

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(腎疾患対策研究事業)

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 祐 介

平成26(2014)年 4月

目 次

．総括研究報告

「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

．分担研究報告

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
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
宮崎県 坂本 なほ子
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
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
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 藤元 昭一
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
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 井関 邦敏

．研究成果の刊行に関する一覧表

．資料

1. 研究申請および平成 25 年度活動状況
2. 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）に係る
研究課題の評価結果
3. 平成 25 年度倫理委員会申請書類
4. 結果報告書文面一覧表
5. 平成 25 年度会議プログラム

- 6-a 第3回都内4施設中間解析報告会議（2013.07.04）
- 6-b 第1回沖縄キックオフ会議（2013.07.13）
- 6-c 第1回山形キックオフ会議（2013.09.26）
- 6-d 第2回宮崎大学・宮崎施設と順天堂大学との合同会議（2014.02.22）
- 7. つばさ商会追記システムマニュアル
- 8. 毎月検体登録状況報告書（平成25年3月～平成26年1月）
- 9. 2年目フォローアップ登録状況
- 10. 研究協力推進用ポスター
- 11. 沖縄県・山形県施設訪問資料

. 班員名簿

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25年度総括研究報告

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

「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
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
每熊 政行 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、世界で最も頻度が高く本邦に極めて多い原発性糸球体腎炎であり、その約 4 割が末期腎不全にいた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%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、我々が開発した特異度 81%、感度 91%の診断スコアリングシステムは、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。今回この診断方法を用いて、本邦健康診断・人間ドッグ（1 次スクリーニング）受診者中の年間 300 万人以上といわれる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、早期診断・治療介入の礎とすることを目的とし研究を開始した。都内および宮崎県における 8 健診協力施設に対して、研究登録、検体およびデータの管理体制を整備・確立し、初年度から今年度にかけて登録開始から 1 年間で約 3 万人以上の健診受診者から 1400 例以上の血尿陽性者の登録が得られた（第 1 コホート）。被験者情報は厳密に匿名化された上で、順天堂大学においてデータの集計・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 例を用いた昨年度末の中間解析では、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 0.9 と推定された。この母比率を再検証するため、平成 25 年度から沖縄・山形県の新規 9 健診施設の協力を得て新規登録（第 2 コホート）を進め、平成 26 年 1 月までに登録開始から 553 例の尿潜血陽性者の登録が進み、平成 26 年度にかけ再検証可能なサンプルサイズ（母集団約 8000 ~ 15000 名）が得られる予定である。平成 26 年 1 月までに 1554 名の解析が終了し、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 12.1% と 41.7%を占めていた。1 年目の登録・判定が完了した宮崎県の 22,718 件（血尿陽性者 1843 名）について解析したところ、血尿陽性者の割合は 7.3(95%CI;7.0-7.6)で、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%) であり、昨年度の中間解析と類似した結果となった。一方、結果を報告した第 1 コホートの臨床的転帰など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、既に 325 名の参加者が外来等を受診し、その解析が進んでいる。来年度は、第 2 コホートの登録数を増やす工夫をしながら、フォローアップ研究のデータベースも構築し、本スコア法による 2 次スクリーニングの臨床的意義を検討する次研究の基礎とする。

A. 研究目的

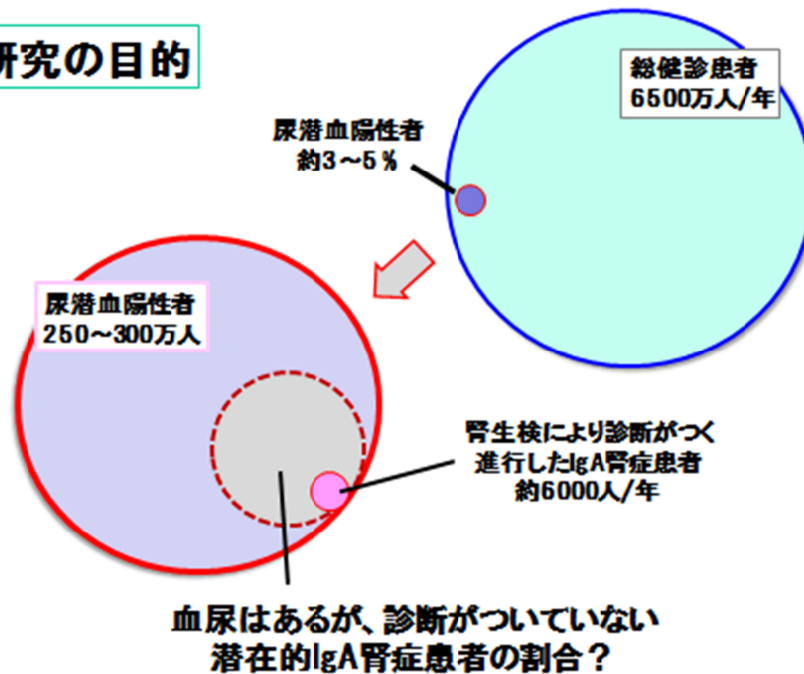
1. 研究の背景と目的

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、本邦を含む東アジア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。確定診断には腎生検による病理診断を要するため、尿所見異常はあるが腎生検未施行の患者を考えると、この数倍患者は存在すると推測される。本邦では年間約 6500 万人が健診を受け、その大部分に検尿が施行されている。本邦の検尿における血尿（尿潜血陽性）の頻度は約 3～5%とされ、1 次スクリーニングで年間 250～300 万人程度に尿潜血陽性者がいる可能性がある。続く 2 次スクリーニングで陽性を呈しても、その大部分が経過観察にとどまるのが現状である。しかし、その中には相当数の IgA 腎症患者が含まれており、腎症が進行し尿蛋白も陽性になった時点で初めて専門医に紹介されるケースが多い。事実、我が国の IgA 腎症の発症のピークは 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。IgA 腎症は、約 4 割は末期腎不全に至る予後不良の疾患である。年間 2500 億円以上の医療費が IgA 腎症由来の透析患者に使われているとされる。このことから、検尿システムが発達している本邦でさえ、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。

IgA 腎症の根治治療は存在しないが、本邦では近年扁桃摘出 + ステロイドパルス併用療法の良好な治療成績が相次いで報告され、早期診断、早期治療介入できれば、寛解誘導が可能である。一方、我々は糖鎖異常 IgA、特にヒンジ部の Galactose 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の免疫複合体 (GdIgA-IC) が病因と深く関わり、疾患活動性とも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高い診断率（特異度 81%・感度 91%）を有する診断方法を確立した。

この背景をふまえ、複数の健診センターの協力を得て健診・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。なお、平成 25 年度は、都内と宮崎県の 1 年目の登録者（第 1 コホート）から得られた昨年度の中間解析結果（母集団比率 0.9）を、沖縄、山形の新規 9 健診施設で検証を開始する。一方で、判定が確定した研究参加者の臨床的転帰を追跡することで、本スコア法による 2 次スクリーニングの臨床的意義を検討する今後の研究の基礎とする。先進国でも類を見ない検尿システムが発達している本邦のアドバンテージを確実に IgA 腎症の早期発見・治療介入につなげるために、今回の基礎検討を行うことは重要である。

研究の目的



(図1)

2. 本研究の特色・独創的な点

GdIgA1 や GdIgA-IC が病因に直接的に関わることは、以前から想定されてきたが、IgA 腎症患者血清で実際増加していることは、アラバマ大学の JanNovak 教授らによって初めて定量的に明らかにされたが、正常者や他の腎炎患者の一部にも GdIgA1 や GdIgA-IC 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、これ以外の血清パラメーターと臨床データも加味した Logistic model を用い、その他腎炎と比較し IgA 腎症を特異度 81%・感度 91% で診断できる scoring system を開発した。今後 IgA 腎症の早期発見・早期治療介入のために、大規模コホートによる検証を行い、より診断性の高いシステムを確立する必要があるが、これら新規バイオマーカーによる診断法を用い、一般人口における潜在的 IgA 腎症患者の割合を調べることが可能となり、IgA 腎症の早期発見・診断のための行政施策にむけた基礎となるエビデンス構築ができる。本研究は、その点で画期的な慢性腎臓病 (CKD) 重症化予防の試みである。

一方、我が国では検尿システムが非常に発達しており、腎疾患が早期に発見され、CKD の重症化予防につながってきたと考えられるが、血尿に対するアプローチは、これまで不十分であったと言わざるを得ない。尿潜血陽性の場合、他の急性症状などがある場合を除いて経過観察として放置されるこ

とが多い。これは、危険を伴い入院を要する腎生検以外に（現実的には頻度の高い）糸球体腎炎を、簡便に診断する手段がないことに起因する。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く、蛋白尿を合併しない限り3次スクリーニング時専門医に紹介する判断も難しく、経過観察となる。つまり腎炎の早期発見は、2次スクリーニングをどこで施行し、判断されるかに依存し、専門医の少ない地域での格差が大きくなる。今回の研究により得られるエビデンスは、今後の「検尿システムの標準化」に極めて重要で、全く新しいアプローチである。

通常専門外来を紹介受診する患者は、2次スクリーニング上、腎炎などが疑われた3次スクリーニングを要する患者が主体のため、陽性率にバイアスがかかる恐れがある。そこで、2次スクリーニング段階の対象者を拾い上げるため、今回健診施設との共同研究により、大規模な1次スクリーニング対象者を解析する体制を整備した。都心の健診施設に加え、県内の検尿異常～腎生検の流れが一本化され情報を集約し易いことを背景に、腎疾患疫学研究の優れた実績のある宮崎大学、琉球大学、山形大学およびその関連健診施設との共同研究体制により、首都圏ばかりではなく、地方との比較も検討可能になる点でも特徴を有している。

3. 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。

さらに、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、上記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。

B. 研究方法

1. 研究全体

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2）。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：

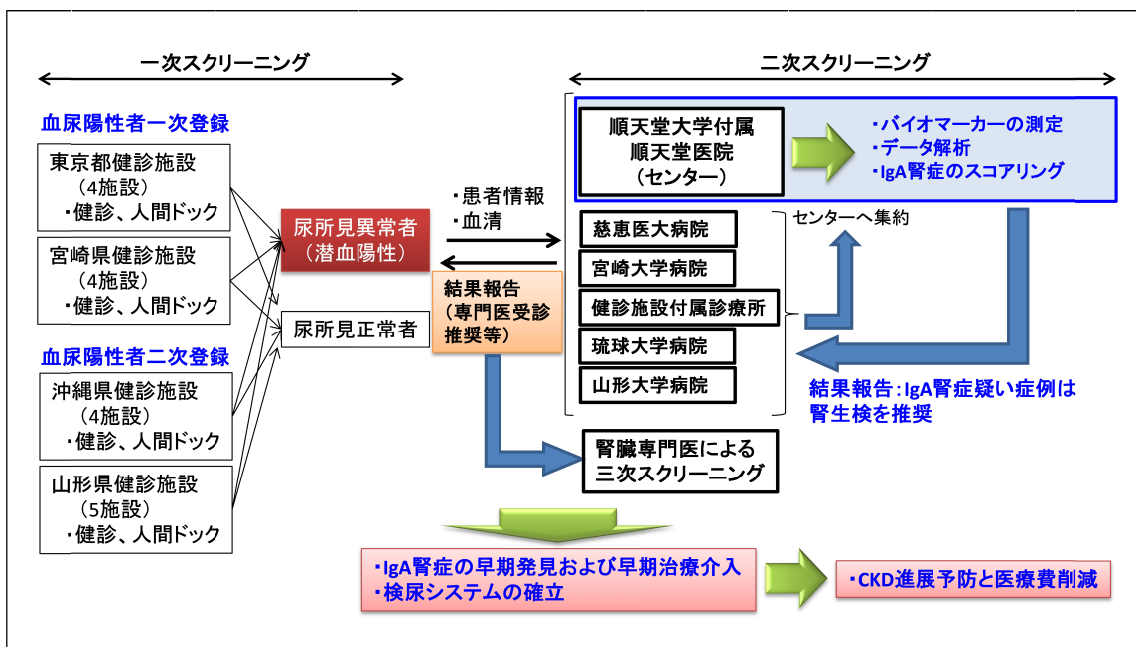
元氣プラザ、同友会、東京都予防医学協会、野村病院（以上東京都）、社会保険宮崎江南病、同心会古賀健診センター、平和台病院、延岡市医師会病院（以上宮崎県）

平成25年度より下記施設を追加した。

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、高畠町役場げんき館、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た。

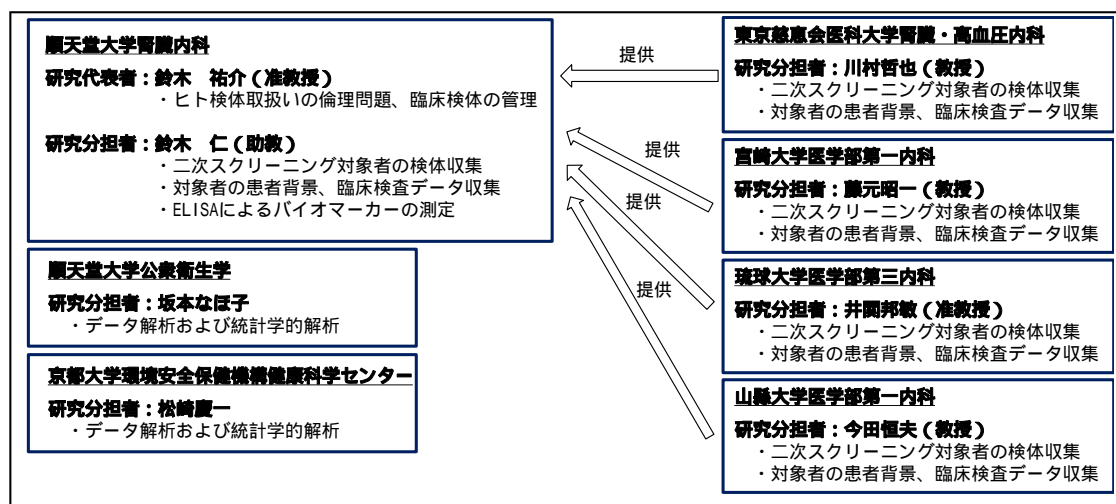


(図 2)

2次健診施設において図3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～宮崎県～」
 - 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ー宮崎県での活動・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」
- をそれぞれ分担して行う。



(図 3)

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。平成24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

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。

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）。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。

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

東京都および宮崎県内の 8 健診施設に加えて、沖縄県 4 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）、山形県の 5 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、高畠町役場げんき館、医療法人社団清永会矢吹病院）も参加し、尿潜血陽性者の登録を開始した。尿潜血陽性対象者に対し、順天堂大学付属順天堂医院（センター病院とする）、東京慈恵会医科大学付属病院、宮崎大学医学部付属病院、琉球大学付属病院、山形大学付属病院、また各健診施設の付属診療所にて、血尿の 2 次スクリーニングを行う。対象者の検体は、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(巻末資料4参照)。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～宮崎県～」

a. 対象

本年度は、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、延岡市医師会病院の4施設)において、平成24～25年度の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した。

b. 方法

協力3施設においては、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。1施設においては、事前の周知のみとなっている。調査全体のプロトコルの詳細については昨年度の報告書に記述されている。

割合推定に必要な収集情報は、健診受診(検尿)者数、尿潜血陽性者数、検体採取数、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。宮崎県内4施設において生理中の女性の把握の方法は2通りであった。3施設(以下、ABC施設)ではデータ備考欄に記載され、1施設(D施設)では生理中の女性は検尿を行わないので、対象とされなかった。

(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. 血尿2次スクリーニング体制構築の実現可能性評価

京都大学における学生・職員定期健康診断を担当している京都大学健康科

学センターの実態を調査し、将来的な血尿 2 次スクリーニング体制構築の可能性を検討した。

b. 過去における尿潜血陽性者の割合調査

京都大学健康科学センターの年報を調査し、各年度における尿潜血陽性者の割合を算出した。

c. 健康診断における尿検査の標準化

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。

(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

昨年度に引き続き、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)の都内 4 施設にて一次スクリーニングをおこなった。

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。但し、1 年目リクルートを行った健保組合対象者は除外した。一部の施設においては効率的なリクルートと登録を行うために昨年度同様に専門外来を設置し、当研究班より人員の派遣を行った。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、継続した。

c. 検体回収

同意済患者血清は各施設で保存し、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. 検体の管理について

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、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、スコアの算出を行った。

迅速な患者統計や判定結果データ、管理データなどの出力が可能な Microsoft Access を用いてデータベースを作成した。

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判定結果を各施設に返送した。

g. 中間報告会の開催

平成 25 年 7 月 4 日に、第 3 回都内中間解析報告会議を行い、平成 24 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した。

h. フォローアップ研究の開始

順天堂大学および慈恵医科大学外来を受診した結果返送者に対し、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ー宮崎県での活動・進捗状況 」

昨年度同様、宮崎県の 4 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、延岡市医師会病院）の協力を得て、健診者（～50 歳）で 2 次検査を要する尿潜血陽性者を、1 年間に限定し登録する。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・診療所で回収後匿名符号化し、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、フォローアップ研究としてデータ解析と各判定者の臨床転帰を追跡する。

(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 年度は、山形県内の 5 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健診センター、日本健康管理協会山形健康管理センター、高畠町役場げんき館、医療法人社団清永会矢吹病院）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の健診者（～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. 山形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（健診での残血清を利用）および臨床情報を各病院・診療所で回収後匿名符号化し、順天堂大学に集約する。
- d. 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い判定する。
- e. 判定結果を受診者にフィードバックする。IgA 腎症の可能性が高い例では腎臓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」

沖縄県の 4 つの健診施設（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、沖縄県総合健康保険協会）の協力を得て、健診者（～50 歳）で 2 次検査を要する尿潜血陽性者を、開始から 1 年間に限定し登録した。同意書を取得できた対象者の検体および臨床情報を各施設で回収後、匿名符号化し順天堂大学に集約した。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い判定する。判定結果を受診者にフィードバックする。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。

C. 研究結果

1. 研究全体

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させた。昨年度から今年度にかけて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、今後の研究計画に関する議論などを行った（資料 6）。こういった研究体制のきめ細かい調整・整備により、登録開始から本年度にかけての 1 年間で都内・宮崎県の 3 万人以上の健診受診者から、1400 例以上の血尿陽性者の登録が得られた（第 1 コホート）（資料 8）。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 26 年 1 月までに 1554 例の判定が終了した。第 1 コホートに対しては順次判定結果が報告され、平成 26 年 1 月までに約 1400 名に結果の送付が完了している。

本年度から、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ている。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得したうえで、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 1 月までに都内 51 名、宮崎 274 名のフォローアップ研究の登録が進んでいる（資料 9）。

昨年度の段階で、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、本年度はこの解析結果を異なる地域の cohorts 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・人間ドック受診者約1.5万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、高畠町役場げんき館、医療法人社団清永会矢吹病院)の新規9健診施設(第2 cohort)において研究を開始した。第1 cohort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。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(資料6)、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、開始から約半年で550名以上の血尿陽性者の登録が完了した。

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7)。今年度は、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、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、順調に稼働させている。

バイオマーカー測定系の整備

昨年度同様に、スコアリングに用いるバイオマーカー測定は、我々がすでに確立しているELISA系により順次測定し、糖鎖異常IgA1の測定は、協和メデックスの「KMアッセイセンター」に外部委託した。検体受領ペースが一定化したことや、ELISAプレートを同時に洗浄できるELISA用全自動タイプの洗浄装置(オートセラウオッシャーAMW-96SX)の導入など順天堂大学内部での作業過程が整備されたことなどから、昨年度後半より一層効率の良い大量の検体測定が維持された。

平成 25 年度判定状況

平成 26 年 1 月末までに、約 1554 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った。本研究参加者のスコアを低値群（IgA 腎症の可能性が低い A 判定：41.7%）、高値群（IgA 腎症の可能性が高い B 判定：12.1%）、中間群（C 判定：46.2%）の 3 群に分けた。

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 18.8%、沖縄県 16.7%、山形県で 7.3%と地域的なばらつきを認めた。また、対象者の血中糖鎖異常 IgA1 値を比較すると、宮崎県の対象者で平均 194.9U/mL であったのに対し、山形県の対象者では、平均 162.0U/mL と低値であった。

来年度に向けて

昨年度の中間解析で、同意取得率 70%以上の 3 施設、7743 名から得られた結果を基にした中間解析では、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。本年度は、宮崎県の 22,718 件(血尿陽性者 1843 名)について解析したところ、血尿陽性者の割合は、7.3(95%CI; 7.0-7.6)で、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%) であり、昨年度の中間解析と類似した結果となった。したがって昨年同様に再検証に必要な母集団は、当初の予想の約 8000~1.5 万人程度と判断された。本年度新規参加した沖縄県と山形県の 9 健診施設(第 2 コホート)において本年度と同様のペースで登録が推移すれば、検証可能と考えられた。

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

東京都内 4 健診施設、宮崎県内 4 健診施設、沖縄県内 4 健診施設、山形県内 5 健診施設の計 17 施設において倫理委員会の承認を得て、尿潜血陽性者の登録が開始された。平成 26 年 1 月末までに、約 1554 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：12.1%）、低値群（IgA腎症の可能性が低い：41.7%）、中間群（経過観察が必要とされる群：46.2%）の3群に分けた。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18.8%、沖縄県16.7%、山形県で7.3%とかなりばらつきがみられることがわかった。また、対象者の血中糖鎖異常IgA1値を比較すると、宮崎県の対象者で平均194.9U/mLであったのに対し、山形県の対象者では、平均162.0U/mLと低値であった。

(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～宮崎県～」

a. **実施状況**

宮崎県内4施設における対象者数は22,718名であった。各施設の実施状況を表1にまとめた。検体採取の同意率が、D施設のみ非常に低かった(表1)。

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(但し、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)(表2)。

対象健診者集団における尿潜血陽性者の割合(「血尿陽性」)は、4施設としては7.3%(95%CI; 7.0%-7.6%)、3施設としては7.6%(95%CI; 7.2%-8.0%)と推定された。

表1 実施状況

施設名	対象健診者数	血尿数	検体数	検体数(生理)	判定数	判定数(生理)	同意率(%)
A	1328	188	167	15	20	4	88.8
B	2672	255	178	65	26	9	69.8
C	12600	983	770	66	74	6	78.3
D	6118	417	55	0	6	0	13.2
全体	22718	1843	1170	146	126	19	63.5
ABC合算	16600	1426	1115	146	120	19	78.2

表2 推定割合

施設名	血尿割合(%)	判定割合(%)	粗判定割合(%)
A	13.1	1.4	1.7
B	6.3	0.9	1.4
C	7.2	0.7	0.7
D	6.8	0.7	0.7
全体	7.3 (7.0-7.6)	0.8 (0.7-0.9)	-
ABC合算	7.6 (7.2-8.0)	0.8 (0.7-0.9)	0.9 (0.8-1.0)

同様に、潜在的な IgA 腎症と判定される者の割合（「判定割合」）は 4 施設としては 0.8%（95%CI；0.7%-0.9%）、3 施設としても 0.8%（95%CI；0.7%-0.9%）と推定された。

（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」

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 7,000 人の健康診断を行い、一部の異常者に対し 2 次スクリーニング検査が行われていた。平成 23 年度、24 年度における健診対象者、検尿所見数は下記の通りであった。（表 3）

表 3：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

（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」

平成 25 年 12 月末日時点で、平成 25 年度分として合計 109 検体の収集を終え、結果返送割合は 80%（都内平均は 85.2%）を越え結果報告も順調に進んでいる。

（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ー宮崎県での活動・進捗状況」

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。(表4)

表4 対象:2012年5月～12月における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 (7～12月)	5916	450	4616	337
延岡医師会病院 (5～12月)	1855	191	898	145
平和台病院 (5～12月)	1144	157	979	140
江南病院 (10～12月)	1938	133	238	20
計	10853	931(8.6%)	6731	642(9.5%)

(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」

平成25年度は、山形県内の健診施設5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、日本健康協会山形健康管理センター、高畠町役場げんき館、医療法人社団清永会矢吹病院)から協力同意を得られ、尿潜血が陽性となった健診受診者に本研究の説明を行い、平成25年12月末の時点で計56例(山形市医師会健診センター5例、やまがた健康推進機構山形検診センター29例、日本健康協会山形健康管理センター8例、医療法人社団清永会矢吹病院14例)から同意を得て、平成26年1月の段階で41例まで測定と判定が完了し、順次送付されている。

(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」

平成 25 年 4 月 24 日に琉球大学での承認を得て、その後沖縄県内 4 施設（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）で倫理委員会承認取得後、順次本研究を開始した。平成 26 年 1 月末現在で 497 名（豊見城中央病院 129 名、ちばなクリニック 41 名、浦添総合病院 233 名、沖縄県総合保険協会 90 名）が登録された。また、平成 26 年 1 月末現在、検体送付開始順に、浦添総合病院 82 名、豊見城中央病院 26 名の測定、判定が完了し、順次結果を報告している。

D. 考察

1. 研究全体

都内および宮崎県の 8 健診施設から、昨年度から本年度にかけての 1 年間の登録期間に 1400 例以上の登録が得られた。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。事実、本年度から参加した沖縄県、山形県の新規施設に対しても同様な登録ノウハウを適応し、開始約半年間で 550 名を超える登録が効率よく順調に進んだ。本年度初めには大量検体の測定、スコアリング・判定、結果送付に時間を要したものの、夏以降には非常に順調に進み、平成 26 年度 1 月までに 1500 以上の結果報告を完了させた。本年度のこういった作業の迅速化は、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 メデックス）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ると考えられた。

しかし、本年度も登録数およびリクルート率・同意率の地域差を認めた。昨年度の報告と同様で、参加協力施設の年間健診受診者の総数は、都内 4 施設と宮崎県 4 施設で大差はないが、1 年間の登録数は都内（259）：宮崎（1177）= 1 : 4.5 と、都内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。本年度同時期より参加した山形県、沖縄県の協力施設でも、山形（56）：沖縄（497）= 1 : 9 と登録数に大きな差が生じた。これは、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り、問題点を整理し、来年度にむけて改善していきたい。

昨年度の報告にも触れたように、本研究では再現性が確認されていない血尿を有する健診者を対象とするため、当初のスコアリングシステムより血尿を除外したスコアリングシステムを適用することを決め判定している。元のスコアリングシステムを確立した際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。この基本 3 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、A1~3, B, C1~3 の 7 パターンの報告書を作成し、研究協力施設および研究対象者に結果報告した。当初協力施設や参加者から「パターンが複雑すぎる」、「A (や C) 判定には報告文章はいらぬのではないか」、あるいは「(A 判定の人が読むと委縮してしまうので) もう少し表現を柔らかくするか、病気ではないように強調してほしい」、「都内の参加者は驚かないかもしれないが、宮崎県の参加者は驚く人が多い」などの意見が寄せられた。しかし、少なくとも本研究参加者は、尿潜血陽性を指摘された集団であり、たとえ IgA 腎症のスコアが低くとも、泌尿器系悪性腫瘍など他疾患が隠れている可能性があること、あるいは IgA 腎症の可能性が低くとも尿蛋白が陽性だったり、Cr が高値であるなど他の基礎疾患を有する慢性腎臓病の可能性が否定できないことなどから、見逃しの危険性を回避するための倫理的配慮のもとで、敢えて 7 パターンの専門外来の受診を喚起する文章を準備し、さらに都内、宮崎、沖縄、山形県全て統一した表現とした。

地域、施設により男女比などに若干のばらつきはあるものの、都内、宮崎、沖縄、山形の参加者の平均年齢は 40~42 歳と変わらなかった。しかし、本研究参加者のスコアを高値群 (IgA 腎症の可能性が高い B 判定: 12.1%)、低値群 (IgA 腎症の可能性が低い A 判定: 41.7%)、中間群 (C 判定: 46.2%) の 3 群に分け、地域別に解析すると、スコア高値の B 判定群が、宮崎県で 10.7%、東京都 18.8%、沖縄県 16.7%、山形県で 7.3% と、参加者の人数に差はあるものの陽性者の比率に地域差が示唆された。対象者の血中糖鎖異常 IgA1 値を比較すると、宮崎県の対象者で平均 194.9U/mL であったのに対し、山形県の対象者では、平均 162.0U/mL と低値であった。これが B 判定率に影響した可能性もあるが、今後スコ

アリングに用いる他の主成分因子に関してもより詳細に検討し、地域差に影響を及ぼしている背景を分析する必要がある。

都内の一部健診施設では、本年度より新規契約した健保組合や学校法人があるため、今年度開始の新規登録者が含まれる。一方、宮崎県では、9月の社会保険宮崎江南病院を最後に1年間の登録を終了し、フォローアップ研究に移行している。宮崎県では、約2万3千人の対象者から1170の検体が解析された。中でも同意率が高い3施設の1115検体の解析から推定された潜在的IgA腎症の母集団比率は、0.8% (95%CI; 0.7-0.9%)であった。これは、昨年の中間解析の結果(0.9%)に類似した結果となった。日本では健診で尿検査を受けている人は、少なく見積もっても年間5000万人はいる可能性がある。今回の母比率が15歳未満と51歳以上にも同様に適応されると仮定した場合、潜在的IgA腎症患者40万人以上は存在することになり、本邦の腎生検による新規IgA腎症診断数が年間約5000人であることを考えると、潜在的IgA腎症患者数ははるかに多いことが想像される。GWAS解析に基づく大規模な遺伝子解析から想定されるIgA腎症の疾患感受性マップが最近報告された(Krzysztof Kiryluk et al. PLOS Genetics 2012)。明確な人種・地域差があることが判明し、特に東アジア、それも日本人にIgA腎症の感受性が非常に高いことが示された。その点で、今回の結果は、きわめて興味深い。果たして、今回の研究におけるB判定者に腎生検を施行してIgA腎症と確定できる患者がどれほどいるのか、あるいは今後発症してくるIgA腎症予備軍や血尿発作を繰り返すようなくすぶり型IgA腎症が含まれるのかなど、今後慎重に検討していかななくてはならない。その点で、既に宮崎や都内で開始しているフォローアップ研究を来年度にかけてさらに登録者を増やし、各判定者の臨床的転帰を追跡することで、将来的には本スコアを用い2次スクリーニングでこういった血尿陽性者に積極的に介入をしていくかを検討する次研究のための基礎作りが必要と考えられた。

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

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、生理のような、再現性に乏しい尿潜血陽性者もいることが想定される。本スコアリングシステムを検証し、臨床的に有用性の高いスコアリングシステムを構築するためには、研究対象者の臨床転帰に追跡が必要である。今後、2次スクリーニング施設での外来受診を推奨し、血尿の再現性、蛋白尿陽性化率、腎生検による確定診断等、臨床的転帰を追跡していく。

(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～宮崎県～」

本年度は宮崎県に絞り解析を行った。宮崎県の協力施設における検体採取の同意率は、A施設では非常に高く、BC施設でも7割、8割であり、解析に耐えうるものと考えられる。このABC施設では、尿潜血陽性者に再度研究説明を行っていた。一方、同意率の低かったD施設では説明は文書の送付のみとなっており、今回の調査から同意取得に関しては2度の説明が重要であることが示唆された。

対象健診者集団における尿潜血陽性者の割合は、同意率がおおよそ7割を超えていた3施設の結果から、7.6% (95%CI; 7.2%-8.0%)と推定された。潜在的なIgA腎症と判定される者の割合は、3施設のデータから0.8%(95%CI; 0.7%-0.9%)と推定された。これは、4施設によるものと同じ結果であった。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ろう。

(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」

定期健康診断は、京都大学の学生・職員を対象に年間で学生約20,000人、職員約6000人余の健康診断を単施設で行っている。学生健康診断は主に学部生(18歳～22歳が中心)が対象となっており、IgA腎症の好発年齢とされる年齢をターゲットにすることが可能であると考えられた。

調査した尿潜血陽性者(±以上)の割合は2.4～3.9%であった。健康診断における血尿陽性者の割合は調査によって様々であることが知られているが、平成21年度に東京都予防医学協会が行った大学生の尿潜血陽性者の割合(3.73%)とほぼ一致しており、本研究における対象患者の外的妥当性は担保されていると考えられた。

京都大学健康科学センターは、人的リソースなど一部に不足はあるものの、血尿 2 次スクリーニング調査の施行は十分可能と考えられた。次年度以降、健康科学センターとの調整・倫理委員会の承認などを行い、血尿 2 次スクリーニング調査の実現を目指す。

(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」

患者登録数の経時的変化

平成 25 年 4 月～12 月の総登録者数は 107 名であり、年度末の予測値は 143 名となった。この値は平成 24 年度の 189 名と比較すると約 24%の減少となったが、これはリクルート対象者（平成 24 年度にリクルート対象とした集団を除外し、平成 25 年度に新規リクルートを行った人数）数の減少が遠因として考えられた。患者同意率は前年同様低い理由として、都市部における権利意識の高さなどが考えられた。

患者登録数の経時的変化

野村病院を除く施設では月ごとの登録人数にばらつきが生じていた。これは、各施設において対象者が含まれる（契約健保組合の）健診の時期が異なることに拠るものと考えられる。

スコア返送フローの確立

研究事務局では、登録者の検体到着後の測定・スコアリング・結果返送を滞りなく進めるため、ローテーション制による検体のハンドリング・測定 Microsoft Access のレポート機能を用いた結果作成を行っている。迅速な返送は、本研究にとって最も重要といえる事項であり、今後も本フローを用いた測定およびフローの改良に努める必要がある。

(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ー宮崎県での活動・進捗状況」

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。

(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」

平成 25 年度は山形県の健診施設 5 施設の協力が得られ、平成 26 年 1 月までに計 56 例の尿潜血陽性者の検体収集が可能であった。本方法により、今後も各施設登録開始から 1 年間研究参加者を得ることは可能と思われる。

現在、検査指標のスコア化が進んでおり、その結果により、山形県の健診受診者の IgA 腎症の可能性が高い集団の頻度、背景因子が明らかになるとと思われる。

(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」

平成 26 年度の本格的登録開始は 7 月以降であるため、検体も検査結果もまだ少ない。今後は、研究参加者の増加を期待しながら、検体の検査結果を待つ。それにより、血尿に関する標準化が図られれば、沖縄県での IgA 腎症の早期発見につながるのではないかとと思われる。

E. 結論

適切な研究体制が整備・運営され都内、宮崎県の 8 協力施設に加え、本年度から沖縄、山形県の 9 協力施設からも登録が順調に進み、これまでに 1900 名以上の登録が完了し、そのうち 1500 以上の結果を参加者にフィードバックした。都内、宮崎県の施設ではフォローアップ研究が開始され、既に 325 名の追跡解析が進んでいる。尿潜血陽性 1554 例を用いた中間解析では、IgA 腎症の可能性の高い B 判定者と、可能性の低い A 判定者はそれぞれ 12.1%と 41.7%であった。一方、1 年目の登録が完了し同意率の高かった宮崎県の 3 施設 1426 名の解析上、尿潜血陽性率は 7.6%(95%CI; 7.2%-8.0%)、スコア法による潜在的 IgA 腎症陽性者の母比率は 0.8%(95%CI; 0.7%-0.9%)と推定され、昨年とほぼ同様な結果が得られた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

【鈴木祐介】

- Mugitani N, Shimizu Y, Satake K, **Suzuki Y**, Horikoshi S, Tomino Y. Acceleration of crescent formation by L1 retrotransposon in mouse BSA-induced nephritis. *J Nephrol*. 26:375-84. doi: 10.5301/jn.5000156, 2013
- Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, **Suzuki Y**, Furusu 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 histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease. *J Nephrol*. 26:350-7. doi: 10.5301/jn.5000151, 2013
- Nakata J, **Suzuki Y**, Suzuki H, Sato D, Kano T, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y. Experimental evidence of cell dissemination playing a role in pathogenesis of IgA nephropathy in multiple lymphoid organs. *Nephrol Dial Transplant*. 28:320-326. doi: 10.1093/ndt/gfs467. 2013
- 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 Mar 22. [Epub ahead of print]
- Suzuki H, Ohsawa I, Kodama F, Nakayama K, Ohtani A, Onda K, Nagamachi S, Kurusu A, **Suzuki Y**, Ohi H, Horikoshi S, Tomino Y. Fluctuation of serum C3 levels reflects disease activity and metabolic background in patients with IgA nephropathy. *J Nephrol*. 26:708-715. doi: 10.5301/jn.5000278., 2013
- Horikoshi S, Okuda M, Nishimura E, Ohsawa I, **Suzuki Y**, Shimizu Y, Hamada C, Tomino Y. Usefulness of HPLC assay for early detection of microalbuminuria in chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal*. 27:333-8. doi: 10.1002/jcla.21608, 2013
- 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 Aug 4. [Epub ahead of print]
- Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, **Suzuki Y**, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuti R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y. Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A

- nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2013 [Epub ahead of print]
- Osaki K, **Suzuki Y**, Sugaya T, Tanifuji C, Nishiyama A, Horikoshi S, Tomino Y. Amelioration of Angiotensin II-Induced Salt-Sensitive Hypertension by Liver-Type Fatty Acid-Binding 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.]
 - **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]
 - **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, Epub ahead of print [Cited 30 Jun 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 IgA1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2014 (in press)
 - **Suzuki Y**, Nakata J, Hitoshi Suzuki, Daisuke Sato, Tatsuya Kano, Hiroyuki Yanagawa, Keiichi Matsuzaki, Satoshi Horikoshi, Jan Novak, Yasuhiko Tomino. Changes in nephritogenic serum galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy following tonsillectomy and steroid therapy. (1st and 2nd authors equally contributed to this paper.) PLOS ONE 2014 (in press)
 - Maiguma M, **Suzuki Y**, Suzuki H, Okazaki K, Aizawa M, Muto M, Tomino Y. Dietary zinc is a key environmental modifier in the progression of IgA nephropathy. PLOS ONE 2014 (in press)
 - 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, Furusu 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 IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2014 (in press)
 - 松尾清一、川村哲也、**鈴木祐介**ら 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA 腎症分科会：IgA 腎症の寛解基準の提唱 日本腎臓学会誌 55(7) 1249-1254, 2013

- ・鈴木仁、鈴木祐介、富野康日己：「IgA 腎症患者扁桃と TLR」 Annual Review2013 腎臓: 47-56, 2013
- ・鈴木祐介、富野康日己：「IgA 腎症とステロイド療法」 臨床と研究 90 (7), 2013
- ・鈴木祐介、富野康日己：「IgA 腎症のステロイド療法の Up to date」カレントセラピー 31 (6), 2013
- ・鈴木祐介：「学会レポート 第58回日本透析医学会学術集会・総会」 腎・高血圧の最新治療 2013
- ・鈴木祐介、富野康日己：「IgA 腎症の病態における扁桃 B 細胞の役割」 「今明らかにされた扁桃と IgA 腎症を結びつけるエビデンス：腎臓内科学、病理学、耳鼻咽喉科学のアプローチから」 口腔・咽頭科 2013
- ・鈴木祐介、富野康日己：「IgA 腎症における責任細胞の臓器選択的移動」Annual Review2014 腎臓: 60-66, 2014
- ・鈴木祐介、鈴木仁、柳川宏之、松崎慶一、牧田郁子、高畑暁子、富野康日己：「IgA 腎症の新しいバイオマーカー」 腎と透析：76; 31-35, 2014
- ・鈴木祐介、富野康日己：「特集 腎臓学この一年の進歩 2013：腎炎・ネフローゼ症候群」 日本腎臓学会誌: 56; 14-21, 2014
- ・鈴木祐介：「脂質異常症（高脂血症）が腎臓病・血圧に悪い理由は何ですか？」腎臓病・高血圧と薬剤 実践 Q&A 富野康日己（編）中外医学社 2013
- ・鈴木祐介：「高尿酸血症は、どうして腎臓に悪いのですか？腎臓が悪いから高尿酸血症になるのですか？」腎臓病・高血圧と薬剤 実践 Q&A 富野康日己（編）中外医学社 2013
- ・鈴木祐介：「低尿酸血症は、どうして腎臓に悪いのですか？」腎臓病・高血圧と薬剤 実践 Q&A 富野康日己（編）中外医学社 2013
- ・鈴木祐介、増田稔：「有病者の栄養管理 慢性腎臓病（CKD）ネフローゼ症候群」スマート栄養管理術100 - 栄養管理が重要であるこれだけの理由 富野康日己（編）医歯薬出版

【鈴木仁】

- ・ **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*. 2014 in press
- ・ 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 in press
- ・ Hastings MC, Moldoveanu Z, **Suzuki H**, Berthouix 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

【坂本なほ子】

- 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; Aug 4 (in press)

【松崎慶一】

- **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.]
- 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]
- 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, Epub ahead of print [Cited 30 Jun 2014]

【川村哲也】

- Miyazaki Y, **Kawamura T**, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuti R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y. Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2013 (in press)
- 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]
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- **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.
 - 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.]
 - 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, Epub ahead of print [Cited 30 Jun 2014]
- 【藤元昭一】
- 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 37(6):649-56, 2013.

(2) 学会発表

【鈴木祐介】

- Kim Y, **Suzuki Y**, Bertrand H, Suzuki H, Maikuma M, Muto M, Izui S, Hirose S, Tomino Y: Therapeutic effects of anti-APRIL blocking antibody on murine IgA nephropathy. 15th International Congress of Immunology, Milan, Italy, 2013
- Muto M, **Suzuki Y**, Suzuki H, Joh K, Izui S, Bertrand H, Tomino Y: Clinical impacts of tonsillar APRIL expression on the severity of IgA nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
- 武藤正浩、**鈴木祐介**、鈴木仁、城謙輔、Bertrand Hurd、Shozo Izui、富野康日己: IgA 腎症の病因における APRIL 産生 B 細胞の役割. 第 37 回 IgA 腎症研究会、東京、2014
- **Suzuki Y**: IgA mediated induction of glomerular injury. 13th International Symposium on IgA nephropathy, Nanjing, China, 2013
- **鈴木祐介**、鈴木仁: トランスレーショナルリサーチ 粘膜免疫異常の関与 第 56 回日本腎臓学会、東京、2013

- Suzuki H : Potential role of TLR in IgA nephropathy. 13th International Symposium on IgA nephropathy, Nanjing, China, 2013
- Suzuki H, **Suzuki Y**, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y. : Tonsillar Cells in Patients with IgA Nephropathy Produce Aberrantly Glycosylated IgA1 and Anti-Glycan Antibodies.
- 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
- Hitoshi Suzuki, **Yusuke Suzuki**, Hiroyuki Yanagawa, Jan Novak, Yasuhiko Tomino. Tonsils of Patients with Iga Nephropathy contain cells Producing Aberrantly Glycosylated IgA1 and Anti · Glycan Antibodies: IMPLICATIONS for Tonsillectomy. ISN World Congress of Nephrology, June 1, 2013, Hong Kong
- Yamada K, Huang ZQ, Raska M, Anderson J, Suzuki H, Reily C, Ueda H, Moldoveanu Z, Kiryluk Z, **Suzuki Y**, Wyatt RJ, Mestecky JF, Tomino Y, Gharavi AG, Julian BA, Willey CD, NovakJ. : Galactose-Deficient IgA1 Production Enhanced by Abnormal Cytokine Signaling in IgA1-Secreting Cells of Patients with IgA Nephropathy Can Be Controlled by STAT Inhibitors. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
- Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Bruce A. Julian, Wyatt RJ, Yasuhiko Tomino, Gharavi AG, Novak J : Cytokines Accentuate Synthesis of Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy by Dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II Enzymes. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
- Suzuki H, **Suzuki Y**, Satake K, Julian BA, Novak J, Tomino Y : Pathogenic Role of IgA1-Containing Immune Complexes in IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
- Reily C, Yamada K, Huang ZG, Raska M, Suzuki H, Julian BA, Willey CD, Novak J : Abnormal STAT3 Signaling Enhances Production of Autoantigen in an Autoimmune Disease, IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
- Stewart TJ, Suzuki H, Raska M, Takahashi K, Yamada K, Stuchlova-Horynova M, Julian BA, Renfrow MB, Novak J : Aberrant O-Glycosylation of IgA1 in IgA Nephropathy (IgAN) and the Role of Sialyl-Tn Antigen. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
- Ueda H, Moldoveanu Z, Suzuki H, Yamada K, Julian BA, Mestecky JF, Novak J : In Patients with IgA Nephropathy (IgAN) and Healthy Controls Cells Expressing Mucosal Homing Receptors Secrete Polymeric J-Chain-Containing but Differentially O-Glycosylated IgA1. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA,

2013

- Stuchlova-Horynova M, Smrzova Z, Oveckova M, Moldoveanu Z, Julian BA, Suzuki H, Mestecky JF, Novak J, Raska M : Production of Aberrantly Glycosylated IgA1 in IgA Nephropathy Is Associated with Abnormal Distribution of ST6GalNAc-II in Golgi Apparatus. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
- Novakova J, Stewart TJ, Yamada K, Suzuki H, Moldoveanu Z, Julian BA, Novak J, Raska M : Overexpression of N-Acetylgalactosaminyltransferase-14 Contributes to Galactose-Deficient IgA1 Production: Relevance for IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
- Novak L, Moldoveanu Z, Huang ZQ, Winstead CJ, Hall SD, Brown RT, Julian BA, Weaver CT, Mestecky JF, Suzuki H, Novak J : Assessment of Glomerular Changes in a Passive Mouse Model of IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
- Makita Y, Suzuki H, Kihara M, Fukuda H, Mano M, Kobayashi T, Kanaguchi Y, Aoki T, Hidaka T, Asanuma K, Tomino Y. : Synergistic Effect of Etidronate Combined with Menatetrenone for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Patients with Chronic Glomerulonephritis. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
- Shimizu Y, Suzuki H, Suzuki H, Tomino Y : Serum Under-O-Glycosylated IgA Level Does Not Correlate with Glomerular IgA Deposition Based upon Heterogeneity in the Composition of Immune Complexes in IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
- 佐々木洋平、清水芳男、鈴木仁、**鈴木祐介**、堀越哲、富野康日己 : IgA 腎症患者腎組織における尿細管間質障害の定量的評価 . 第 56 回日本腎臓学会、東京、2013
- 佐々木洋平 : IgA 腎症における TWEAK/Fn14 系の関与 . 第 37 回 IgA 腎症研究会、東京、2014
- Masayuki Maiguma, **Yusuke Suzuki**, Hitoshi Suzuki, Keiko Okazaki, Satoshi Horikoshi and Yasuhiko Tomino: Influence of dietary Zn condition in the susceptibility of IgA nephropathy. World Congress of Nephrology, Hong Kong, China, 2013
- Masayuki Maiguma, **Yusuke Suzuki**, Hitoshi Suzuki, Keiko Okazaki, Satoshi Horikoshi and Yasuhiko Tomino: Influence of dietary Zn condition in the susceptibility of IgA nephropathy. The 13th International Symposium on IgA Nephropathy, Nanjing, China, 2013
- 木原 正夫, 鈴木 仁, 浅沼 克彦, 堀越 哲, 富野 康日己:血液透析患者における大動脈弓部石灰化とその増悪因子の検討 第 58 回日本透析医学会学術集会 日本透析医学会雑誌 (1340-3451)46 巻 Suppl.1 Page1018
- 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
 - Moldoveanu Z, Suzuki H, Satake K, **Suzuki Y**, Novak L, Huang ZQ, Winstead CJ, O'Quinn DB, Julian BA, Weaver C, Mestecky J, Tomino Y, Novak J: A Passive Mouse Model that Displays Pathological Changes Typical for IgA Nephropathy (IgAN). The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
 - Raska M, Yamada K, Stewart TJ, Horynova M, Huang ZQ, Suzuki H, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Mestecky J, Gharavi AG, Novak J: Role of N-acetylgalactosaminyl Transferases in the Synthesis of Aberrant IgA1 O-glycans in IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
 - Huang AQ, Raska M, Zhang J, Suzuki H, Hall S, Wyatt RJ, Julian BA, Gharavi AG, Novak J: Analysis of germline VH sequences of IgG autoantibodies specific for galactose-deficient IgA1 in 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 浄、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
 - Masayuki Maiguma, **Yusuke Suzuki**, Hitoshi Suzuki, Keiko Okazaki and Yasuhiko Tomino: Dietary Zn condition may determine the susceptibility of IgA nephropathy. The ASN

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

- 毎熊政行、**鈴木祐介**、鈴木仁、堀越哲、富野康日己：IgA 腎症の進展における亜鉛(Zn)の関与の可能性．第 55 回日本腎臓学会、横浜、2012
- 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
- **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
- 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
- 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
- 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 4 2 回日本腎臓学会東部学術大会（新潟）
- 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
- 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
- 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

【鈴木仁】

- **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. 13th 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. 13th 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. 13th 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
- 【松崎慶一】
- **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.
 - **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】
- 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.
 - 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 .
- 【藤元昭一】
- 小松弘幸, 岩切太幹志, 戸井田達典, 酒井理歌, 菊池正雄, 辰元真理子, 福留理恵, 福田顕弘, 中川秀人, 佐藤祐二, **藤元昭一**. IgA 腎症による維持透析患者の特徴. 第 58 回日本透析学会総

会（福岡）

- ・小松弘幸、岩切太幹志、戸井田達典、酒井理歌、菊池正雄、北村和雄、福田顕弘、中川秀人、佐藤祐二、**藤元昭一**．透析導入となった IgA 腎症患者の心血管イベント発生と生命予後の検討．第 56 回日本腎臓学会総会（東京）
- ・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 回日本腎臓学会総会（東京）
- ・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 36 回 IgA 腎症研究会（東京）
- ・Komatsu H, 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: A Multicenter study. ASN Kidney Week, Atlanta, USA., Nov. 2013

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

分担研究報告書

研究分担者	鈴木 仁
	坂本 なほ子
	松崎 慶一
	川村 哲也
	藤元 昭一
	井関 邦敏
	今田 恒夫

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業））
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 年度より東京都内および宮崎県内の健診・人間ドック受診者における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てきたが、生理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から、血尿を解析因子より除外し、IgA 腎症を診断できるスコアリングシステムに改訂している。今年度は測定系も安定し、さらに、本研究の共同研究を沖縄県・山形県にも拡大し、解析を行ってきた。昨年の 607 例に比し、1554 例（宮崎県 1178 例、東京都 223 例、沖縄県 108 例、山形県 41 例）の血中バイオマーカーを測定し、上記スコアリングシステムを用いて IgA 腎症患者の割合を推定した。その結果、スコアの高値群が宮崎県では 10.7%、東京都では 18.8%、山形県では 7.3%と地域によるばらつきがみられた。次年度では、地域性を含めて因子解析を行っていく。さらに、今後の課題として、スコア高値群であった症例のなかで、実際に IgA 腎症と確定診断された方がどの程度いるのか、低値群や中間群と診断された症例において、翌年の健診で、どの程度再現性のある血尿がみられるのか、さらには、バイオマーカーがどのように推移するのかを解析することで、本スコアリングシステムを検証していく必要がある。

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。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 (論文投稿中)。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

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院、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)、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、高畠町役場げんき館、清永会矢吹病院) も参加し、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。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 (下記) については、我々がすでに確立した ELISA 系を用いて下記のバイオマーカーを測定する。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

IgA

糖鎖異常 IgA1

IgA-IgG 免疫複合体

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でることから、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（巻末結果報告一

覧参照）。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

東京都内 4 健診施設、宮崎県内 4 健診施設、沖縄県内 4 健診施設、山形県内 5 健診施設の計 16 施設において倫理委員会の承認を得て、尿潜血陽性者の登録が開始された。平成 26 年 1 月末までに、約 1554 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：12.1%）、低値群（IgA 腎症の可能性が低い：41.7%）、中間群（経過観察が必要とされる群：46.2%）の 3 群に分けた。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 18.8%、沖縄県 16.7%、山形県で 7.3%とかなりば

らつきがみられることがわかった。また、対象者の血中糖鎖異常 IgA1 値を比較すると、宮崎県の対象者で平均 194.9U/mL であったのに対し、山形県の対象者では、平均 162.0U/mL と低値であった。

D. 考察

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、生理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。本スコアリングシステムを検証し、臨床的に有用性の高いスコアリングシステムを構築するためには、研究対象者の臨床転帰に追跡が必要である。今後、2 次スクリーニング施設での外来受診を推奨し、血尿の再現性、蛋白尿陽性化率、腎生検による確定診断等、臨床的転帰を追跡していく。

E . 結論

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。我々が考案した IgA 腎症の診断スコアリングシステムを検証し、必要に応じて改訂していく必要がある。

F . 健康危険情報

特記事項なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

・ **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*. 2014 in press

・ 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 in press

・ 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

2 . 学会発表

・ **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. 13th 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. 13th 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. 13th

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

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業））
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 宮崎県

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

研究協力者

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 25 年度は、宮崎県のデータ 22,718 件を解析した。その結果、暫定的ではあるが、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

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、延岡市医師会病院の 4 施設）において、平成 24 年から 25 年の 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者で、受診時年齢が15～50歳、重篤な疾患や腎臓疾患を有しない者を調査対象とする。

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。協力いただいた4施設のうち3施設においては、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た。1施設においては、事前の周知のみで同意を取得した。調査全体のプロトコルの詳細については昨年度の報告書に記述されている。

割合推定に必要な収集情報は、健診受診（検尿）者数、尿潜血陽性者数、検体採取数、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。この4施設において生理中の女性の把握の方法は2通りであった。3施設（以下、ABC施設）ではデータ備考欄に記載され、1施設（D施設）では生理中の女性は検尿を行わないので、対象とされなかった。

本稿は報告書であるため全4施設の参加者を合算したものと、同意率が約7割以上であるABC施設の参加者を合算したものの両方を記載した。4施設の合算のためには、D施設に揃えるため、ABC施設について生理中の女性を含まない人数を推定し、用いた。

C. 研究結果

a. 実施状況

宮崎県内4施設における対象者数は22,718名であった。各施設の実施状況を表1にまとめた。検体採取の同意率が、D施設のみ非常に低かった。

表1 実施状況

施設名	対象健診者数	血尿数	検体数	検体数(生理)	判定数	判定数(生理)	同意率(%)
A	1328	188	167	15	20	4	88.8
B	2672	255	178	65	26	9	69.8
C	12600	983	770	66	74	6	78.3
D	6118	417	55	0	6	0	13.2
全体	22718	1843	1170	146	126	19	63.5
ABC合算	16600	1426	1115	146	120	19	78.2

b. 割合の推定表

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。括弧内に95%信頼区間を示す。4施設としては7.3%（95%CI；7.0%-7.6%）、ABC3施設としては7.6%（95%CI；7.2%-8.0%）と推定された。

表2 推定割合

施設名	血尿割合(%)	判定割合(%)	粗判定割合(%)
A	13.1	1.4	1.7
B	6.3	0.9	1.4
C	7.2	0.7	0.7
D	6.8	0.7	0.7
全体	7.3 (7.0-7.6)	0.8 (0.7-0.9)	-
ABC合算	7.6 (7.2-8.0)	0.8 (0.7-0.9)	0.9 (0.8-1.0)

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」）は4施設としては0.8%（95%CI；0.7%-0.9%）、3施設としても0.8%（95%CI；0.7%-0.9%）と推定された。

最後に、生理中の女性を含んだ判定割合を「粗判定割合」として示す。D施設については、生理中の女性は対象に含まれないため、前述の判定割合と同数となる。ABC3

3施設の参加者を合算した割合は、0.9% (95%CI; 0.8%-1.0%)であった。

D. 考察

検体採取の同意率は、A施設では非常に高く、BC施設でも7割、8割であり、解析に耐えうるものと考えられた。このABC施設では、尿潜血陽性者に再度研究説明を行っていた。一方、同意率の低かったD施設では説明は文書の送付のみとなっており、今回の調査から同意取得に関しては2度の説明が重要であることが示唆された。

対象健診者集団における尿潜血陽性者の割合は、同意率がおおよそ7割を超えていた3施設の結果から、7.6% (95%CI; 7.2%-8.0%)と推定された。それに関して、対象者に生理中の女性を含まないD施設のデータを用いると6.8% (95%CI; 6.2%-7.4%)と推定される。

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、生理中の女性や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暫定的ではあるが、3施設のデータから0.8% (95%CI; 0.7%-0.9%)と推定された。これは、4施設によるものと同じ結果であった。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、3施設のデータから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。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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; Aug 4 (in press)

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業））
分担研究報告書

「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」

研究分担者

松崎 慶一 京都大学 環境安全保健機構 健康科学センター

研究協力者

川村 孝 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、大部分に検尿が施行される。尿潜血陽性の頻度は約 3~5%で、年間 200 万人程度と予想される。続く 2 次検査で陽性を呈しても、その大部分が経過観察に留まるのが現状であるが、その中には 相当数の IgA 腎症患者が含まれると推測される。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に繋げることが、患者予後の改善のみならず末期腎不全患者の減少による医療費削減の観点からも有用であると考えられる。我々は、血尿陽性患者の血清から糖鎖異常 IgA および関連バイオマーカーから作成したスコアを用いた血尿の 2 次スクリーニングシステムを開発し有用性を検証している。本研究は本システムの汎用化・普及のため、新規施設における対象者数など基礎データを収集し血尿 2 次スクリーニングの施行可能性を検討した。

我々は新規の血尿 2 次スクリーニング施設の候補として京都大学健康科学センターを選定し調査を行った。京都大学健康科学センターは年間で学生(学部生、大学院生含む)約 20,000 人、職員約 7,000 人の健康診断を行っているが、人的リソースおよび設備は不足している部分があり、研究施行に際してはこれらの部分を補充する必要があると考えられた。血尿の有見者数は H23 年度：700 名、H24 年度：810 名であり、悉皆的なリクルートは困難であるがランダムサンプリングなどで代表性を担保した上でのリクルートは可能であると考えられた。対象集団の尿潜血陽性者割合は既報と大きな違いは無く、外的妥当性は担保されていると考えられた。

以上から、京都大学健康科学センターにおいては人的リソースなどの供給によって血尿 2 次スクリーニング調査の施行は十分可能と考えられた。次年度以降、健康科学センターとの調整・倫理委員会の承認などを行い、血尿 2 次スクリーニング調査の実現を目指していく。

A. 研究目的

本邦では年間 5000 万人以上が健診を受け、大部分に検尿が施行される。尿潜血陽性の頻度は約 3~5%で、年間 200 万人程度と予想される。続く 2 次検査で陽性を呈しても、その大部分が経過観察に留まるのが現状であるが、その中には 相当数の IgA 腎症患者が含まれると推測される。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に繋げることは、患者予後の改善のみならず末期腎不全患者の減少による医療費削減の観点からも有用であると考えられる。

我々は、血尿陽性患者の血清から糖鎖異常 IgA とその糖鎖異常部位を認識する自己抗体との免疫複合体および関連バイオマーカーを測定しスコアリングを行う事で、血尿陽性者から未診断の IgA 腎症を発見する血尿の 2 次スクリーニングシステムを開発し有用性を検証している。本研究は、本システムの更なる汎用化・普及のため、新規施設における対象者数など基礎データを収集し血尿 2 次スクリーニングの施行可能性について検討する事を目的とする。

B. 研究方法

本年度は、上記目的の達成のため下記の項目を行った。

1). 血尿 2 次スクリーニング体制構築の実現可能性評価

京都大学において学生・職員の健康診断を実施している京都大学健康科学センターの実態を調査し、京都大学における血尿 2 次スクリーニング体制構築の可能性を検討した。

2). 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年報を調査し、各年度における尿潜血陽性者の割合を算出した。

3). 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。

(倫理面への配慮)

1. 本研究はヒトを対象とする医学研究であるが、「疫学研究に関する倫理指針」で謂うところの「資料として既に連結不可能匿名化されている情報のみを用いる研究」のため、個別にインフォームドコンセントの取得などは行っていない。

C. 研究結果

京都大学健康科学センターは、年間で学生（学部生、大学院生含む）約 20,000 人、職員約 7,000 人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ていた。表に平成 23 年度、24 年度における健診対象者、検尿所見の数を示す。

表：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

D. 考察

1. 施設規模・対象者について

京都大学健康科学センターは、京都大学の学生・職員を対象に定期健康診断を行っており、年間で学生約 20,000 人、職員約 6000 人余の健康診断を単施設で行っていた。健康診断の対象者数に比してスタッフは充足しているとは言えず、健康診断における血尿に対して 2 次スクリーニング研究を行う場合、何らかの形で人的リソースを供給する必要があると考えられた。また、血尿 2 次スクリーニングに必要な機器の老朽化や消耗品の欠品がみられており、今後整備が必要であると考えられた。

対象者については、学生健康診断は主に学部生（18 歳～22 歳が中心）が対象となっており、IgA 腎症の好発年齢とされる年齢をターゲットにすることが可能であると考えられた。

2. リクルートについて

健康診断における結果は適切なタイミングで対象者にフィードバックが為されており、陽性者の一部については診療所に呼び出し、再検査を行っていた。血尿の有所見者数は H23 年度：700 名（学生 487 名・職員 213 名）、H24 年度：810 名（学生 564 名・職員 246 名）であり、全ての対象者について呼び出しをすることは診療所の規模・人的リソースの観点から困難であるが、ランダムサンプリングなどで代表性を担保しリクルートを行う環境構築は十分可能と考えられた。

3. 対象者の外的妥当性について

調査した年報における尿潜血陽性者（±以上）の割合は 2.4～3.9%であった。健康診断における血尿陽性者の割合は調査によって様々であることが知られているが、平成 21 年度に東京都予防医学協会が行った大学生の尿潜血陽性者の割合（3.73%）¹⁾とほぼ一致しており、本研究における対象患者の外的妥当性は担保されていると考えられた。

¹⁾東京都予防医学協会年報 2011 年度版 P18～25

E. 結論

京都大学健康科学センターは、人的リソースなど一部に不足はあるものの、対象者数および外的妥当性は担保されており、血尿 2 次スクリーニング調査の施行は十分可能と考えられた。次年度以降、健康科学センターとの調整・倫理委員会の承認などを行い、血尿 2 次スクリーニング調査の実現を目指していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) **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.]
- (2) 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]
- (3) 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, Epub ahead of print [Cited 30 Jun 2014]

2. 学会発表

- (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.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業））
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。

我々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 腎症スコアの返送を行った。2013 年 12 月末現在、東京都内の 5 健診および順天堂大学附属順天堂医院、東京慈恵会医科大学の計 7 施設において計 296 名（平成 25 年度：107 名）の検体を収集し、85.2%の登録者に対して結果を返送した。患者登録数は前年度から減少が見込まれるものの、高い割合で対象者への結果返送を為しえていることが判明した。

研究最終年度においては本年度までの結果を踏まえ、登録施設の絞り込み・同意率の向上などによって登録数増加に対する取り組みを行う予定である。

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。

B. 研究方法

1. 一次スクリーニング施設の選定

昨年度に引き続き、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）、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。

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

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。平成26年1月10日時点で271名に対して返送を行った。

7. 中間報告会の開催

平成25年7月4日に、第3回都内中間解析報告会議を行い、平成24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. フォロースタディ研究の開始

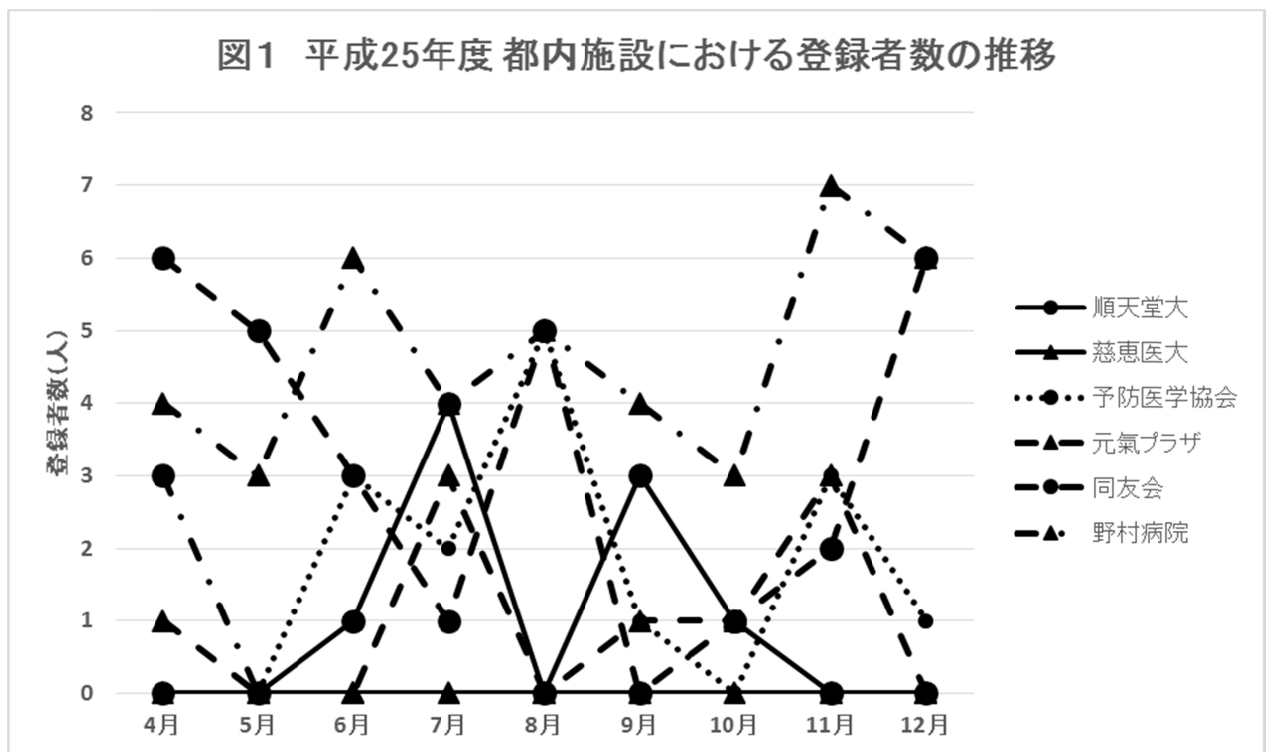
スコア返送者に対して、スコアの妥当性および転帰の確認を目的としたフォロースタディ研究を順天堂大学および慈恵医科大学で開始した。

(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。

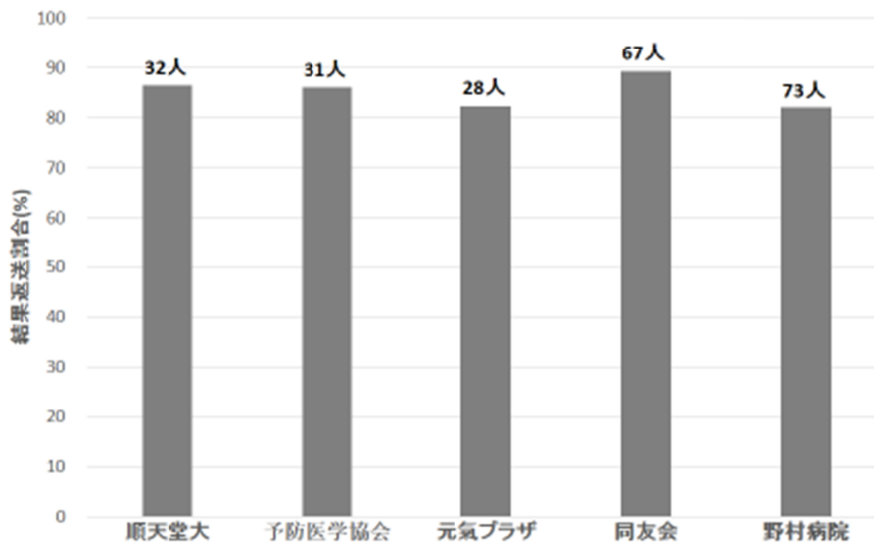
C. 研究結果

1. 図1に登録数の経時的变化を施設毎に示す。平成25年12月末日時点で、合計109検体の収集を終えている。



2. 図2に施設ごとのスコアリング済み登録者の割合（スコアリング済み者/登録者）を示す。全施設において結果返送割合は80%を越え、平均は85.2%であった。

図2 スコア結果返送割合



D. 考察

1. 患者登録数について

平成25年4月～12月の総登録者数は107名であり、年度末の予測値は143名となった。この値は平成24年度の189名と比較すると約24%の減少となっており、都内施設においてはやや登録者数がやや減少していた。登録者数の減少の原因として、リクルート対象者（平成24年度にリクルート対象とした集団を除外し、平成25年度に新規リクルートを行った人数）数の減少が遠因として考えられた。また、患者同意率は前年と同程度であり、昨年に引き続き他県施設と比べて低い値に留まった。これは、都市部における権利意識の高さなどにも起因していると考えられた。研究最終年度に向け、新規対象者の更なる拡大および同意取得率の上昇を働きかけていく予定である。

2. 患者登録数の経時的変化

毎月の患者登録数推移を図1に示す。施設ごとにパターンは異なるが、野村病院を除く施設月ごとの登録人数にばらつきが生じていた。これは、各施設において対象者が含まれる健診の時期が異なることに拠るものと考えられる。一方、野村病院は年間を通じてコンスタントな患者登録が行われていた。施設ごとに対象者が含まれる健診時期が異なることはやむを得ない面もあるが、年間を通じてコンスタントな登録者数を得るために、ノウハウの共有などを行う予定である。

3. スコア返送フローの確立

図2に平成26年1月10日現在の、スコア返送割合を示す。当事務局では、登録者の検体到着後の測定・スコアリング・結果返送を滞りなく進めるため、ローテーション制によ

る検体のハンドリング・測定 Microsoft Access のレポート機能を用いた結果作成を行っている。スコア結果の返送は平成 25 年 6 月より開始し、返送割合は全施設において 80%を越えている（平均 85.2%）。結果の迅速な返送は本研究にとって最も重要といえる事項であり、今後も本フローを用いた測定およびフローの改良に努めていく。

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・結果の返送を行った。患者登録数はやや伸び悩んだが、結果の返送割合は平均 85.2%と高い水準を達成しており、患者登録から結果返送までのフローは確立したと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Miyazaki Y, **Kawamura T**, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuti R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y. Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2013 (in press)
- (2) 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]
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) 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.

- (7) **Kawamura T**, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu 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.
- (8) 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.]
- (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, Epub ahead of print [Cited 30 Jun 2014]

2 . 学会発表

- (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 .

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

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）
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」
宮城県での活動・進捗状況

研究分担者

宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座 教授 藤元昭一

研究協力者

宮崎大学附属病院 血液浄化療法部 准教授 佐藤祐二

宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野 助教 菊池正雄

宮崎大学医学教育改革推進センター 准教授 小松弘幸

宮崎大学附属病院卒後臨床研修センター 助教 福田顕弘

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本研究を開始した。

本研究は2013年9月に終了し、宮城県4施設で計13127例より同意書を取得し、771例の血尿患者の検体を収集できた。

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、本研究の目的とした。

さらに、研究期間中の転帰を追跡し、診断一致率や活動性の変化も併せて観察する。

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。

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

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%)

今後は、データ解析と陽性者の臨床転帰を追跡する。

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。

健康危険情報

なし

研究発表

・論文発表

1. 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* 37(6):649-56, 2013.

・学会発表

1. 小松弘幸、岩切太幹志、戸井田達典、酒井理歌、菊池正雄、辰元真理子、福留理恵、福田顕弘、中川秀人、佐藤祐二、**藤元昭一**. IgA 腎症による維持透析患者の特徴. 第 58 回日本透析学会総会（福岡）
2. 小松弘幸、岩切太幹志、戸井田達典、酒井理歌、菊池正雄、北村和雄、福田顕弘、中川秀人、佐藤祐二、**藤元昭一**. 透析導入となった IgA 腎症患者の心血管イベント発生と生命予後の検討. 第 56 回日本腎臓学会総会（東京）
3. 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 回日本腎臓学会総会（東京）
4. 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 36 回 IgA 腎症研究会（東京）
5. Komatsu H, 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: A Multicenter study. *ASN Kidney Week, Atlanta, USA., Nov. 2013*

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業））
分担研究報告書

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

研究分担者

今田 恒夫 山形大学医学部・内科学第一（循環・呼吸・腎臓内科学）講座・准教授

研究要旨

潜在的 IgA 腎症のバイオマーカーとして、血中糖鎖異常 IgA が報告されている。本研究では、山形県内の健診施設を受診した尿潜血陽性者における血中糖鎖異常 IgA を測定し、背景の異なる他集団との比較を行うことで、本バイオマーカーの IgA 腎症の早期発見における有用性を検討することを目的とする。平成 25 年度は、山形県内の健診施設 5 施設から協力同意を得て、18～50 歳の尿潜血陽性者 56 例から血清検体と臨床情報を収集した。現在、情報のスコア化により各例の IgA 腎症の可能性を評価中である。本手法により、山形県の尿潜血陽性健診受診者の血液検体と臨床情報を収集することが可能であった。今後、さらに検体の収集と解析が進めば、潜在的 IgA 腎症を早期に診断するための本バイオマーカーの有用性が明らかになるとと思われる。

A. 研究目的

IgA 腎症は、本邦で最も頻度が高い慢性糸球体腎炎で、早期に発見し適切な治療がなされなければ末期腎不全に至る可能性が高い疾患である。その早期症状として健診での血尿が重要であるが、本疾患以外でも血尿が陽性になることもある。よって、より信頼性の高い判定法が求められており、近年、本疾患のバイオマーカーとして血中糖鎖異常 IgA が報告されている。

本研究では、山形県内の健診施設を受診した尿潜血陽性者において、血中糖鎖異常 IgA を測定し、背景の異なる他集団との比較を行うことで、本バイオマーカーの IgA 腎症の早期発見における有用性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

平成 25 年度は、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。

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。

同意が得られた尿潜血陽性者の血清を採取し（健診での残血清を利用）、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。

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。（倫理面への配慮）

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。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は保護されている。

C. 研究結果

平成 25 年度は、山形県内の健診施設 5 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、日本健康協会山形健康管理センター、高畠町役場げんき館、医療法人社団清永会矢吹病院）から協力同意を得た。

上記 5 施設での尿潜血が陽性となった健診受診者に本研究の説明を行い、平成 25 年 12 月末の時点で計 56 例（山形市医師会健診センター 5 例、やまがた健康推進機構山形検診センター 29 例、日本健康協会山形健康管理センター 8 例、医療法人社団清永会矢吹病院 14 例）から同意を得て、血中糖鎖異常 IgA 値を測定中である。

D. 考察

平成 25 年度は山形県の健診施設 5 施設の協力が得られ、特に大きな問題もなく、計 56 例の尿潜血陽性者の検体収集が可能であった。本方法により、今後も研究参加者を得ることは可能と思われる。

現在、検査指標のスコア化が進んでおり、その結果により、山形県の健診受診者の IgA 腎症の可能性が高い集団の頻度、背景因子が明らかになるとと思われる。

E. 結論

本研究により、山形県の尿潜血陽性健診受診者の血液検体と臨床情報を収集することが可能であった。今後、検体収集と解析が進めば、IgA 腎症の可能性評価における本バイオマーカーの有用性が明らかになるとと思われる。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せず、総括研究報告書にまとめて記入）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(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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業））
分担研究報告書

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

研究分担者

井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院・血液浄化療法部・部長

研究協力者

久田友一郎 仁愛会 浦添総合病院健診センター・センター長

金城 幸善 沖縄県総合保健協会・理事長

潮平 芳樹 友愛会 豊見城中央病院附属健康管理センター・院長

仲田 清剛 敬愛会 ちばなクリニック・院長

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

健診・人間ドック受診者を対象に、診断可能なスコアリングシステムを開発した方法を用いて 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ている。沖縄においては、昨年より 4 施設（仁愛会・浦添総合病院健診センター、沖縄県総合保健協会、友愛会・豊見城中央病院附属健康管理センター、敬愛会・ちばなクリニック）の協力を得て、健診受診者を対象としてデータ収集に努めている。血尿を伴う健診受診者における IgA 腎症の頻度は明らかにされるものと期待される。

A. 研究目的

健診での尿潜血陽性者中における診断
スコア法による IgA 腎症疑い患者の割合を
明らかにする。

歳)で2次検査を要する尿潜血陽性者を、開始から1年間に限定し登録した。同意書を取得できた対象者の検体および臨床情報を各施設で回収後、匿名符号化し順天堂大学に集約した。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い判定する。判定結果を受診者にフィードバックする。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。

B. 研究方法

沖縄県の4つの健診施設(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、沖縄県総合健康保険協会)の協力を得て、健診者(～50

発表誌名巻号・頁・発行年なども記入

(倫理面への配慮)

本研究において、ヘルシンキ宣言および「疫学研究に関する倫理指針（平成 20 年改正）」を遵守し、研究対象者の個人情報保護に努め、科学的かつ倫理的な研究を遂行する。

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等記入)

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

C. 研究結果

平成 25 年 4 月 24 日に琉球大学での承認後、沖縄県内 4 施設（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）での倫理委員会承認を得て、順次本研究を開始した。平成 26 年 1 月末現在で、豊見城中央病院 129 名・ちばなクリニック 41 名・浦添総合病院 233 名・沖縄県総合保険協会 90 名の登録が完了している。

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

また、1 月末までに、検体登録順に、浦添総合病院 82 名、豊見城中央病院 26 名への結果送付が完了した。今後は、登録を継続しつつ、データ解析を進めていく。

D. 考察

平成年度の検体開始は 7 月からであるため、検体も検査結果もまだ少ない。今後は、研究参加者の増加を期待しながら、検体の検査結果を待つ。

それにより、血尿に関する標準化が図られれば、沖縄県での IgA 腎症の早期発見につながるのではないかとと思われる。

E. 結論

なし

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せず、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年
鈴木 仁	「蛋白尿を抑える降圧薬」 「CHDFの適応」	富野康日己	CKDの診療連携 evidence&tips	中外医学社	東京	2013
木原 正夫	運動後に血尿がでる疾患には どのようなものがありますか？	富野康日己	CKDの診療連携 evidence&tips	中外医学社	東京	2013
木原 正夫	cDNAクローニング	富野康日己	分子腎臓学実験操作 法	中外医学社	東京	2013
鈴木 祐介	脂質異常症（高脂血症）が腎 臓病・血圧に悪い理由は何で すか？	富野康日己	腎臓病・高血圧と 薬剤 実践Q&A	中外医学社	東京	2013
鈴木 祐介	高尿酸血症は、どうして腎臓 に悪いのですか？腎臓が悪い から高尿酸血症になるのです か？	富野康日己	腎臓病・高血圧と 薬剤 実践Q&A	中外医学社	東京	2013
鈴木 祐介	低尿酸血症は、どうして腎臓 に悪いのですか？	富野康日己	腎臓病・高血圧と 薬剤 実践Q&A	中外医学社	東京	2013
鈴木 祐介、 増田 稔	有病者の栄養管理 慢性腎臓 病（CKD）ネフローゼ症候 群	富野康日己	スマート栄養管理 術100-栄養管 理が重要であるこ れだけの理由	医歯薬出版	東京	2013
鈴木 仁	siRNAとshRNA	富野康日己	分子腎臓学実験操 作法	中外医学社	東京	2013
鈴木 仁	「蛋白尿を抑える降圧薬」 「CHDFの適応」	富野康日己	CKDの診療連携 evidence&tips .	中外医学社	東京	2013

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
鈴木祐介、富野 康日己	IgA腎症における責任細胞の臓器選択 的移動	Annual Review2014 腎臓		60-66	2014
鈴木祐介、鈴木 仁、柳川宏之、 松崎慶一、牧田 侑子、高畑暁 子、富野康日己	IgA腎症の新しいバイオマーカー	腎と透析	76	31-35	2014
鈴木祐介、富野 康日己	特集 腎臓学この一年の進歩2013：腎 炎・ネフローゼ症候群	日本腎臓学会誌	56	14-21	2014
鈴木祐介、富野 康日己	IgA腎症とステロイド療法	臨床と研究	90 (7)		2013
鈴木祐介、富野 康日己	IgA腎症のステロイド療法のUp to date	カレントセラピー	31 (6)		2013
鈴木祐介	学会レポート 第58回日本透析医学 会学術集会・総会	腎・高血圧の最新治療			2013
鈴木祐介、富野 康日己	「IgA腎症の病態における扁桃B細胞の 役割」 「今明らかにされた扁桃と IgA腎症を結びつけるエビデンス：腎 臓内科学、病理学、耳鼻咽喉科学のア プローチから」	口腔・咽頭科			2013
鈴木仁、鈴木祐 介、富野康日己	IgA腎症患者扁桃とTLR	Annual Review2013 腎臓		47-56	2013

【論文】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	[in press]		2014
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.	[in press]		2014
Nakata J, Suzuki Y, Suzuki H, Sato D, Kano T, Kanoh 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.	[in press]		2014
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, Furusu 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 IgA nephropathy.	Nephrol Dial Transplant	[in press]		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 IgA1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy.	Clin Exp Nephrol.	[in press]		2014
Maiguma M, Suzuki Y, Suzuki H, Okazaki K, Aizawa M, Muto M, and Tomino Y.	Dietary zinc is a key environmental modifier in the progression of IgA nephropathy.	PLoS One.	[in press]		2014
Mugitani N, Shimizu Y, Satake K, Suzuki Y, Horikoshi S, Tomino Y.	Acceleration of crescent formation by L1 retrotransposon in mouse BSA-induced nephritis.	J Nephrol.	26	375-384.	2013
Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu 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 histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease.	J Nephrol.	26	350-357.	2013
Nakata J, Suzuki Y, Suzuki H, Sato D, Kano T, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y.	Experimental evidence of cell dissemination playing a role in pathogenesis of IgA nephropathy in multiple lymphoid organs.	Nephrol Dial Transplant.	28	320-326	2013
Suzuki H, Ohsawa I, Kodama F, Nakayama K, Ohtani A, Onda K, Nagamachi S, Kurusu A, Suzuki Y, Ohi H, Horikoshi S, Tomino Y.	Fluctuation of serum C3 levels reflects disease activity and metabolic background in patients with IgA nephropathy.	J Nephrol.	26	708-715	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Horikoshi S, Okuda M, Nishimura E, Ohsawa I, Suzuki Y, Shimizu Y, Hamada C, Tomino Y.	Usefulness of HPLC assay for early detection of microalbuminuria in chronic kidney disease.	J Clin Lab Anal.	27	333-338	2013
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.	[in press]		2013
Osaki K, Suzuki Y, Sugaya T, Tanifuji C, Nishiyama A, Horikoshi S, Tomino Y.	Amelioration of angiotensin II-induced salt-sensitive hypertension by liver-type fatty acid-binding protein in proximal tubules.	Hypertension.	62	712-718	2013
Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, Suzuki Y, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y et al.	Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy.	Clin Exp Nephrol.	[in press]		2013
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.	[in press]		2013
Suzuki H, Ohsawa I, Kodama F, Nakayama K, Ohtani A, Onda K, Nagamachi S, Kurusu A, Suzuki Y, Ohi H, Horikoshi S, Tomino Y.	Fluctuation of serum C3 levels reflects disease activity and metabolic background in patients with IgA nephropathy.	J Nephrol.	26	708-715	2013
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.	17	827-833	2013
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	615-627	2013
Osaki K, Suzuki Y, Sugaya T, Tanifuji C, Nishiyama A, Horikoshi S, Tomino Y.	Amelioration of Angiotensin II-Induced Salt-Sensitive Hypertension by Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein in Proximal Tubules.	Hypertension.	62	712-718	2013
松尾清一、川村哲也、鈴木祐介ら 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業	進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA腎症分科会: IgA腎症の寛解基準の 提唱	日本腎臓学会 誌	55	1249- 1254	2013

班 員 名 簿

区分	氏名	所属等	職名
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・高血圧内科	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（循環・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	助教
	毎熊 政行	順天堂大学大学院医学研究科・腎臓内科	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	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	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
	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
	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	琉球大学医学部付属病院 血液浄化療法部	第三内科研究補助員
研究協力施設	(東京都)		
	北川 照男	公益財団法人東京都予防医学協会	理事長
	三輪 祐一	公益財団法人東京都予防医学協会 健康支援センター総合健診部	部長
	阿部 勝己	公益財団法人東京都予防医学協会 健康教育事業本部学校保健部	部長
	小野 良樹	公益財団法人東京都予防医学協会 健康支援センター所	理事・所長
	及川 孝光	医療法人社団こころとからだの元氣プラザ	常務理事
	山縣 文夫	医療法人社団こころとからだの元氣プラザ リスク管理室	室長
	太田 千代治	医療法人社団こころとからだの元氣プラザ	常務理事
	細井 義男	医療法人社団こころとからだの元氣プラザ	理事
	高谷 典秀	医療法人社団同友会	理事長
	場集田 寿	医療法人社団同友会春日クリニック	副理事長・所長
	吉本 貴宣	医療法人社団同友会春日クリニック	理事 副所長
	難波 英史	医療法人社団同友会	専務理事
	末永 嘉宏	医療法人社団同友会	執行理事

区分	氏 名	所 属 等	職 名
	野村 幸史	医療法人財団慈生会野村病院	院長
	瀬谷 彰	医療法人財団慈生会野村病院 予防医学センター	所長
	三浦 靖彦	医療法人財団慈生会野村病院 診療部内科・総合診療部門長	副院長
	(宮崎県)		
	後田 義彦	延岡市医師会病院	代表者
	山田 和弘	社会保険宮崎江南病院 腎疾患透析科	主任部長
	長友 優尚	医療法人社団紘和会平和台病院	研究責任者
	油屋 順子	医療法人同心会古賀駅前クリニック 健診部	部長
	(山形県)		
	増田 吉造	一般財団法人日本健康管理協会山形健康管理センター	統括管理部長
	黒木 信	公益財団やまがた健康推進機構山形検診センター	事業調整課長
	北澤 利彦	一般社団法人山形市医師会山形市医師会健診センター	健診センター次長
	石川 庄一	山形県高畠町健康推進課	課長
	政金 生人	医療法人社団清永会矢吹病院	副院長
	(沖縄県)		
	潮平 芳樹	社会医療法人友愛会豊見城中央病院	院長
	高良 正樹	社会医療法人友愛会豊見城中央病院	医長
	仲田 清剛	社会医療法人敬愛会ちばなクリニック	院長
	奥平 貴代	社会医療法人敬愛会ちばなクリニック	看護師長兼CRC
	久田 友一郎	社会医療法人仁愛会浦添総合病院健診センター	センター長
	神田 清秀	社会医療法人仁愛会浦添総合病院	臨床検査部 主任
	石川 実	社会医療法人仁愛会浦添総合病院	臨床検査部
	金城 幸善	財団法人沖縄県総合保健協会	理事長
	照屋 八生美	財団法人沖縄県総合保健協会	検査課
		(敬称略)	