

- Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
28. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Maiguma M, Muto M, Sato T, Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y. Galactose-deficient IgA1 and IgA-IgG immune complex as novel non invasive biomarkers for disease activity of IgA Nephropathy (IgAN) 49th ERA-EDTA congress, Paris, France, 2012
  29. 松崎 慶一、鈴木 祐介、鈴木 仁、岡崎 圭子、柳川 宏之、堀越 哲、堀田 修、富野 康日己. IgA 腎症の活動性評価における血中糖鎖不全IgA1とIgA-IgG免疫複合体測定の意義. 第109回内科学会総会、京都、4月13-15日、2012年
  30. 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、松尾清一、富野康日己. 当院コホートをを用いたIgA腎症寛解基準の妥当性についての検討. 第36回IgA腎症研究会、東京、1月26日、2013年
  31. 柳川宏之、鈴木 仁、鈴木祐介、松岡 淨、松崎慶一、堀越 哲、Jan Novak、富野康日己: IgA 腎症の新規非侵襲的診断法の確立. 第55回日本腎臓学会、横浜、2012学会誌 54, 154, 2012
  32. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y : Novel diagnostic approach for IgA nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
  33. 鈴木祐介: IgA 腎症の根治治療に向けたトランスレーショナルリサーチ 第42回日本腎臓学会 学会東部学術大会 (新潟) 2012
  34. 鈴木 仁、Milan Raska、鈴木祐介、山田耕嗣、Ali Gharavi、Jan Novak、富野康日己: 糖鎖不全IgA1の産生機序: サイトカインによる糖鎖修飾の制御. 第36回IgA腎症研究会、東京、1月26日、2013年
  35. 岡崎圭子、鈴木祐介、鈴木仁、富野康日己: IgA 腎症の発症・進展における辺縁帯B細胞の役割. 第36回IgA腎症研究会、東京、1月26日、2013年
  36. 毎熊政行、鈴木祐介、鈴木 仁、富野康日己: IgA 腎症の発症・進展における食事と外来微生物抗原の関与. 第36回IgA腎症研究会、東京、1月26日、2013年
  37. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Maiguma M, Muto M, Sato T, Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y. Galactose-deficient IgA1 and IgA-IgG immune complex as novel non invasive biomarkers for disease activity of IgA Nephropathy (IgAN) Nephrol Dial Transplant 2012; 27(Suppl.2) (FP355)
  38. 鈴木祐介: IgA 腎症の根治治療に向けたトランスレーショナルリサーチ 第42回日本腎臓学会東部学術大会、新潟、2012年
  39. Matsuzaki K, Suzuki Y, Kawamura T, Suzuki H, Sakamoto N, Yanagawa H, Horikoshi S, Matsuo S, Tomino Y. Nation-wide consciousness investigation about the clinical remission of IgA nephropathy in Japan. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 1054A (PUB724)
  40. 松崎 慶一、鈴木 祐介、鈴木 仁、坂本 な

ほ子、柳川 宏之、堀越 哲、川村 哲也、松尾 清一、富野 康日己。我が国における IgA 腎症の寛解・再発に対する意識調査。第 55 回日本腎臓学会総会。

41. 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、松尾 清一、富野 康日己。当院コホートをを用いた IgA 腎症寛解基準の妥当性についての検討。第 36 回 IgA 腎症研究会、東京、1 月 26 日、2013 年

【鈴木 仁】

1. Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Tomino Y, Gharavi AG, Novak J: Cytokine-mediated Dysregulation of Specific Glycosyltransferases Contribute to Aberrant Glycosylation of IgA1 in Patients with IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
2. Suzuki H, Suzuki Y, Yanagawa H, Novak J, Tomino Y: Tonsils of patients with IgA nephropathy contain cells producing aberrantly glycosylated IgA1 and anti-glycan antibodies: implications for tonsillectomy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
3. Takahashi K, Suzuki H, Yamada K, Hall S, Moldoveanu Z, Poulsen K, Kilian M, Mestecky J, Julian BA, Renfrow MB, Novak J: Molecular Characterization of IgA1 Secreted by IgA1-producing Cell Lines from Patients with IgA

Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012

4. 鈴木 仁、佐竹健至、鈴木祐介、柳川宏之、富野 康日己: IgA 腎症の病態における糖鎖異常 IgA1 および糖鎖異常 IgA1 免疫複合体の役割。第 55 回日本腎臓学会、横浜、2012 学会誌 54, 139, 2012
5. 鈴木 仁、鈴木祐介、柳川宏之、中田純一郎、佐藤大介、池田勝久、堀越 哲、Jan Novak、富野 康日己: IgA 腎症患者における扁桃治療適応の科学的根拠。第 55 回日本腎臓学会、横浜、2012 学会誌 54, 139, 2012
6. 柳川宏之、鈴木 仁、鈴木祐介、松岡 淨、松崎慶一、堀越 哲、Jan Novak、富野康日己: IgA 腎症の新規非侵襲的診断法の確立。第 55 回日本腎臓学会、横浜、2012 学会誌 54, 154, 2012
7. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y: Novel diagnostic approach for IgA nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
8. 鈴木 仁、Milan Raska、鈴木祐介、山田耕嗣、Ali Gharavi、Jan Novak、富野康日己: 糖鎖不全 IgA1 の産生機序: サイトカインによる糖鎖修飾の制御。第 36 回 IgA 腎症研究会、東京、1 月 26 日、2013 年
9. Suzuki H, Suzuki Y, Yanagawa H, Novak J, Tomino Y. Tonsils of patients with IgA nephropathy contain cells producing aberrantly glycosylated IgA1 and anti-glycan antibodies: Implications

- for tonsillectomy. ISN World Congress of Nephrology, 2013, Hong Kong
10. Suzuki H. Potential Role of TLR in IgA Nephropathy. 13<sup>th</sup> International Symposium on IgA Nephropathy. Nanjing, China, 2013
  11. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Matsuoka J, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Novel diagnostic approach for IgA nephropathy. 13<sup>th</sup> International Symposium on IgA Nephropathy. Nanjing, China, 2013
  12. Takahashi K, Suzuki H, Yamada K, Hall S, Moldoveanu Z, Poulson K, Kilian M, Mestecky J, Julian BA, Renfrow MB, Novak J. Molecular Characterization of IgA1 secreted by IgA1-producing cell lines from patients with IgA nephropathy. 13<sup>th</sup> International Symposium on IgA Nephropathy. Nanjing, China, 2013
  13. 鈴木 仁、Milan Raska、鈴木祐介、山田耕嗣、Jan Novak、富野康日己：糖鎖不全 IgA1 の産生機序：サイトカインによる糖鎖修飾異常. 第 56 回日本腎臓学会、東京、2013
  14. Suzuki H, Suzuki Y, Makita Y, Yanagawa H, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Tonsillar Cells in Patients with IgA Nephropathy Produce Aberrantly Glycosylated IgA1 and Anti-glycan Antibodies. Annual meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, 2013
  15. Suzuki H, Yanagawa H, Suzuki Y, Satake K, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Pathogenic Role of IgA1-containing Immune Complexes in IgA Nephropathy. Annual meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, 2013
  16. Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Tomino Y, Gharavi AG, Novak N. Cytokines Accentuate Synthesis of Galactose-deficient IgA1 in IgNephropathy by Dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II Enzymes. Annual meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, 2013
  17. Suzuki H, Yanagawa H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka J, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Novel diagnostic approach for IgA Nephropathy. The 14<sup>th</sup> Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN), Tokyo May 14-17, 2014
  18. Suzuki H, Yanagawa H, Suzuki Y, Satake K, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Pathogenic roles of aberrantly glycosylated IgA1 containing immune complexes in IgA nephropathy. The 14<sup>th</sup> Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN), Tokyo May 14-17, 2014
  19. Suzuki Y, Suzuki H, Yasutake J, Tomino Y. Serum galactose-deficient IgA1 detected by specific monoclonal antibody KM55 is increased in IgA nephropathy patients. The ASN (American Society of Nephrology) 47<sup>th</sup> Annual Meeting, Philadelphia

【坂本 なほ子】

1. Matsuzaki K, Suzuki Y, Kawamura T, Suzuki H, Sakamoto N, Yanagawa H, Horikoshi S, Matsuo S, Tomino Y. Nation-wide consciousness investigation about the clinical remission of IgA nephropathy in Japan. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
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、松尾清一、富野康日己。当院コホートをを用いた IgA 腎症寛解基準の妥当性についての検討。第 36 回 IgA 腎症研究会、東京、1 月 26 日、2013 年
3. 松崎慶一、鈴木祐介、鈴木仁、坂本なほ子、柳川宏之、堀越哲、川村哲也、松尾清一、富野康日己。我が国における IgA 腎症の寛解・再燃に対する意識調査。第 55 回日本腎臓学会総会。

【松崎 慶一】

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

【川村 哲也】

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。
3. Okonogi H, Utsunomiya Y, Hirano K, Shimizu A, Ikeda M, Kawamura T, Hosoya T. Evaluation of Hyaline Change of Afferent Arterioles in Patients with IgA Nephropathy Using Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). J Am Soc Nephrol 2012; 23: 196A (TH-PO431)
4. Matsuzaki K, Suzuki Y, Kawamura T, Suzuki H, Sakamoto N, Yanagawa H, Horikoshi S, Matsuo S, Tomino Y. Nation-wide consciousness investigation about the clinical remission of IgA nephropathy in Japan. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 1054A (PUB724)
5. 平野 景太、宇都宮 保典、坪井 伸夫、田中 舞、上田 裕之、横尾 隆、宮崎 陽一、池田 雅人花岡 一成、小倉 誠、川村 哲也、細谷 龍男。IgA 腎症のステロイド療法において腎予後と蛋白尿再燃を予測する因子。第 55 回日本腎臓学会総会。
6. 小此木 英男、宇都宮 保典、平野 景太、

- 清水 昭博, 池田 雅人, 川村 哲也, 細谷 龍男. IgA 腎症における糸球体輸入細動脈病変の意義について. 第 55 回日本腎臓学会総会.
7. 松崎 慶一, 鈴木 祐介, 鈴木 仁, 坂本 なほ子, 柳川 宏之, 堀越 哲, 川村 哲也, 松尾 清一, 富野 康日己. 我が国における IgA 腎症の寛解・再発に対する意識調査. 第 55 回日本腎臓学会総会.
  8. 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 43 回日本腎臓学会東部学術大会
  9. 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, 松尾 清一, 富野 康日己. 当院コホートをを用いた IgA 腎症寛解基準の妥当性についての検討. 第 36 回 IgA 腎症研究会、東京、1 月 26 日、2013 年
  10. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Maiguma M, Muto M, Sato T, Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y. Galactose-deficient IgA1 and IgA-IgG immune complex as novel non invasive biomarkers for disease activity of IgA Nephropathy (IgAN) Nephrol Dial Transplant 2012; 27(Suppl.2) (FP355)
- 【藤元 昭一】
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)
- H. 知的財産権の出頭・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
    - IgA 腎症診断法 出願 (特許 2012-1212781) (特開 2013-246127)
  2. 実用新案登録
  3. その他
    - 血尿陽性者における潜在的 IgA 腎症診断法 (スコア法) 特許申請予定



## 総合分担研究報告書

|       |        |
|-------|--------|
| 分担研究者 | 鈴木 仁   |
|       | 坂本 なほ子 |
|       | 松崎 慶一  |
|       | 川村 哲也  |
|       | 藤元 昭一  |
|       | 今田 恒夫  |
|       | 井関 邦敏  |

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」

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・助教

研究協力者

牧田 侑子 順天堂大学大学院医学研究科・腎臓内科 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 大学院生

柳川 宏之 順天堂大学大学院医学研究科・腎臓内科 助教

研究要旨

IgA 腎症は、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%と大半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要する。これまでの研究で、IgA 腎症患者においては、糖鎖異常 IgA1 と糖鎖異常 IgA1 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 (Multi-Hit theory)。そこで、糖鎖異常 IgA1、糖鎖異常 IgA1 と免疫複合体を形成する自己抗体の検出系を確立し、他の臨床マーカーと多変量解析することで IgA 腎症を特異度 81%・感度 91%で診断可能なスコアリングシステムを開発した。平成 24 年度より、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 例の尿潜血陽性者を対象に、血中バイオマーカーを測定しスコアリングシステムを検証した。IgA 腎症の可能性が高いスコア高値群が 12.4%と、潜在的 IgA 腎症が予想よりもはるかに多くみられ、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。また、男性が女性よりも約 2 倍スコア高値群であることが判明した。本スコア法の再現性については確認できたが、本スコア法を検証し、より臨床的に有用なスクリーニング法を確立するためには、尿潜血・尿蛋白の推移を含めたフォローアップ研究のデータベースを構築し、臨床転帰を解析する必要がある。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を開始し、現在までに東京都 27 例、宮崎県 562 例の登録が進んでいる。検尿システムが発達しているにも関わらず不十分であった血尿のアプローチにおいて、血尿陽性者の中から要観察群を絞り込むうえで、IgA 腎症バイオマーカーの有用性は高いと考えられた。



## A. 研究目的

IgA 腎症は、世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎であり、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%と大半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要する。これまでの基礎研究により IgA 腎症患者血中には、糖鎖異常 IgA1 が増加していることが明らかとなり、糖鎖異常 IgA1 の異常糖鎖を認識する Helix Aspersa agglutinin (HAA)レクチンを利用した方法により初めて定量的に確認された (Moldoveanu Z et al, *Kidney Int*, 2007)。我々は、Moldoveanu らとの共同研究でこの測定系を確立し、同様の検討にて日本人の IgA 腎症患者でも疾患活動性と相関することを確認している。さらに、糖鎖異常 IgA1 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。しかし、正常者や他の腎炎患者の一部にも糖鎖異常 IgA1 や糖鎖異常 IgA1 免疫複合体の上昇を認めることから、各マーカー単独では有効な診断はできないことが問題であった。しかし、我々は IgA 腎症 135 症例での予備研究で、血清パラメーターと臨床データを Logistic model を用い、IgA 腎症を特異度 81%・感度 91%で診断可能なスコアリングシステムを開発した。この背景をふまえ、複数の健診センターの健診・人間ドック受診者を対象に、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、本研究の目的とした。

## B. 研究方法

### 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健診施設（元気プラザ、同友会、東京都予防医学協会、野村病院の4施設）および、宮崎県内の健診施設（社会保険宮崎江南病、同心会古賀総合病院、紘和会平和台病院、延岡医師会病院の4施設）に加えて、沖縄県の健診施設（浦添総合病院健診センター、敬愛会ちばなクリニック、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の4施設）、山形県の健診施設（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、山形健康管理センター、高島町役場げんき館、清永会矢吹病院の5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う。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（血清 5ml）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 (IgA、糖鎖異常 IgA1、IgA-IgG 免疫複合体、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。

#### ・血中バイオマーカー

- ① IgA
- ② 糖鎖異常 IgA1
- ③ IgA-IgG 免疫複合体
- ④ 糖鎖異常 IgA1 特異的 IgA

#### c. バイオマーカーのスコア化

上述したバイオマーカーと臨床データ (性別・年齢・血尿・尿蛋白量) 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。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なることから、当初のスコアリングシステムより血尿を除外し、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 腎症患者と健康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

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くないことが明らかとなり、結果報告の際に、その点も踏まえて、腎臓専門医受診を推奨する内容を加えることとした。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 (別表 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。A 判定といっても、一度は尿潜血陽性を認めていることから、検診または、腎臓専門医での経過観察を推奨する結果報告内容としている。上記の結果報告に基づき、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。

#### (倫理面への配慮)

インフォームドコンセントを得た上で、対象者の検体 (血清 5ml) 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。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。

#### C. 研究結果

##### 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 15 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 例の登録が進んでいる。

#### 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 (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、 $R^2=0.807$  と強い相関が認められた (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)。

#### D. 考察

研究開始から平成 26 年度までに、東京都、宮崎県、沖縄県、山形県の計 17 施設から、合計 2747 例の登録が得られた。これは、適正な研究登録体制が確立された結果と考えられた。大量検体の測定、スコアリング・判定、結果送付にはかなりの時間を要するが、検体受領→測定・データ入力→判定→結果報告までの役割分担の明確化、フローマニュアルの作成、さらに外部委託会社 (KM メディクス) との測定系のブラッシュアップ、ELISA 用全自動タイプの洗浄装置 (オートセラウオッシャー AMW-96SX) の導入による順天堂大学内部での作業過程の効率化、Access によるデータ管理システムの改修・機能追加による判定・結果送付の簡便化などによって作業の迅速化が図れたものと考えられる。

しかしながら、一次、二次コホートともに、登録数およびリクルート率・同意率の地域差を認めた。参加協力施設の登録数は山形県 (185) : 東京都 (289) : 宮崎県 (1142) : 沖縄県 (1131) = 1 : 1.6 : 6.2 : 6.1 と、山形県、東京都施設が低い結果となった。これは、都内健診施設が契約している健保組合や学校施設が多岐にわたり、健診施設渉外担当者による契約成立が複雑で、研究の説明・案内・同意が非常に難しい点が、要因の一つとしてあげられる。都内での参加同意率が宮崎に比べて非常に低いことも、都内および地方の被験者の意識の違いを色濃く反映していると考えられる。また、参加施設の過去の疫学研究への協力に関する経験量の違いや、県民性などを反映した可能性がある。

本研究の参加者は全員尿潜血陽性であるが、地域を問わず、約 7 割の対象者が女性であり、月経中の影響による尿潜血陽性者のような、再現性に乏しい尿潜血陽性者もいることが想定される。実際、各施設の血尿割合が

1.3~13.9%とばらつきが大きいことについては、施設毎で女性の月経に対する対応の違いと考えられた。

我々が確立してきた既存の IgA 腎症のスコアリングシステムは、腎炎患者を対象として検討されていたため、「再現性のある血尿」を要素として構築されていたため、「血尿」がかなり重みづけ係数の高い解析変数となっていた。そのため、本研究のように再現性が乏しい、あるいは生理の影響を有する尿潜血陽性者が多く含まれ、同一式を用いたスコアリングを行った場合、高頻度に IgA 腎症偽陽性者が出現する結果となった。血尿をスコア法の計算式からはずし改訂 (スクリーニングスコア法: 特許申請中) することで、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) の 3 群に分別することができた。地域別に解析すると、スコア高値群 (B 判定) が、宮崎県で 10.7%、東京都 17.6%、沖縄県 13.0%、山形県で 11.9%であり、スコア低値群 (A 判定) が、宮崎県で 42.4%、東京都 36.0%、沖縄県 57.0%、山形県で 54.6%とばらつきがみられることがわかった。沖縄県と山形県で A 判定が多い傾向がみられたが、糖鎖異常 IgA1 値がこの 2 県では低値を示しており、遺伝性、環境因子等の要素が考えられた (Kiryluk K, et al. *Nat Genet.* 2014)。

また、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、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、潜在的 IgA 腎症患者規模が予想よりはるかに大きいことが判明した。さらに、各コホートにおいて、性差における B 判定率のリスクについて検討したところ、宮崎県を除く東京都、沖縄県、山形県においては、男性が女性よりも約 2

倍 B 判定率が高いことが判明した。このことは、女性においては生理の影響で尿潜血偽陽性が影響しており、50 歳以下の男性において、尿潜血が陽性になることは、潜在的 IgA 腎症を示唆する有意な所見と考えられる。

今後は、各 ABC 群可能な限り多くの症例の 2 年目以降の転機を追跡し、スコアリングシステムの検証を行う必要がある。研究対象者のなかで、精密検査で順天堂医院を受診した 10 名のうち 9 名が何らかの尿所見異常を呈し、外来で経過観察を受け、うち 3 名は既に腎生検が施行され IgA 腎症と診断されている。別図 1 に示すように、少なくとも、本スコア法の再現性については確認できたので、本スコア法を検証し、より臨床的に有用なスクリーニング法を確立するためには、尿潜血・尿蛋白の推移を含めたフォローアップ研究のデータベースを構築し、臨床転帰を解析する必要がある。

#### E. 結論

尿潜血陽性者に対して、我々が考案した IgA 腎症の診断スコアリングシステムを用いることで、潜在的 IgA 腎症患者規模が予想よりはるかに大きいことが判明した。臨床上、IgA 腎症の初期には顕微鏡的血尿のみを呈し、経過中に蛋白尿が陽性になるケースが少なくない。そのうえで、本研究に引き続き、血尿陽性患者を長期的に経過観察するフォローアップ研究が必要不可欠と考える。検尿システムが発達しているにも関わらず不十分であった血尿のアプローチにおいて、血尿陽性者の中から要観察群を絞り込むうえで、IgA 腎症バイオマーカーの有用性は高いと考えられた。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N, Mariat C, Tomino Y, Julian BA, Novak J: Serum autoantibodies specific for galactose-deficient IgA1 associate with disease progression in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 23: 1579-1587, 2012
- 鈴木 仁、富野康日己：「IgA 分子の糖鎖異常と発症・進展における役割」。腎と透析 72 巻 1 号，東京医学社，東京，2012
- 鈴木 仁、富野康日己：「IgA 腎症の病態における扁桃 B 細胞の役割および尿中糖鎖異常 IgA1 測定の有用性」。Annual Review 腎臓，富野康日己 成田一衛 柏原直樹 編，中外医学社 東京，2012
- Hastings MC, Moldoveanu Z, Suzuki H, Berthoux F, Julian BA, Sanders JT, Renfrow MB, Novak J, Wyatt RJ. Biomarkers in IgA nephropathy: relationship to pathogenetic hits. *Expert Opin Med Diagn* 7: 615-27, 2013
- 鈴木 仁、鈴木祐介、富野康日己：IgA 腎症患者扁桃と TLR. Annual Review 腎臓: 47-56, 2013
- Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Tomino Y, Gharavi AG, Novak J. Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes. *J Biol Chem* 21: 5330-9, 2014
- Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka K, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y.

- A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. *PLoS One* 23: e98081, 2014
- 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* 18: 770-777, 2014
  - 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* 7: 409-14, 2014
  - 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* 21, e89707, 2014
  - 鈴木 仁, 鈴木祐介: 「IgA 腎症早期発見のための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」. 腎・高血圧の最新治療, 2015 in press
2. 学会発表
- Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Tomino Y, Gharavi AG, Novak J: Cytokine-mediated Dysregulation of Specific Glycosyltransferases Contribute to Aberrant Glycosylation of IgA1 in Patients with IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
  - Suzuki H, Suzuki Y, Yanagawa H, Novak J, Tomino Y: Tonsils of patients with IgA nephropathy contain cells producing aberrantly glycosylated IgA1 and anti-glycan antibodies: implications for tonsillectomy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
  - Takahashi K, Suzuki H, Yamada K, Hall S, Moldoveanu Z, Poulsen K, Kilian M, Mestecky J, Julian BA, Renfrow MB, Novak J: Molecular Characterization of IgA1 Secreted by IgA1-producing Cell Lines from Patients with IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
  - 鈴木 仁, 佐竹健至, 鈴木祐介, 柳川宏之, 富野 康日己: IgA 腎症の病態における糖鎖異常 IgA1 および糖鎖異常 IgA1 免疫複合体の役割. 第 55 回日本腎臓学会、横浜、2012 学会誌 54, 139, 2012
  - 鈴木 仁, 鈴木祐介, 柳川宏之, 中田純一郎, 佐藤大介, 池田勝久, 堀越 哲, Jan Novak, 富野 康日己: IgA 腎症患者における扁桃摘除治療適応の科学的根拠. 第 55 回日本腎臓学会、横浜、2012 学会誌 54, 139, 2012
  - 柳川宏之, 鈴木 仁, 鈴木祐介, 松岡 淨,

- 松崎慶一、堀越 哲、Jan Novak、富野康日己：IgA 腎症の新規非侵襲的診断法の確立。第 55 回日本腎臓学会、横浜、2012 学会誌 54, 154, 2012
- Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y : Novel diagnostic approach for IgA nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
  - 鈴木 仁、Milan Raska、鈴木祐介、山田耕嗣、Ali Gharavi、Jan Novak、富野康日己：糖鎖不全 IgA1 の産生機序：サイトカインによる糖鎖修飾の制御。第 36 回 IgA 腎症研究会、東京、1 月 26 日、2013 年
  - Suzuki H, Suzuki Y, Yanagawa H, Novak J, Tomino Y. Tonsils of patients with IgA nephropathy contain cells producing aberrantly glycosylated IgA1 and anti-glycan antibodies: Implications for tonsillectomy. ISN World Congress of Nephrology, 2013, Hong Kong
  - Suzuki H. Potential Role of TLR in IgA Nephropathy. 13<sup>th</sup> International Symposium on IgA Nephropathy. Nanjing, China, 2013
  - Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Matsuoka J, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Novel diagnostic approach for IgA nephropathy. 13<sup>th</sup> International Symposium on IgA Nephropathy. Nanjing, China, 2013
  - Takahashi K, Suzuki H, Yamada K, Hall S, Moldoveanu Z, Poulson K, Kilian M, Mestecky J, Julian BA, Renfrow MB, Novak J. Molecular Characterization of IgA1 secreted by IgA1-producing cell lines from patients with IgA nephropathy. 13<sup>th</sup> International Symposium on IgA Nephropathy. Nanjing, China, 2013
  - 鈴木 仁、Milan Raska、鈴木祐介、山田耕嗣、Jan Novak、富野康日己：糖鎖不全 IgA1 の産生機序：サイトカインによる糖鎖修飾異常。第 56 回日本腎臓学会、東京、2013
  - Suzuki H, Suzuki Y, Makita Y, Yanagawa H, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Tonsillar Cells in Patients with IgA Nephropathy Produce Aberrantly Glycosylated IgA1 and Anti-glycan Antibodies. Annual meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, 2013
  - Suzuki H, Yanagawa H, Suzuki Y, Satake K, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Pathogenic Role of IgA1-containing Immune Complexes in IgA Nephropathy. Annual meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, 2013
  - Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Tomino Y, Gharavi AG, Novak N. Cytokines Accentuate Synthesis of Galactose-deficient IgA1 in IgA Nephropathy by Dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II Enzymes. Annual meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, 2013
  - Suzuki H, Yanagawa H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka J, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Novel diagnostic approach for IgA Nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN), Tokyo May 14-17, 2014
  - Suzuki H, Yanagawa H, Suzuki Y, Satake K, Julian BA, Novak J, Tomino Y.



Pathogenic roles of aberrantly glycosylated IgA1 containing immune complexes in IgA nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN), Tokyo May 14-17, 2014

- Suzuki Y, Suzuki H, Yasutake J, Tomino Y. Serum galactose-deficient IgA1 detected by specific monoclonal antibody KM55 is increased in IgA nephropathy patients. The ASN (American Society of Nephrology) 47<sup>th</sup> Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2014

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

尿潜血陽性者の早期 IgA 腎症スクリーニングシステムについて、特許申請中である。

##### 2. 実用新案登録

特記事項なし

##### 3. その他

特記事項なし

表1. 結果報告様式

| 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、通常よりもやや高値を示しています。次年度の健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、通常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2A. 各コホートのB判定率

|     | 総数   | 年齢   | 男女比(率) |       | 尿蛋白陽性者(率) | 血清Cr増加者(率) | 診断スコア判定 |       |       |
|-----|------|------|--------|-------|-----------|------------|---------|-------|-------|
|     |      |      | 男性     | 女性    |           |            | A判定     | B判定   | C判定   |
| 宮城県 | 1142 | 40.0 | 28.3%  | 71.7% | 10.2%     | 4.5%       | 42.4%   | 10.7% | 46.9% |
| 東京都 | 289  | 41.1 | 32.9%  | 67.1% | 6.6%      | 9.0%       | 36.0%   | 17.6% | 46.4% |
| 沖縄県 | 1131 | 42.0 | 26.3%  | 73.7% | 5.5%      | 7.3%       | 57.0%   | 13.0% | 30.0% |
| 山形県 | 185  | 40.9 | 24.3%  | 75.7% | 9.7%      | 15.7%      | 54.6%   | 11.9% | 33.5% |
| 計   | 2747 |      |        |       |           |            |         |       |       |

(平成26年12月末までの解析結果)

表2B. 尿潜血陽性者全対象におけるB判定率の性差(%)

|     | 男性(%) vs 女性(%) |
|-----|----------------|
| 宮城県 | 8.9 vs 11.4    |
| 東京都 | 25.3 vs 13.9   |
| 沖縄県 | 19.2 vs 10.8   |
| 山形県 | 20.0 vs 9.3    |

男性のB判定率が女性の約2倍

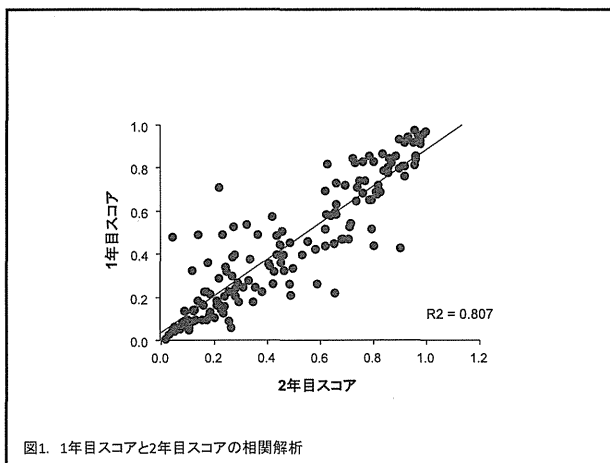


図1. 1年目スコアと2年目スコアの相関解析

総合分担研究報告書

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

研究分担者

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

研究要旨

IgA 腎症は、世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎であり、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%と大半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要する。鈴木らが開発した診断スコア法は、残血清を使用し侵襲なく IgA 腎症の診断を可能にする。これを用いて健康診断・人間ドッグ(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 腎症患者の割合を推定することを、本研究の目的とする。平成 26 年度は、宮崎県のデータ 22,718 件を解析した。潜在的な IgA 腎症と判定される者の割合は 0.8% (95%CI; 0.7%-0.9%) と推定された。用いたスコア法は暫定的なものであり、今後、対象集団あるいは目的を明確にした上でのスコア法の確立と、検証研究が必要である。

A. 研究目的

IgA 腎症は、世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎であり、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%と大半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要する。

近年、鈴木らは、バイオマーカーを用いて潜在的な IgA 腎症の診断を可能にするスコアリングシステム(以下、スコア法)を開発した。これは、残血清を使用し侵襲なく IgA 腎症の診断を可能にする。しかしながら、このスコア法は、健常者と IgA 腎症患者を判別するものであって、血尿陽性者から潜在的な IgA 腎症患者をスクリ

ーニングするものではないため、現時点では暫定的なものとなっている。

今年度は、この暫定スコア法を用いて健康診断・人間ドッグ(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 腎症患者の割合を推定した。

B. 研究方法

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グ(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。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。

## C. 研究結果

### 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。施設G、H、Mでは、健康診断の他に人間ドックも実施されていたので、分けて集計した。

### 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。最低値は施設K、Mの0%、最高値は施設Bの1.4%であった。

表1 実施状況

| 施設名  | 対象健診者数 | 血尿数  | 検体数  | 判定数 | リクルート率(%) | 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 |

#### D. 考察

リクルート率が高い施設は、施設Bと施設Gの人間ドックで80%を超えていた。同意率に関しては、全体的に高率であるが、施設Mの人間ドックが30%台と非常に低率であり、次に同施設Mの健康診断が67%と低率であった。

施設G、H、Mについては、健康診断受診者と人間ドック受診者が、同一集団とみなせる場合、データを統合して解析することを予定していた。しかしながら、血尿割合をみると、施設Hの人間ドックは健康診断の半分、施設Mの人間ドックは健康診断の1/17となっており、同一集団とみなすのは難しいと判断した。施設Gに関しては、血尿割合も判定割合もほぼ等しいため、同一集団と考えられるであろう。

本結果から得られた血尿陽性者の割合は、既報の3~5%に比べ高値となっている。今回のデータには、不正出血頻度の高い中高年女性が高率で含まれていることが影響していると考えられる。

潜在的なIgA腎症と判定される者の割合は、0%から1.4%と推定された。今回用いた暫定スコア法では、性差や生理の影響が未検証なため、推定においても性別の検討や、厳密に生理中であるか否かの確認を行わなかった。今後、これらの検討を踏まえた上で、対象集団、あるいは、目的を明確にした上でのスコア法を確定し、検証することが必要である。

#### E. 結論

今回、潜在的なIgA腎症と判定される者の割合は、0%から1.4%と推定された。用いたスコア法は暫定的なものであり、今後、対象集団、あるいは、目的を明確にした上でのスコア法の確立と、検証研究が必要で

ある。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特記事項なし

2. 実用新案登録  
特記事項なし

3. その他  
特記事項なし