。

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。

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、被験者の個人情報に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

1. 「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」

2012年3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。2013年9月末で本研究は終了し、結果は下記表の通りである。対象者における血尿の割合に比較して、同意書取得者における血尿の割合が多かった。(生理中の対象者も含む)。

本研究における 20 歳～50 歳の健診受診者

施設名	対象健診者総数 (人)	血尿陽性総数 (人)	同意書 取得者数(人)	同意書取得者中の 血尿陽性者数(人)
古賀健診センター	16601	984	10056	771
延岡医師会病院	2672	255	1034	178
平和台病院	1328	188	1136	167
江南病院	6147	426	901	55
計	26748	1853 (6.9%)	13127	1171 (8.9%)

また、1171例中、本スコア法により IgA 腎症の可能性が高い症例は 126例で 10.8%であった。

2. 「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」

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名のフォローアップができた。

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, Furuu 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
3. 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
4. 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
5. 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：

1. 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
2. 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)
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)

4. 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)

5. 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)

6. 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)

7. 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)

8. 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)

9. 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)

10. 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)

11. 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)

12. 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)

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