

2014/3002B

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

(H24 - 難治等(腎) - 一般 - 002)

平成24年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者 鈴木 祐 介

平成27(2015)年 4月

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

(H24 - 難治等(腎) - 一般 - 002)

平成24年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者 鈴木 祐 介

平成27(2015)年 4月

目 次

I. 総合研究報告

「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」	
鈴木 祐介	1

II. 分担総合研究報告

1. 「IgA腎症新規バイオマーカーの測定および血尿の2次スクリーニング」におけるスコアリングシステムの開発にむけた研究	鈴木 仁	43
2. 健診尿潜血陽性者中の診断スコア法によるIgA腎症の割合推定に関する調査	坂本なほ子	53
3. 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	松崎 慶一	56
4. 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	川村 哲也	61
5. 「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	藤元 昭一	70
6. 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向けた研究	今田 恒夫	75
7. 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向けた研究 —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—	井関 邦敏	77

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	81
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	91
-----------------	----

V. 資料

1. 平成24年度～26度における最終解析報告（都内・宮崎・山形・沖縄）	173
2. 平成26年度厚生労働科学特別研究事業 進捗管理班 （難治性疾患実用化研究・腎疾患実用化研究・慢性の痛み解明研究）成果報告会 （2015年3月13日）	176
3. 2年目検証研究	
a. 検証研究実施計画書	179
b. 検証研究 説明文・同意書・同意撤回書	186
4. 2年目以降フォローアップ研究登録状況	192
5. IgA腎症バイオマーカー研究取込システム	
a. 取り込みシステムマニュアル	201
b. システム改修・機能追加	203
6. 巻末：別表及び別図（表1・表2・図1）	204
7. 健診受診者用IgA腎症ポスター	205
8. 協力施設写真	206
a. 東京都	207
b. 宮崎県	208
c. 山形県	209
d. 沖縄県	210
VI. 班員名簿	211

VII. 謝辞

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24年度～26年度 総合研究報告書

鈴木 祐 介

順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学・准教授

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)))

平成 24-26 年度 総括 最終研究報告書

「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」

研究代表者

鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授

研究分担者

鈴木 仁 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 助教
坂本 なほ子 順天堂大学医学部公衆衛生学教室 非常勤講師
松崎 慶一 京都大学環境安全保健機構健康科学センター 助教
川村 哲也 東京慈恵会医科大学臨床研修センター腎臓・高血圧科 教授
藤元 昭一 宮崎大学医学部血液・血管先端医療学講座 教授
井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部 部長
今田 恒夫 山形大学医学部内科学第一 (環境・呼吸・腎臓内科学) 講座 准教授

研究協力者

松岡 淨 順天堂大学臨床研究センター 准教授
柳川 宏之 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 助教
毎熊 政行 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 助教
牧田 侑子 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 大学院生
高畑 暁子 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 大学院生
武藤 正浩 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 大学院生
高橋 敬子 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 大学院生
川村 孝 京都大学環境安全保健機構健康科学センター 教授
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 宮崎大学附属病院卒後臨床研修センター 助教
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

IgA 腎症は、本邦で極めて多い原発性糸球体腎炎である。その約 4 割が末期腎不全にいたる予後不良の疾患で、2014 年に指定難病の一つに選定された。一方で、近年扁桃摘出＋ステロイドパルス併用療法により良好な成績が得られ、早期診断・治療介入できれば高率に寛解誘導が期待できる。IgA 腎症の初発症状は血尿が主体で、本邦における発見機転は健診時の血尿が約 70%を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要するため、診断・治療の時機を逸することが多い。しかし、我々が開発した IgA 腎症の病因に関連した新規バイオマーカーをパラメーターに用いた診断スコアリングシステム（特異度 81%、感度 91%）は、わずかな血清と臨床情報のみで侵襲なく IgA 腎症の診断を可能とする。本邦では、学校検尿・職域健診・人間ドッグなどの 1 次健診で、尿潜血陽性者は年間 300 万人以上に上るとされる。この膨大な尿潜血陽性者の中から、IgA 腎症の可能性のある要観察・要介入の対象者を効率よく絞り込み、早期診断・介入につなげるアプローチは、IgA 腎症患者の透析移行を抑制し医療費を削減できる点で重要である。本研究は IgA 腎症の早期診断・介入に向けて、上記診断スコア法を用いて、1 次健診母集団ならびに尿潜血陽性者における潜在的 IgA 腎症患者の規模把握しその臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。都内および宮崎県における 8 健診施設に対して、研究登録、検体およびデータの管理体制を整備・確立し、初年度から 1400 例以上の血尿陽性者の登録が得られた（第 1 コホート）。被験者情報は厳密に匿名化された上で、順天堂大学において測定、データの集計・解析がされた。リクルート率・同意率の高い施設から得られた 607 例を用いた初年度の中間解析では、血尿陽性者の割合は 8.6%、スコア法による潜在的 IgA 腎症陽性者の割合は約 0.9%と推定された。さらに検証を進める目的で、平成 25 年度から沖縄・山形県の新規 9 健診施設から追加登録（第 2 コホート）を行い、新たに 1316 例が登録された。平成 26 年 12 月までに全国 17 健診施設 17 万人以上の 1 次健診受診者の 7000 名を超える尿潜血陽性者から、合計 2747 名の登録が得られた。参加者の平均年齢は 41 歳で、女性参加者は男性の約 3 倍であった（男性 28%）。血尿陽性者は女性受診者の比率の違いなどから施設によってばらつきがあり、1.3-13.9%に分布した。IgA 腎症の可能性が高いスコア高値群と可能性の低いスコア低値群が、それぞれ 13.3% と 47.5%で、尿潜血陽性者の 10%強に潜在的 IgA 腎症を認めた。リクルート率・同意率の高い施設を主体にした母集団比率解析では、健診受診者に占める潜在的 IgA 腎症は 0.3-1.4%に分布した。一方、結果を報告した第 1 コホートの臨床的転帰を評価するフォローアップ研究は平成 25 年度より開始され、約 600 名の参加者が外来や健診施設を受診しその解析も並行して進められた。腎生検は既に複数例施行され、陽性判定者より IgA 腎症の確定診断がなされた。この追跡研究では、1 年以上を経ても個人のスコア値は変動が少ないことなども確認された。現段階では、スコアを満たすことがイコール IgA 腎症とは言えないが、要経過観察群であることは間違いない。今回の研究で、膨大な尿潜血陽性者の中から要観察群を絞り込むのに本アプローチが有用であることが実証され、さらにその対象者の規模を把握出来たことの臨床疫学的インパクトは大きい。今後実用化に向けて、臨床転帰をより詳細に追跡し、精度の高いスクリーニングスコア法を確立し、2～3 次スクリーニングにおける具体的な介入基準を設定していく必要がある。

A. 研究目的

1. 研究の背景と目的

本邦では年間約 6500 万人が学校健診・職域健診・特定健診など何らかの健診を受け、その大部分で検尿が施行されている。本邦における検尿システムの発達は、腎疾患の早期発見および、慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease: CKD）の重症化予防に寄与してきた。しかし、血尿に対する疫学的知見や陽性者に対する効率的な疾患発見についての戦略はこれまで十分検討されていたとはいえない。本邦の血尿（尿潜血陽性）の頻度は約 3~8%とされ、1 次スクリーニングで年間 300 万人以上の尿潜血陽性者がいる可能性があるが、続く 2 次スクリーニング（再検査）で陽性を呈しても、その大部分が経過観察にとどまるのが現状である。これは、仮に腎炎を疑っても入院を要する腎生検以外に診断する手段がないこと、尿沈渣などによる腎炎の判断は非専門医には容易ではないためかかりつけ医や産業医、学校医からの専門医紹介のタイミングが難しいことなどが要因として挙げられる。

IgA 腎症は、世界で最も頻度の高い糸球体腎炎であり、本邦に極めて多い腎疾患である。初発症状は血尿が主体で、本邦における発見機転は健診時の血尿が約 70%と大半を占める。その 300 万人以上の血尿陽性者の中には、相当数の IgA 腎症患者が含まれていると考えられるが、実際には尿所見異常（血尿）は指摘されても効果的精査は行われずに経過観察となり、腎症が進行した時点で初めて専門医に紹介されるケースが多い。我が国の IgA 腎症の発症ピークは 15~20 歳と 40~45 歳で、発症初期の段階で精査の機会を逸し易い年齢であることも、この状況を助長している。IgA 腎症は、約 4 割が末期腎不全に至る予後不良の疾患で、

2014 年に指定難病の一つに選定された。糖尿病とは異なり透析導入後の生命予後が良いことから、年間 3000 億円以上の医療費が IgA 腎症を原疾患とした透析患者に使用されている点は、極めて深刻な問題である。一方で、近年扁桃摘出＋ステロイドパルス併用療法により良好な成績が得られ、早期診断・治療介入できれば高率に寛解誘導が可能になっている。しかし、未だ年間 3 万 7 千人の新規透析導入患者のうち IgA 腎症を原因とする患者が 3000 人以上存在しており、検尿システムが発達している本邦でもいかに診断・治療時期を逸した IgA 腎症患者が多いのかが窺われる。したがって、膨大な尿潜血陽性者の中から、IgA 腎症の可能性のある要観察・要介入の対象者を効率よく絞り込み、早期診断・介入につなげるアプローチは、IgA 腎症患者の透析移行を抑制し医療費を削減できる点で重要である。

我々は、糖鎖異常 IgA、特にヒンジ部のガラクトースが欠損した IgA1（GdIgA1）およびその糖鎖異常部位を認識する自己抗体とその免疫複合体（GdIgA-IC）が IgA 腎症の病因と深く関わり、疾患活動性ともよく関連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高い診断率（特異度 81%・感度 91%）を有する診断スコア法を創出した（特許取得）。これは、わずかな血清と臨床情報のみで侵襲なく IgA 腎症の診断を可能とする。本研究は IgA 腎症の早期診断・介入に向けて、健診・人間ドックなどの 1 次健診受診者を対象に、上記バイオマーカーを用いた診断スコア法を改良したスクリーニングスコア法（特許申請中）を適応し、1 次健診母集団ならびに尿潜血陽性者における潜在的 IgA 腎症患者の規模とその臨床的特徴を把握することを目的とした。さらに、研究期間中臨床的転帰も追跡し、診断一致率や活

動性の変化も併せて観察し、より精度の高いスコア法の確立と、2次スクリーニングにおける要観察・要介入の基準作成にむけた基礎データの構築も行う。

B. 研究方法

1. 研究全体

① 研究対象者・実施施設

東京都の健診施設、宮崎県内の健診施設にて、1年間で健診および人間ドックを受診し、検尿検査が施行され尿潜血陽性を示した15～50歳を対象者とし、同意書およびインフォームドコンセントを得た上で、1次スクリーニング施設での健診・人間ドック時の残血清、あるいは2次スクリーニング施設にて改めて得られた血清5mlを、匿名符号化したうえで、順天堂大学医学部腎臓内科(センター施設)に送付する。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センター施設で行われる(図1)。平成25年度より、第2コホートとして、沖縄県および山形県の9健診施設での登録を開始した。なお、各施設における研究は、倫理

申請承認後より開始とする。

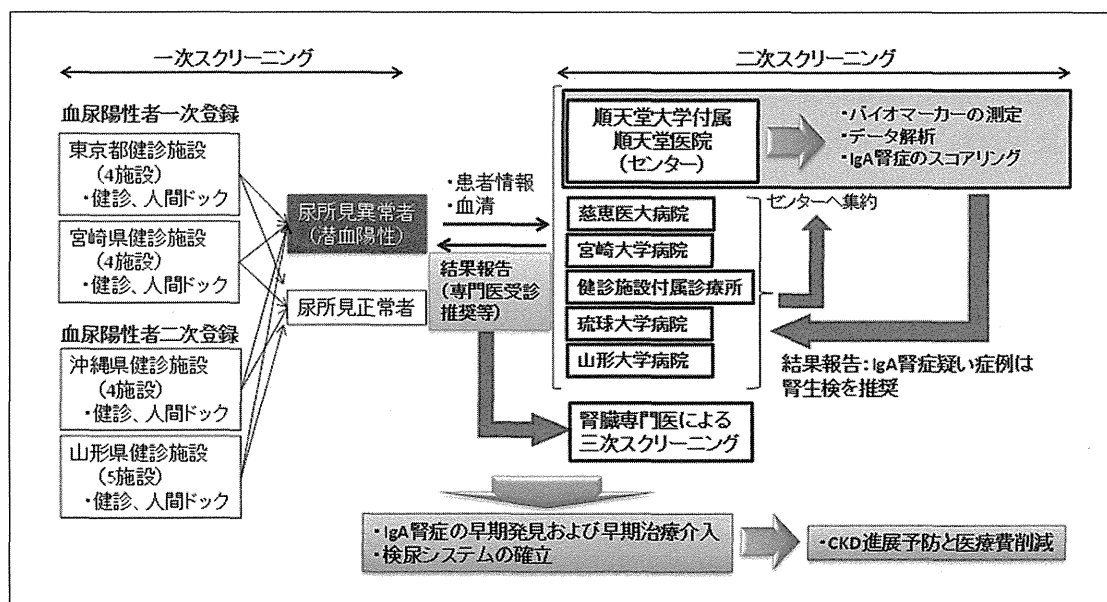
◆ 1次スクリーニング施設：

元氣プラザ、同友会、東京都予防医学協会、野村病院(以上東京都)、社会保険宮崎江南病、同心会古賀健診センター、平和台病院、延岡医師会病院(以上宮崎県)

平成25年度より下記施設を追加している。浦添総合病院健診センター、ちばなクリニック、豊見城中央病院附属健康管理センター、沖縄県総合保健協会(以上沖縄県)、山形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、山形健康管理センター、高島町役場げんき館、医療法人社団清永会矢吹病院(以上山形県)

◆ 2次スクリーニング施設：

順天堂大学附属順天堂医院(センター病院)、東京慈恵会医科大学附属病院、宮崎大学医学部附属病院、また各健診施設の附属診療所。平成25年度より、琉球大学附属病院、山形大学附属病院、および各健診施設の附属診療所を追加している。



(図1)

2次健診施設において図2に示すような研究分担体制により研究を遂行していく。

特に、分担研究者は

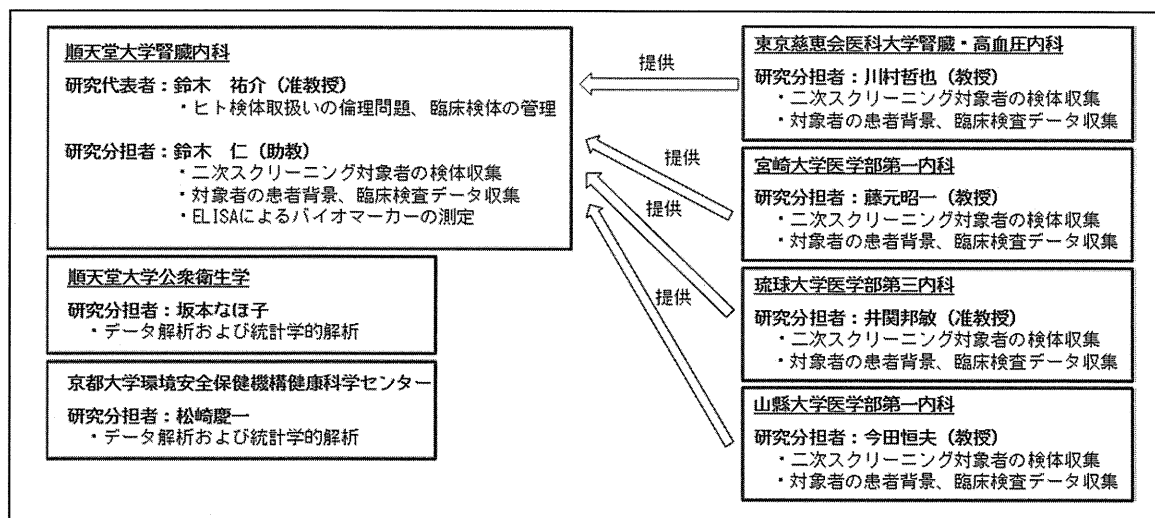
- (1) 「IgA 腎症新規バイオマーカーの測定および血尿の2次スクリーニングにおけるスコアリングシステムの開発に向けた研究」
- (2) 「健診尿潜血陽性者中の診断スコア法によるIgA腎症の割合推定に関する調査」
- (3) 「血尿2次スクリーニング体制の汎用化および普及にむけた研究」
- (4) 「都内健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と検体管理体制の確立にむけた研究」

(5) 「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—」

(6) 「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」

(7) 「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—」

をそれぞれ分担して行う。



(図2)

② 観察項目

- A. 患者背景患者ID、年齢、性別、既往歴、家族歴
- B. 臨床症状：身長、体重、BMI、血圧
- C. 検査・評価項目
 - ・ 保険適応内検査：
 - 一般血液・生化学検査、血清免疫学的検査（免疫グロブリン、補体、血清クレア

チニンなど）尿検査（尿沈渣、尿中赤血球、尿中白血球数）、尿蛋白定量、尿中クレアチニン濃度、1日尿蛋白量など

・ バイオマーカーの測定：

我々の研究室ですでに確立したELISA系を用いて下記のバイオマーカーを測定する。H24年度より、2次スクリーニング施設を受診された対象者から得

られた血清を用いて、センター病院および協和メディックスの「KMアッセイセンター」にて順次バイオマーカーの測定を開始する。

◆ 血中バイオマーカー：

- a. IgA
- b. 糖鎖異常IgA1
- c. IgA-IgG immune complex (IC)
- d. 糖鎖異常IgA1 特異的IgA

③ バイオマーカーによるIgA腎症の診断

上記バイオマーカーと臨床データ（性別・年齢・血尿・尿蛋白量、血清クレアチニン値(sCr))を主成分分析・logistic modelを用いて複合的に統計解析し、スコア化する。我々の基礎研究にて立証されたスコアリングシステムを用いて感度・特異度より、IgA腎症の疑いがどの程度強いかを評価した。しかし、腎生検にて確定診断がなされたIgA腎症患者とその他の腎炎患者を対象としたスコアリングシステムでは、尿潜血陽性者を対象とした本研究参加者のスコアが一律高めにできることから、当初のスコアリングシステムより血尿を除外したlogistic modelを使用した。この血尿を除外

したスコアリングシステムを我々の基礎研究のコホートでも検証し、IgA腎症患者と健常人のスコアにおける95%信頼区間から、IgA腎症の疑いが強い（B判定）、IgA腎症の可能性が低い（A判定）、またその中間のスコア（C判定）を算出した。

④ 結果報告と臨床転帰の追跡

各健診の臨床データから、尿蛋白陽性、あるいは、sCr上昇を認める対象者も少ないことが判明し、その場合他の腎疾患も疑われるため、結果報告書には腎臓専門医受診を推奨する内容を追記した。具体的には、上述したスコアリングシステムにより算出されたスコアを元にした判定（A,B,C）に、サブグループとして、蛋白尿陰性かつsCr正常を1群、蛋白尿陽性を2群、蛋白尿陰性かつsCr上昇を3群とした（下記結果報告書文面一覧参照・表1）。測定されたバイオマーカー、各施設からの臨床情報、スコアリングシステムによる結果判定をMicrosoft Accessを用いたデータベースに入力し、研究協力施設に結果を送付した。

<結果報告書文面一覧>

A 本研究のスコアが低値の方			
	血清クレアチニン	尿蛋白	結果報告
A1	正常	-	現時点では、IgA腎症の可能性は低いと考えられます。尿潜血(血尿)は認められましたので、今後も定期的な健診の受診をお勧めします。
A2	正常 or 高値	+	現時点では、IgA腎症の可能性は低いと考えられます。しかし、尿蛋白が陽性ですので、なんらかの腎疾患の疑いがあります。腎臓内科専門外来への受診および精査をお勧めします。
A3	高値	+/- or -	現時点では、IgA腎症の可能性は低いと考えられます。しかし、血中クレアチニン値が高値ですので、なんらかの腎疾患の疑いがあります。腎臓内科専門外来への受診および精査をお勧めします。
B 本研究のスコアが高値の方			
	血清クレアチニン	尿蛋白	結果報告
B	正常 or 高値	+ or +/- or -	本研究結果よりIgA腎症の可能性が高いと考えられます。今後なるべく早期に腎臓内科専門外来への受診および精査をお勧めします。
C 本研究のスコアが中間値の方			
	血清クレアチニン	尿蛋白	結果報告
C1	正常	-	現時点では、IgA腎症の可能性は低いと考えられますが、健常者よりもやや高値を示しています。次年度の検診でも経過をみることをお勧めいたします。本用紙を持参していただき、昨年と同じ健診施設を受診してください。
C2	正常 or 高値	+	現時点では、IgA腎症の可能性は低いと考えられます。しかし、尿蛋白が陽性ですので、なんらかの腎疾患の疑いがあります。腎臓内科専門外来への受診および精査をお勧めします。
C3	高値	+/- or -	現時点では、IgA腎症の可能性は低いと考えられますが、健常者よりもやや高値を示しています。また、血中クレアチニン値が高値ですので、なんらかの腎疾患の疑いがあります。腎臓内科専門外来への受診および精査をお勧めします。

(表 1)

⑤ 倫理面への配慮

分担研究を含め全ての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ように配慮している。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。

2. 分担研究

(1) 「IgA腎症新規バイオマーカーの測定および血尿の2次スクリーニングにおけるスコアリングシステムの開発にむけた研究」

a. 研究実施施設および対象

一次登録コホートである東京都の4健診施設および、宮崎県内の4健診施設に加えて、沖縄県の4健診施設、山形県の5健診施設に参加いただき、尿潜血陽性者の二次登録を開始し

た。尿潜血陽性対象者に対し、順天堂大学附属順天堂医院(センター病院とする)、東京慈恵会医科大学附属病院、宮崎大学医学部附属病院、琉球大学附属病院、山形大学附属病院、また各健診施設の附属診療所にて、血尿の2次スクリーニングを行った。また、一次登録コホートでの尿潜血陽性の母集団比率解析をもとに、二次登録コホートにおいて、母集団比率の再検証を行う。次に、2次スクリーニング対象者の追跡研究として、腎生検結果を含めた臨床経過・転帰のデータ収集を行い、データベースを構築する。インフォームドコンセントを得た上で、対象者の検体は、各病院・診療所で回収されたのち、匿名符号化したうえで、順天堂大学医学部腎臓内科に送付される。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。

b. 観察項目

研究対象者の年齢、性別、既往歴、現病歴を聴取する。また、血清クレアチニン（sCr）および血清免疫学的検査（免疫グロブリン、補体）をエスアールエル検査会社に委託する。バイオマーカー（1. IgA、2. 糖鎖異常 IgA、3. IgA-IgG 免疫複合体、4. 糖鎖異常 IgA1 特異的 IgA）については、我々がすでに確立した ELISA 系を用いて測定する。糖鎖異常 IgA1 については、協和発酵キリン（株）との共同研究で、モノクローナル抗体を用いた ELISA 系を開発し、大量検体の測定体制が可能となった協和メデックスの「KM アッセイセンター」に委託する。

c. バイオマーカーのスコア化

バイオマーカーと臨床データを主成分分析と logistic model を用いて多変量解析し、スコア化した。我々の基礎研究にて立証されたスコアリングシステムを用いて感度・特異度より、IgA 腎症の疑いがどの程度強いかを評価した。当初のスコアリングシステムより血尿を除外し、本研究に適した logistic model を使用した。この血尿を除外したスコアリングシステムを我々の基礎研究のコホートでも検証し、IgA 腎症患者と健常人のスコアにおける 95%信頼区間から、IgA 腎症の疑いが強い（B 判定）、IgA 腎症の可能性が低い（A 判定）、またその中間のスコア（C 判定）を算出した。

d. 結果報告と臨床転帰の追跡

上述したスコアリングシステムにより算出されたスコアを元にした判定（A,B,C）に、サブグループとして、蛋白尿陰性かつ sCr 正常を 1 群、蛋白尿陽性を 2 群、蛋白尿陰性かつ sCr 上昇を 3 群とした（巻末・表 1）。測定されたバイオマーカー、各施設からの臨床情報、スコアリングシステムによる結果判定を Microsoft Access を用いたデータベースに入

力し、研究協力施設および研究対象者に結果を送付した。

結果報告に基づき、同意が得られた 2 次スクリーニング受診者には、2 次スクリーニング施設にて精密検査・腎生検を推奨し、臨床的転帰の追跡を開始した。

(2) 「健診尿潜血陽性者中の診断スコア法による IgA 腎症の割合推定に関する調査研究」

a. 対象

都内 4 か所の健診施設、宮崎県内 4 か所の健診施設、沖縄県内 4 か所の健診施設、山形県内 4 か所の健診施設において、平成 24 年から 26 年の間の 1 年間（開始時期が異なるので、それぞれ開始から）で健康診断および人間ドック（以下、健康診断）を受診し、検尿検査が施行された方で、受診時年齢が 15～50 歳、重篤な疾患や腎臓疾患を有しない方を調査対象とする。解析には収集項目が全て把握できた 13 施設のデータを用いた。

b. 方法

本調査の骨子は、健康診断受診者を母集団とし、そのうち暫定スコア法によって潜在的な IgA 腎症と判定される者の割合を得ることである。リクルートに関しては、健診受診予定者に事前に本研究について書面にて周知し、尿潜血陽性者に再度研究説明を行った上で検体採取の同意を取得している施設と、事前の周知のみとに分かれた。調査全体のプロトコルの詳細については 24 年度の当研究班報告書に記述されている。また、宮崎県については詳細を 25 年度に記載した。

割合推定に必要な収集情報は、①健診受診（検尿）者数、②尿潜血陽性者数、③検体採取数、④潜在的な IgA 腎症判定数である。また、検体提供のあった参加者については生理中か

否かを調べている。本報告書は、統括報告書であるため、リクルート率等にかかわらず全 13 施設の結果を記載する。

(3) 「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」

本研究は、上記目的の達成のため下記の項目を行った。

a. 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。

b. 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。

c. 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。

(4) 「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」

a. 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。

b. 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。

c. 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。

d. 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。

e. 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。

f. 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。

g. 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。

h. 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。

(5) 「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—」

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。

(6) 「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」

- a. 平成25~26年度に、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。
- b. 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。
- c. 同意が得られた尿潜血陽性者の血清を採取し、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。
- d. 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。

(7) 「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」

沖縄県内の4つの住民健診施設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部を順天堂大学へ送付し測定・解析する。検査結果については後日、本人へ通知する。検査結果を持参して各医療機関の受診者について情報収集体制を整えた。

C. 研究結果

1. 研究全体

①研究体制と登録状況

初年度（平成 24 年度）にセンター施設である順天堂大学に事務局を立ち上げ、被験者情報・検体および測定データ情報を全て ID 化し、一元管理する本研究管理用データベースを構築し、本年度はフローマニュアルを作成するなどさらに効率化した。平成 25 年度から測定委託会社とは安定かつ精度の高い糖鎖異常 IgA 測定系にむけたブラッシュアップを行いつつ、大量の検体測定と結果報告システムの整備も進めた。一方で、都内および宮崎県における 8 健診協力施設に対して運営体制の整備・強化をしながら、新規契約健保組合や学校法人に対して研究参加同意も成立させ、すべての施設から尿潜血陽性者の登録を順調に継続した。尿潜血陽性者の外来窓口として順天堂大学病院内に「血尿外来」を今年度も順調に維持・稼働させた。都内（7 月）および宮崎県（2 月）に協力施設との第 2 回合同会議を開催し、責任医師、担当看護師や事務員に改めて研究背景を説明し、中間解析結果の報告や、運営上の問題点や解決策などの情報を共有し、研究計画に関する議論などを行った。こういった研究体制のきめ細かい調整・整備により、登録開始からの 1 年間で都内・宮崎県の一次健診受診者から、1400 例以上の血尿陽性者の登録が得られた（第 1 コホート）。被験者情報は各施設で厳密に匿名化されたうえで、毎月順天堂大学において血清サンプルとともに送付され、順次測定およびデ

ータ解析が進められた。

平成 25 年度から、東京、宮崎県の施設では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も開始した。フォローアップ研究に関して、順天堂大学で承認を受けた研究計画書ならびに患者説明書や同意書（資料 3）を第 1 コホート参加施設に送り承認を取ったうえで、結果報告書にフォローアップ研究の説明書および同意書も同封し参加者に周知した。平成 26 年 12 月までに都内と宮崎あわせて約 600 名のフォローアップ研究の登録が進んだ（資料 4）。

平成 24～25 年度の段階で、同意取得率 70% 以上の 3 施設から得られた結果を基にした中間解析では、血尿陽性者の割合は 7.5%（95%CI; 7.1-8.0）、スコア法による IgA 腎症陽性者の割合は 0.9%（95%CI; 0.7-1.0）と推定された。潜在的 IgA 腎症患者の規模が予想よりはるかに大きいことや、地域特異性などを除外するために、平成 25～26 年度はこの解析結果を異なる地域のコホートにて再検証することとした。誤差を 0.15% と設定した場合に、母集団として健診・人間ドック受診者 1.5～2 万人が必要と判断されたので、沖縄県（豊見城中央病院・ちばなクリニック・浦添総合病院・沖縄県総合保険協会）と山形県（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、高島町役場げんき館、医療法人社団清永会矢吹病院）の新規 9 健診施設（第 2 コホート）において研究を開始した。第 1 コホート同様に順天堂大学で承認を受けた研究計画書ならびに患者説明書・同意書を送り、各施設での倫理申請にむけた準備をした。平成 25 年度沖縄県（7 月）、山形県（9 月）の両県の協力健診施設を訪問し、キックオフミーティングも開催し、研

究背景の説明や運営方法の確認などを行った。このように沖縄、山形両県でも研究体制整備を進め、平成 26 年度 12 月末までに全ての登録が完了し、第 2 コホートにより 1316 名の血尿陽性者の解析が行われた。

②データ管理体制の整備・構築

膨大な患者の臨床データや測定結果を管理し、迅速な患者データの出力・解析、さらにはスムーズな結果報告のために、外部委託（つばさ商会）により Microsoft Access を用いたデータベース「IgA 腎症バイオマーカー研究データ取り込みシステム」の構築を行った（資料 5）。平成 25 年度からは、沖縄県、山形県の施設をマスターデータに追加した。さらに、臨床情報依頼データ取り込みデータ機能を拡張し、都内、宮崎県でのフォローアップフォームとも連動させた。こういったデータ管理システムの改修・機能追加によって、毎月送られてくる膨大な臨床データや測定結果のデータ処理に、円滑に機能し、順調に稼働させた。

③バイオマーカー測定系の整備

平成 26 年 11 月末までに、東京都コホート 289 例、宮崎県コホート 1142 例、沖縄県コホート 1131 例、山形県コホート 185 例、合計 2747 検体について、同意取得後、匿名符号化し順次センター病院である順天堂大学に送付いただいた。各バイオマーカーの測定に際して、検体の頻回な凍結融解はデータに悪影響が出るため、当院での ELISA 用、「KM アッセイセンター」用、SRL 外部委託用（sCr などの生化学検査）サンプル分注は 1 回の操作で行い、迅速な測定を行った。当初 ELISA 測定は手作業で行っていたが、処理能力が間に合わず、参加者と協力施設へのフィードバックが遅れ研究計画の遂行に支障がでたため、作業効率の向上と測定系の正確性を維持するために、多数の

ELISA プレートと同時に洗浄できる ELISA 用全自動タイプの洗浄装置（オートセラウオッシュャー AMW-96SX）を導入し、作業効率の改善を得ることができた。

④スコアリングと結果判定

平成 26 年 12 月末までに、合計 2747 検体についてバイオマーカーの測定を完了し、前述のスコアリングシステムを用いてスコアリングを行い判定し、全ての参加者に結果をフィードバックした。

参加者の平均年齢は 41 歳、男性 28%、女性 72%と女性が約 3 倍多かった。本研究参加者のスコア高値群（IgA 腎症の可能性が高い）は 13.3%、低値群（IgA 腎症の可能性が低い）は 47.5%、中間群（経過観察が必要とされる群）は 39.2%であった。地域別に解析すると、スコア高値群が、宮崎県で 10.7%、東京都 17.6%、沖縄県 13.0%、山形県で 11.9%とばらつきがみられることがわかった（巻末：別表 1）。リクルート率・同意率の高い施設から得られた結果を基に行った解析では、血尿陽性者の割合は 6.0%、スコア法による IgA 腎症陽性者の割合は 0.3~1.4%と推定された。

⑤診断スコアの再現性

診断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について、まず、宮崎県の 148 登録症例について、1 年目および 2 年目の健診結果および、スコアについて解析した。尿潜血については、2 年目の再現性は 56%と低く、蛋白尿については、陽転化したケース、陰転化したケースともに 4 例ずつみられた。しかしながら、診断スコアについては 1 年目と 2 年目の結果間では、 $R^2=0.807$ と強い相関が認められた（巻末：別図 1）。

2. 分担研究

(1) 「IgA 腎症新規バイオマーカーの測定および血尿の2次スクリーニングにおけるスコアリングシステムの開発にむけた研究」

a. 研究体制と登録状況

初年度（平成24年度）にセンター施設である順天堂大学に事務局を立ち上げ、被験者情報・検体および測定データ情報を全てID化し、一元管理する本研究管理用データベースを構築し、フローマニュアルを作成するなどさらに効率化を図った。一方で、測定委託会社とは安定かつ精度の高い糖鎖異常 IgA 測定系にむけたブラッシュアップを行いつつ、大量の検体測定と結果報告システムの整備も進めてきた。東京都4施設、宮崎県4施設の一次コホートからの尿潜血陽性者の登録に引き続き、平成25年度からは、沖縄県4施設、山形県5施設の二次登録コホートからの尿潜血陽性者の登録も開始した。平成25年には、尿潜血陽性者の外来窓口として順天堂大学病院内に「血尿外来」を立ち上げ、順調に維持・稼働させることができた。

研究登録期間内に上記17施設を受診した健診者総数は17万人以上であり、そのうち血尿陽性者は5.3%であった。一次コホート1431名、二次コホートからも1316名の尿潜血陽性者を登録することができた。血尿陽性者のリクルート率は、施設間の差が比較的大きいものの、同意率に関しては、いずれの施設でも高率であり、平均93.5%であった。また、平成25年度から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も開始し、現在までに東京都27例、宮崎県562例の登録が進んだ。

b. バイオマーカー測定系

平成26年12月末までに、東京都コホート289例、宮崎県コホート1142例、沖縄県コホ

ート1131例、山形県コホート185例、合計2747検体について、同意取得後、匿名符号化し順次センター病院である順天堂大学に送付いただいた。各バイオマーカーの測定に際して、検体の頻回な凍結融解はデータに悪影響が出るため、当院でのELISA用、「KMアッセイセンター」用、SRL外部委託用（sCrなどの生化学検査）サンプル分注は1回の操作で行い、迅速な測定を行った。

c. スコアリングと結果判定

バイオマーカーの測定を完了し、前述のスコアリングシステムを用いてスコアリングを行った。本研究参加者のスコアを高値群（IgA腎症の可能性が高い：12.4%）、低値群（IgA腎症の可能性が低い：48.6%）、中間群（経過観察が必要とされる群：39.0%）の3群に分けた（巻末：別表2）。地域別に解析すると、スコア高値群が、宮崎県で10.7%、東京都17.6%、沖縄県13.0%、山形県で11.9%とばらつきがみられることがわかった。リクルート率・同意率の高い施設から得られた結果を基にした解析では、血尿陽性者の割合は7.5%、スコア法によるIgA腎症陽性者の割合は0.3~1.4%と推定された。

d. 診断スコアの再現性

診断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について、まず、宮崎県の148登録症例について、1年目および2年目の健診結果および、スコアについて解析した。尿潜血については、2年目の再現性は56%と低く、蛋白尿については、陽転化したケース、陰転化したケースともに4例ずつみられた。しかしながら、診断スコアについては1年目と2年目の結果間では、 $R2=0.807$ と強い相関が認められた（巻末：別図1）。1年目スコアと2年目スコアが著しく異なるケースが

散見されたが、各バイオマーカー値の変動がみられ、上気道炎や扁桃炎などの感染に伴い、一時的にバイオマーカー値が増加したものと考えられた (Suzuki H, et al. J Biol Chem 2014)。

(3)「健診尿潜血陽性者中の診断スコア法によるIgA腎症の割合推定に関する調査研究」

a. 実施状況

全13施設における対象者数は120,245名であった。各施設の実施状況を表1にまとめた。

b. 割合の推定

表1から対象健診者集団における尿潜血陽性の割合と潜在的なIgA腎症と判定される割合および95%信頼区間を求めた(表2)。ただし、生理中の女性は全員が尿潜血陽性者となること、また、参加者中の生理中女性の割合は尿潜血陽性者中の生理中女性の割合と等しいと仮定している。

対象健診者集団における尿潜血陽性者の割合(表中は「血尿陽性」)は、生理中の女性を除いた上での割合を推定している。最低値は施設Fの1.3%、最高値は施設Mの健康診断で30.8%であった。

同様に、潜在的なIgA腎症と判定される者の割合(表中は「判定割合」)も推定した。

表1 実施状況

施設名	対象健診者数	血尿数	検体数	判定数	リポート率(%)	同意率(%)
A	12600	984	704	68	78.3	91.4
B	1328	188	152	16	88.8	91.0
C	2672	255	112	17	69.4	63.3
D	6127	426	55	6	12.9	100.0
E	14208	734	34	6	4.6	100.0
F	8991	206	94	16	45.6	100.0
G	10625	262	184	25	75.2	93.4
Gドック	9623	186	149	25	83.9	95.5
H	303	42	19	1	45.2	100.0
Hドック	6464	451	146	20	35.9	90.1
I	14202	723	307	42	42.5	100.0
J	14565	826	212	22	29.9	85.8
K	99	10	4	0	40.0	100.0
L	16158	1037	100	14	9.7	99.0
M	1644	760	8	0	1.6	66.7
Mドック	636	33	6	1	51.5	35.3
全体	120245	7123	2286	279		

表2 推定割合

施設名	血尿割合		判定割合	
	%	95%CI	%	95%CI
A	7.1	6.7-7.6	0.7	0.6-0.9
B	12.9	11.1-14.7	1.4	0.8-2.8
C	6.0	5.1-6.9	0.9	0.5-1.3
D	7.0	6.4-7.6	0.8	0.6-1.0
E	5.2	4.8-5.6	0.9	0.7-1.1
F	1.3	1.1-1.5	0.2	0.1-0.3
G	2.3	2.0-2.6	0.3	0.2-0.4
Gドック	1.8	1.5-2.1	0.3	0.2-0.4
H	13.9	10-17.8	0.7	-0.2-1.6
Hドック	6.3	5.7-6.9	0.9	0.7-1.1
I	5.1	4.7-5.5	0.5	0.4-0.5
J	5.4	5.0-5.8	0.2	0.1-0.3
K	10.1	4.2-16	0.0	-
L	6.4	6.0-6.8	0.1	0.1-0.2
M	30.8	28.6-33.0	0.0	-
Mドック	1.8	0.8-2.8	0.3	-0.1-0.7

(3)「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」

a. 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

b. 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、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)

(4)「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」

a. 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。

