

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)))

分担研究年度終了報告書

「 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。

最終年度である平成 26 年度は、前年度に引き続き上記の scoring system を用いて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ことを目的とし、研究登録体制の整備・検体管理・潜在的 IgA 腎症スコアの返送およびフォローアップ研究へのエントリーを行った。

平成 26 年度における対象施設(計 2 施設における)登録者数は 18 名であった。潜在的 IgA 腎症スコアは登録者全てに対し滞りなく返送し、登録からスコア返送までが一貫したシステムとして稼働したと考えられた。フォローアップ研究には 2 施設で計 29 名がエントリーされ、平均年齢が IgA 腎症の好発年齢に一致していること、1 年目の結果が B 判定群 (IgA 腎症の可能性高く早期の腎臓内科専門外来受診を勧奨) の割合が高いことが判明した。今後、継続的にフォローを行い、スコアの妥当性検証を行っていく。

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

東京都内の健診施設のうち、規模・地理条件を加味し、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）の 2 施設を選定した。

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

前年度に引き続き、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

平成 26 年 6 月 5 日に、第 4 回都内中間解析報告会議を行い、平成 25 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. フォロアアップ研究の開始

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ア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（承認日については別資料を参照のこと）。
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. 本年度の登録者数について

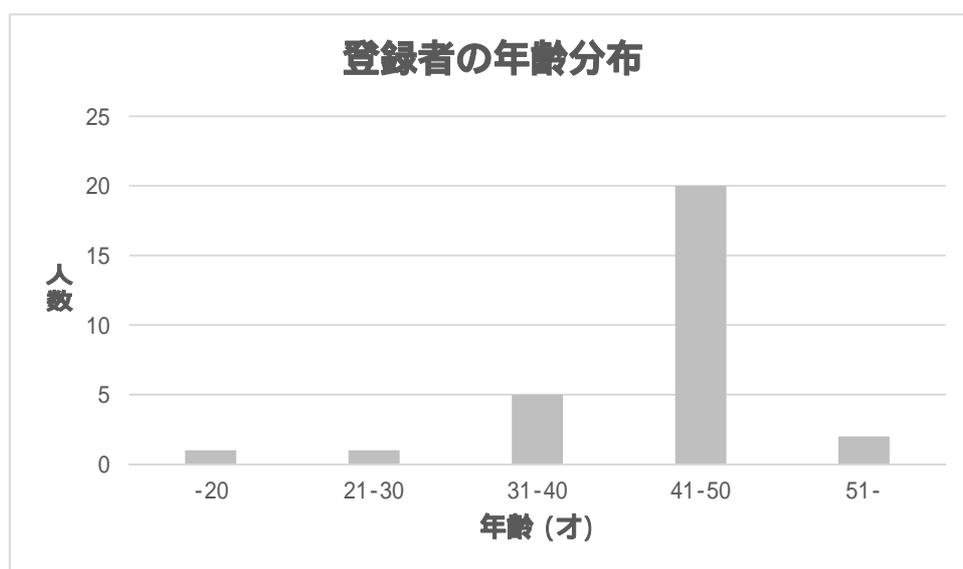
本年度の登録数は 18 名（予防医学協会 3 名、元氣プラザ 15 名）であった。平成 26 年 12 月 31 日時点で、合計 320 名の登録が行われた。

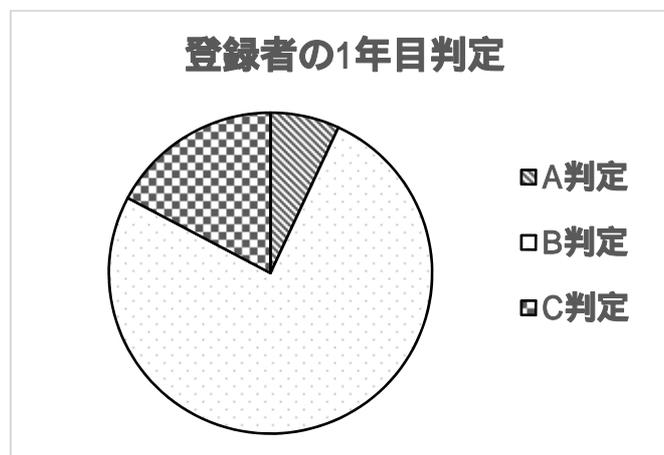
2. 結果の返送について

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 320 名（平成 26 年度：49 名）に対して返送を行った。

3. フォロース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ス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. 患者登録からスコア返送までのフローについて

平成 26 年 4 月～12 月の総登録者数は 18 名であった。平成 26 年度より登録施設を 2 施設に変更しており（前年度 4 施設）登録人数の減少が生じたと考えられる。

スコアの返送率は、平成 26 年 12 月末の時点で 100%を達成した。本研究における検体回収、測定およびスコアリング、結果返却までのフローを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。

2. 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て検討を行っていく。

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、患者の登録・測定・結果の返送およびフォローアップ研究を開始した。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

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 .

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