

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業)))

IgA 腎症新規バイオマーカーを用いた 血尿の2次スクリーニングの試み

(H24 難治等(腎) 一般 002)

平成24年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者 鈴木 祐 介

平成27(2015)年 4月

目 次

．総合研究報告

「IgA腎症新規バイオマーカーを用いた血尿の2次スクリーニングの試み」

鈴木 祐介

．分担総合研究報告

1. 「IgA腎症新規バイオマーカーの測定および血尿の2次スクリーニング」に
おけるスコアリングシステムの開発にむけた研究 鈴木 仁
2. 健診尿潜血陽性者中の診断スコア法によるIgA腎症の割合推定に関する調査
坂本 なほ子
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 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 - 特定健康診査による個人リスク評価に基づく、保健指導と連結
した効果的な慢性腎臓病（CKD）地域医療連携システムの制度設計 井関 邦敏

．研究成果の刊行に関する一覧表

．研究成果の刊行物・別刷

．資料

1. 平成 24 年度～26 度における最終解析報告（都内・宮崎・山形・沖縄）
2. 平成 26 年度厚生労働科学特別研究事業 進捗管理班
（難治性疾患実用化研究・腎疾患実用化研究・慢性の痛み解明研究）成果報告会
（2015 年 3 月 13 日）

3. 2年目検証研究
 - a. 検証研究実施計画書
 - b. 検証研究 説明文・同意書・同意撤回書
 4. 2年目以降フォローアップ研究登録状況
 5. IgA腎症バイオマーカー研究取込システム
 - a 取り込みシステムマニュアル
 - b システム改修・機能追加
 6. 巻末：別表及び別図（表1・表2・図1）
 7. 健診受診者用 IgA腎症ポスター
 8. 協力施設写真
 - a. 東京都
 - b. 宮崎県
 - c. 山形県
 - d. 沖縄県
- . 班員名簿
- . 謝辞

IgA 腎症新規バイオマーカーを用いた 血尿の2次スクリーニングの試み

平成24年度～26年度 総合研究報告書

鈴木 祐 介

順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学・准教授

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業)))

平成 24-26 年度 総括 最終研究報告書

「IgA腎症新規バイオマーカーを用いた血尿の2次スクリーニングの試み」

研究代表者

鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授

研究分担者

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

研究協力者

松岡 淨 順天堂大学臨床研究センター 准教授
柳川 宏之 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 助教
毎熊 政行 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 助教
牧田 侑子 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 大学院生
高畑 暁子 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 大学院生
武藤 正浩 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 大学院生
高橋 敬子 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 大学院生
川村 孝 京都大学環境安全保健機構健康科学センター 教授
佐藤 祐二 宮崎大学附属病院血液浄化療法部 准教授
菊池 正雄 宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野 助教
小松 弘幸 宮崎大学医学教育改革推進センター 准教授
福田 顕弘 宮崎大学附属病院卒後臨床研修センター 助教
古波蔵健太郎 琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学講座 講師
井関 千穂 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部 第三内科研究補助員

研究要旨

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

では、1年以上を経ても個人のスコア値は変動が少ないことなども確認された。現段階では、スコアを満たすことがイコール IgA 腎症とは言えないが、要経過観察群であることは間違いない。今回の研究で、膨大な血尿陽性者の中から要観察群を絞り込むのに本アプローチが有用であることが実証され、さらにその対象者の規模を把握出来たことの臨床疫学的インパクトは大きい。今後実用化に向けて、臨床転帰をより詳細に追跡し、精度の高いスクリーニングスコア法を確立し、2～3次スクリーニングにおける具体的な介入基準を設定していく必要がある。

A. 研究目的

1. 研究の背景と目的

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

IgA 腎症は、世界で最も頻度の高い糸球体腎炎であり、本邦に極めて多い腎疾患である。初発症状は血尿が主体で、本邦における発見機転は健診時の血尿が約 70%と大半を占める。その 300 万人以上の血尿陽性者の中には、相当数の IgA 腎症患者が含まれていると考えられるが、実際には尿所見異常（血尿）は指摘されても効果的精査は行われずに経過観察となり、腎症が進行した時点で初めて専門医に紹介されるケースが多い。我が国の IgA 腎症の発症ピークは 15～20 歳と 40～45 歳で、発症初期の段階で精査の機会を逸し易い年齢であることも、この状況を助長している。IgA 腎症は、約 4 割が末期腎不全に至る予後不良の疾患で、2014 年に指定難病の一つに選定された。糖尿病とは異なり透析導入後の生命予後が良いことから、年間 3000 億円以上の医療費が IgA 腎症を原疾患とした透析患者に使用されている点は、極めて深刻な問題である。一方で、近年扁桃摘出 + ステロイドパルス併用療法により良好な成績が得られ、早期診断・治療介入できれば高率に寛解誘導が可能になっている。しかし、未だ年間 3 万 7 千人の新規透析導入患者のうち IgA 腎症を原因とする患者が 3000 人以上存在しており、検尿システムが発達している本邦でもいかに診断・治療時期を逸した IgA 腎症患者が多いのかが窺われる。したがって、膨大な尿潜血陽性者の中から、IgA 腎症の可能性のある要観察・要介入の対象者を効率よく絞り込み、早期診断・介入につなげるアプローチは、IgA 腎症患者の透析移行を抑制し医療費を削減できる点で重要である。

我々は、糖鎖異常 IgA、特にヒンジ部のガラクトースが欠損した IgA1(GdIgA1) およびその糖鎖異常部位を認識する自己抗体とその免疫複合体 (GdIgA-IC) が IgA 腎症の病因と深く関わり、疾患活動性ともよく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%）を有する診断スコア法を創出した（特許取得）。これは、わずかな血清と臨床情報のみで侵襲なく IgA 腎症の診断を可能とする。本研究は IgA 腎症の早期診断・介入に向けて、健診・人間ドックなどの 1 次健診受診者を対象に、上記バイオマーカーを用いた診断スコア法を改良したスクリーニングスコア法（特許申請中）を適応し、1 次健診母集団ならびに尿潜血陽性者における潜在的 IgA 腎症患者の規模とその臨床的特徴を把握することを目的とした。さらに、研究期間中臨床的転帰も追跡し、診断一致率や活動性の変化も併せて観察し、より精度の高いスコア法の確立と、2 次スクリーニングにおける要観察・要介入の基準作成にむけた基礎データの構築も行う。

B. 研究方法

1. 研究全体

研究対象者・実施施設

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

1次スクリーニング施設：

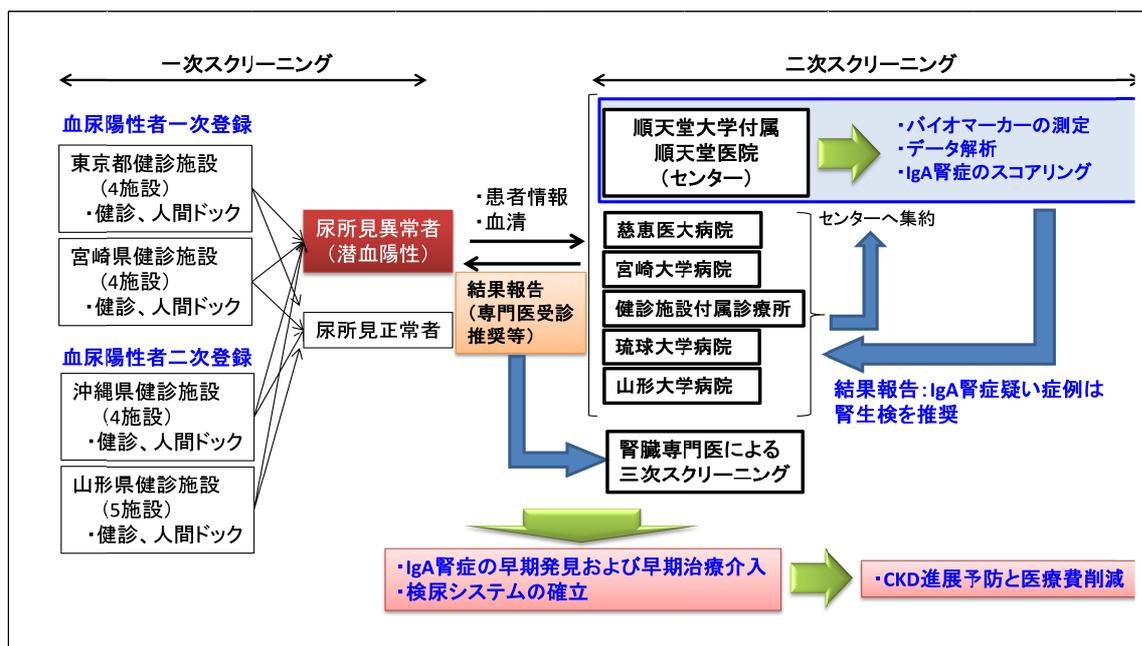
元氣プラザ、同友会、東京都予防医学協会、野村病院（以上東京都）、社会保険宮崎江南病、同心会古賀健診センター、平和台病院、延岡医師会病院（以上宮崎県）

平成25年度より下記施設を追加している。

浦添総合病院健診センター、ちばなクリニック、豊見城中央病院附属健康管理センター、沖縄県総合保健協会（以上沖縄県）、山形医師会健診センター、やまがた健康推進機構山形検診センター、山形健康管理センター、高畠町役場げんき館、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ている。



(図 1)

2次健診施設において図2に示すような研究分担体制により研究を遂行していく。

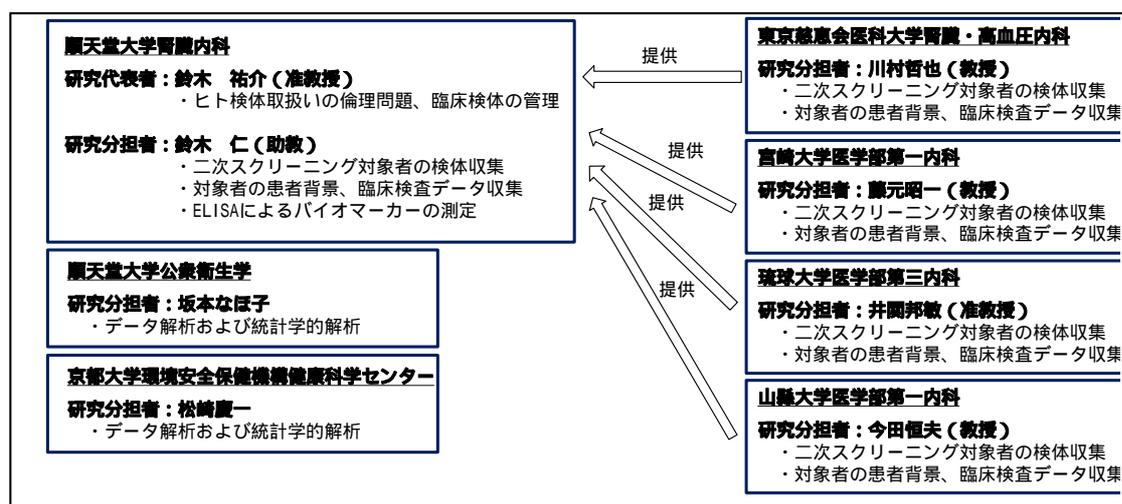
特に、分担研究者は

- (1) 「IgA 腎症新規バイオマーカーの測定および血尿の2次スクリーニングにおけるスコアリングシステムの開発に向けた研究」
- (2) 「健診尿潜血陽性者中の診断スコア法による IgA 腎症の割合推定に関する調査」
- (3) 「血尿2次スクリーニング体制の汎用化および普及にむけた研究」
- (4) 「都内健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と検体管理体制の確立にむけた研究」
- (5) 「IgA 腎症新規バイオマーカーを用いた血尿の2次スクリーニングの試みー宮崎県での活動・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 特定健康診査による個人リスク評価に基づく、保健指導と連結した効果的な慢性腎臓病（CKD）地域医療連携システムの制度設計 」

をそれぞれ分担して行う。



(図2)

観察項目

- A. 患者背景患者ID、年齢、性別、既往歴、家族歴
- B. 臨床症状：身長、体重、BMI、血圧
- C. 検査・評価項目

保険適応内検査：

一般血液・生化学検査、血清免疫学的検査（免疫グロブリン、補体、血清クレアチニンなど）尿検査（尿沈渣、尿中赤血球、尿中白血球数）、尿蛋白定量、尿中クレアチニン濃度、1日尿蛋白量など

バイオマーカーの測定：

我々の研究室ですでに確立したELISA系を用いて下記のバイオマーカーを測定する。H24年度より、2次スクリーニング施設を受診された対象者から得られた血清を用いて、センター病院および協和メデックスの「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・表1）。測定されたバイオマーカー、各施設からの臨床情報、スコアリングシステムによる結果判定をMicrosoft Accessを用いたデータベースに入力し、研究協力施設に結果を送付した。

< 結果報告書文面一覧 >

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

(表1)

倫理面への配慮

分担研究を含め全ての本研究への参加は自由意志に基づいており、いつでも同意撤回ができるように配慮している。血中糖鎖異常 IgA 測定や IgA 腎症の可能性の判定は、連結可能匿名化を行っており、受診者の個人情報保護されている。

2. 分担研究

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

a. 研究実施施設および対象

一次登録コホートである東京都の4健診施設および、宮崎県内の4健診施設に加えて、沖縄県の4健診施設、山形県の5健診施設に参加いただき、尿潜血陽性者の二次登録を開始した。尿潜血陽性対象者に対し、順天堂大学附属順天堂医院(センター病院とする)、東京慈恵会医科大学附属病院、宮崎大学医学部附属病院、琉球大学附属病院、山形大学附属病院、また各健診施設の附属診療所にて、血尿の2次スクリーニングを行った。また、

一次登録コホートでの尿潜血陽性の母集団比率解析をもとに、二次登録コホートにおいて、母集団比率の再検証を行う。次に、2次スクリーニング対象者の追跡研究として、腎生検結果を含めた臨床経過・転帰のデータ収集を行い、データベースを構築する。インフォームドコンセントを得た上で、対象者の検体は、各病院・診療所で回収されたのち、匿名符号化したうえで、順天堂大学医学部腎臓内科に送付される。臨床データの管理、バイオマーカーの測定、データ解析はすべて順天堂大学医学部腎臓内科で行われる。

b. 観察項目

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

c. バイオマーカーのスコア化

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

d. 結果報告と臨床転帰の追跡

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

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

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

a. 対象

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

b. 方法

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

割合推定に必要な収集情報は、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。本報告書は、統括報告書であるため、リクルート率等にかかわらず全 13 施設の結果を記載する。

(3) 「血尿 2 次スクリーニング体制の汎用化および普及にむけた研究」

本研究は、上記目的の達成のため下記の項目を行った。

a. 健康診断における尿検査の標準化

測定条件による検尿検査の偽陽性を極力減らすことを念頭におき、健診における尿検査のガイドラインを作成し標準化を行った。

b . 過去における尿潜血陽性者の割合の調査

研究分担者・協力者が所属し実務を担当する京都大学健康科学センターの健康診断結果を調査し、平成 23 年度～26 年度(平成 26 年度は 11 月末日まで)における尿潜血陽性者の割合を算出した。

c . 検尿異常者のフォローアップ体制の評価

京都大学健康科学センターにおける検尿異常者のフォローアップ体制について受診勧奨者数・受検者数などの調査を行い、2 次スクリーニングの体制について評価した。

(4) 「都内健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と検体管理体制の確立にむけた研究」

a . 一次スクリーニング施設の選定

東京都内における健診施設のうち、規模・位置関係を考慮し、公益財団法人東京都予防医学協会(以下予防医学協会)、医療法人社団ところとからだの元氣プラザ(以下元氣プラザ)、医療法人社団同友会(以下同友会)、医療法人財団慈生会野村病院(以下野村病院)の 4 施設を選定した。各施設において個別および合同の説明会を行い、各施設内の運営体制の整備および契約健保組合や学校法人に対する研究参加同意を成立させた。

b . 患者リクルート、登録

昨年度に引き続き、当該施設の健康診断・人間ドックにおける血尿陽性者を対象とし、患者リクルート・登録を行った。一部の施設においては効率的なリクルート・登録を行うために専門外来を設置し、当研究班より人員の派遣を行った。同様に順天堂大学附属順天堂医院、東京慈恵会医科大学附属病院においても専門外来(血尿外来)を設置し、患者登録を行えるように整備した。

c . 検体回収

同意が得られた患者について血清の一部を各施設で保存し、適宜回収を行った。回収方法は直接訪問(予防医学協会・元氣プラザ)、集配システムを利用した回収(同友会)、郵送による送付(野村病院)と、各施設の実情に合わせた方法を選択した。

d . 検体管理について

送付された検体は順天堂大学腎臓内科の - 80 フリーザーに収納した。個人情報に配慮し、別表の通りの識別 ID (アルファベット 3 文字 + 検体番号) を用いた。

e . 患者データベースへのデータ蓄積・スコアリング

昨年度作成した患者データベースに対して、順次検体登録施設や日時などの基本データ・バイオマーカーなどの測定データ・臨床所見などの入力を行った。また、データより IgA 腎症スコアを算出するスコアリングシステムを実装し、登録患者に対してスコアの算出を行った。

f . 結果の返送

平成 25 年 6 月より、算出したスコアに基づいた結果を各施設に返送した。

g . 中間報告会の開催

研究期間中に、計 4 回の中間解析報告会議を行い、登録状況の広報や各年度の総括・登録状況、スコアリングの現状、リクルート率の確認、今後の研究計画などを報告した。また、各施設の運営上の問題点を共有し、改善策について検討を行った。

h . フォローアップ研究の開始

平成 25 年度より、スコア返送者に対してスコアの妥当性および転帰の確認を目的としたフォローアップ研究を順天堂大学および慈恵医科大学で開始した。

(5) 「 IgA 腎症新規バイオマーカーを用いた血尿の 2 次スクリーニングの試み
宮崎県での活動 」

宮崎県の 4 つの健診施設 (社会保険宮崎江南病、古賀健診センター、平和台病院、延岡医師会病院) の協力を得て、20 ~ 50 歳の健診者で 2 次検査を要する尿潜血陽性者を、1 年間に限定しエントリーする。宮崎大学を主要窓口とし、同意書を取得できた対象者の血液検体および臨床情報を各病院・診療所で回収されたのち、匿名符号化したうえで、順天堂大学に集約する。臨床データの管理、バイオマーカーの測定、データ解析はすべて順天堂大

学医学部腎臓内科で行われる。開始1年半で全検体の測定を終了し、その後はデータ解析と陽性者の臨床転帰を追跡する

陽性者の追跡に関しては、上記4施設のうち同意を得た2施設（古賀健診センター、平和台病院）の協力を得て1年間フォローアップを行う。具体的には、「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者中の診断スコア法によるIgA腎症患者の割合に関する調査」フィードバック時に、本研究の案内及び診断スコア法の結果を同封する。同結果には、「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者中の診断スコア法によるIgA腎症患者の割合に関する調査」でのスコア診断法の程度により、専門外来受診または健診施設受診の継続を薦める内容を記載している。本研究への参加を同意する者は署名した同意書を持参し、各腎臓内科専門外来、もしくは健診施設を受診していただき、研究を進める。

センター病院および、各基幹病院や健診施設での倫理委員会はすでに承認済みである。

(6)「山形県健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と検体管理体制の確立にむけた研究」

- a. 平成25～26年度に、山形県内の健診施設に本研究について説明し、協力同意を得る。
- b. 協力同意が得られた施設で健診を受けたものの中で18～50歳の尿潜血陽性者に対して、本研究の説明を行い、文書にて研究参加の同意を得る。
- c. 同意が得られた尿潜血陽性者の血清を採取し、血中糖鎖異常IgA等を測定する。血中糖鎖異常IgA値と他の臨床情報をスコア化し総合的にIgA腎症の可能性を判定する。
- d. 判定結果を受診者にフィードバックし、IgA腎症の可能性が高い例では、腎専門医を受診することを勧め、早期診断につなげる。

(7)「沖縄県健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と検体管理体制の確立にむけた研究」

沖縄県内の4つの住民健診施設を受診し試験紙法による検尿において血尿陽性であった受診者を対象とする。研究の目的を説明し、同意を得たうえで検体の一部を順天堂大学へ送付し測定・解析する。検査結果については

後日、本人へ通知する。検査結果を持参して各医療機関の受診者について情報収集体制を整えた。

C. 研究結果

1. 研究全体

研究体制と登録状況

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

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

平成 24~25 年度の段階で、同意取得率 70%以上の 3 施設から得られた結果を基にした中間解析では、血尿陽性者の割合は 7.5%（95%CI; 7.1-8.0）、スコア法による IgA 腎症陽性者の割合は 0.9%（95%CI; 0.7-1.0）と推定された。潜在的 IgA 腎症患者の規模が予想よりはるかに大きいことや、地域特異性などを除外するために、平成 25~26 年度はこの解析結果を異なる地域のコホートにて再検証することとした。誤差を 0.15%と設定した場合に、母集団として健診・人間ドック受診

者 1.5~2 万人が必要と判断されたので、沖縄県（豊見城中央病院・ちばなクリニック・浦添総合病院・沖縄県総合保険協会）と山形県（山形市医師会健診センター、やまがた健康推進機構山形検診センター、日本健康協会山形健康管理センター、高畠町役場げんき館、医療法人社団清永会矢吹病院）の新規 9 健診施設（第 2 コホート）において研究を開始した。第 1 コホート同様に順天堂大学で承認を受けた研究計画書ならびに患者説明書・同意書を送り、各施設での倫理申請にむけた準備をした。平成 25 年度沖縄県（7 月）、山形県（9 月）の両県の協力健診施設を訪問し、キックオフミーティングも開催し、研究背景の説明や運営方法の確認などを行った。このように沖縄、山形両県でも研究体制整備を進め、平成 26 年度 12 月末までに全ての登録が完了し、第 2 コホートにより 1316 名の血尿陽性者の解析が行われた。

データ管理体制の整備・構築

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

バイオマーカー測定系の整備

平成 26 年 11 月末までに、東京都コホート 289 例、宮崎県コホート 1142 例、沖縄県コホート 1131 例、山形県コホート 185 例、合計 2747 検体について、同意取得後、匿名符号化し順次センター病院である順天堂大学に送付いただいた。各バイオマーカーの測定に際して、検体の頻回な凍結融解はデータに悪影響が出るため、当院での ELISA 用、「KM アッセイセンター」用、SRL 外部委託用（sCr などの生化学検査）サンプル分注は 1 回の操作で行い、迅速な測定を行った。当初 ELISA 測定は手作業で行っていたが、処理能力が間に合わず、参加者と協力施設へのフィードバックが遅れ研究計画の遂行に支障がでたため、作業効率の向上と測定系の正確性を維持するために、多数の ELISA プレートと同時に洗浄できる ELISA 用全自動タイプの洗浄装置（オートセラウオッシャー AMW-96SX）を導入し、作業効率の改善を得ることができた。

スコアリングと結果判定

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

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

診断スコアの再現性

診断スコアの妥当性および転帰の確認を目的としたフォローアップ研究について、まず、宮崎県の 148 登録症例について、1 年目および 2 年目の健診結果および、スコアについて解析した。尿潜血については、2 年目の再現性は 56%と低く、蛋白尿については、陽転化したケース、陰転化したケースともに 4 例ずつみられた。しかしながら、診断スコアについては 1 年目と 2 年目の結果間では、 $R^2=0.807$ と強い相関が認められた（巻末：別図 1）。

2. 分担研究

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

a. 研究体制と登録状況

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

も開始した。平成 25 年には、尿潜血陽性者の外来窓口として順天堂大学病院内に「血尿外来」を立ち上げ、順調に維持・稼働させることができた。研究登録期間内に上記 17 施設を受診した健診者総数は 17 万人以上であり、そのうち血尿陽性者は 5.3%であった。一次コホート 1431 名、二次コホートからも 1316 名の尿潜血陽性者を登録することができた。血尿陽性者のリクルート率は、施設間の差が比較的大きいものの、同意率に関しては、いずれの施設でも高率であり、平均 93.5%であった。また、平成 25 年度からスコアの妥当性および転帰の確認を目的としたフォローアップ研究も開始し、現在までに東京都 27 例、宮崎県 562 例の登録が進んだ。

b. バイオマーカー測定系

平成 26 年 12 月末までに、東京都コホート 289 例、宮崎県コホート 1142 例、沖縄県コホート 1131 例、山形県コホート 185 例、合計 2747 検体について、同意取得後、匿名符号化し順次センター病院である順天堂大学に送付いただいた。各バイオマーカーの測定に際して、検体の頻回な凍結融解はデータに悪影響が出るため、当院での ELISA 用、「KM アッセイセンター」用、SRL 外部委託用（sCr などの生化学検査）サンプル分注は 1 回の操作で行い、迅速な測定を行った。

c. スコアリングと結果判定

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

d. 診断スコアの再現性

診断スコアの妥当性および転帰の確認を目的としたフォローアップ研究について、まず、宮崎県の 148 登録症例について、1 年目および 2 年目の健診結果および、スコアについて解析した。尿潜血については、2 年目の再現性は 56%と低く、蛋白尿については、陽転化したケース、陰転化したケースともに 4 例ずつみられた。しかしながら、診断スコアについては 1 年

目と2年目の結果間では、 $R^2=0.807$ と強い相関が認められた(巻末:別図1)。1年目スコアと2年目スコアが著しく異なるケースが散見されたが、各バイオマーカー値の変動がみられ、上気道炎や扁桃炎などの感染に伴い、一時的にバイオマーカー値が増加したものと考えられた(Suzuki H, et al. J Biol Chem 2014)。

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

a. 実施状況

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

b. 割合の推定

表1から対象健診者集団における尿潜血陽性の割合と潜在的なIgA腎症と判定される割合および95%信頼区間を求めた(表2)。ただし、生理中の女性は全員が尿潜血陽性者となること、また、参加者中の生理中女性の割合は尿潜血陽性者中の生理中女性の割合と等しいと仮定している。対象健診者集団における尿潜血陽性者の割合(表中は「血尿陽性」)は、生理中の女性を除いた上での割合を推定している。最低値は施設Fの1.3%、最高値は施設Mの健康診断で30.8%であった。

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

表1 実施状況

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

表2 推定割合

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

(3) 「血尿2次スクリーニング体制の汎用化および普及にむけた研究」

a. 健診対象者数および尿潜血陽性者数

京都大学健康科学センターは、年間で学生約20,000人、職員約6,000人余の健康診断を行っていた。検尿所見の異常者に対して、通常の啓発活動(ポスターなど)に加え、一部の異常者は診療所に呼び出し、2次スクリーニング検査が行われた。表1に平成23~26年度における健診対象者検尿所見の数を示す。

表1：各年度における尿潜血陽性者数 (%)

	±	1+	2+	3+以上	有所見者合計	受診者合計
H23 学生	163 (0.8)	123 (0.6)	78 (0.4)	123 (0.6)	487 (2.4)	20010
H23 職員	82 (1.3)	59 (0.9)	24 (0.4)	48 (0.8)	213 (3.4)	6283
H24 学生	209 (1.1)	120 (0.6)	66 (0.3)	169 (0.9)	564 (2.8)	19882
H24 職員	94 (1.5)	59 (0.9)	35 (0.5)	58 (0.9)	246 (3.9)	6384
H25 学生	279 (1.4)	141 (0.7)	83 (0.4)	145 (0.7)	648 (3.3)	19637
H25 職員	118 (2.0)	41 (0.7)	34 (0.6)	55 (0.9)	248 (4.1)	6034
H26 学生	219 (1.1)	118(0.6)	51 (0.3)	132 (0.7)	520 (2.7)	19882
H26 職員	135 (2.2)	56 (0.9)	9 (0.1)	49 (0.8)	246 (4.0)	6226

b. 検尿異常者におけるフォローアップ者数の調査

京都大学健康科学センターでは学生定期健康診断における検尿異常者に対し診療所での2次スクリーニング検査が行われ、平成26年度は尿蛋白陽性者(2+以上)、尿糖陽性者(1+以上)に対して受診勧奨を行った。表2に平成26年度の受診勧奨者数および呼び出し者数および受検者数、結果通知者数を示す。

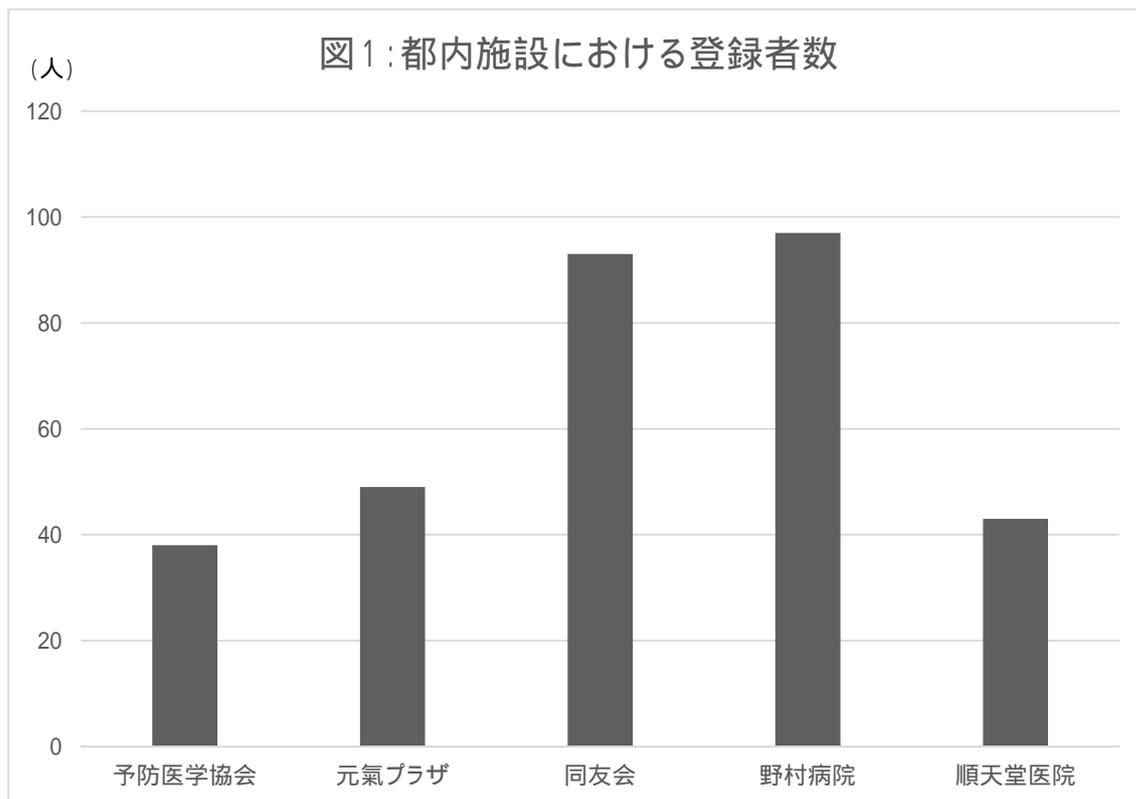
表2：平成26年度学生定期健康診断における尿蛋白・尿糖2次スクリーニング受検者数(%)

	受診勧奨者数	受診者数	結果通知者数
尿蛋白(2+以上)	62	53 (85.5)	45 (72.5)
尿糖(1+以上)	77	64 (83.1)	62 (80.5)

(4)「都内健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と
検体管理体制の確立にむけた研究」

a. 各施設における登録者数について

各施設における登録者数（図1）同意率（表）を示す。



表：各健診施設における同意率

施設名	同意率(登録者数/リクルート者数)
予防医学協会	22.4 %
元氣プラザ	6.7 %
同友会	20.4 %
野村病院	58.4 %

b . 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 日時点で全ての対象者（289 名）に対して結果が返送された。

c . フォロー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アップ研究において 29 名を登録し、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の通りであった。

図2:登録者の年齢分布

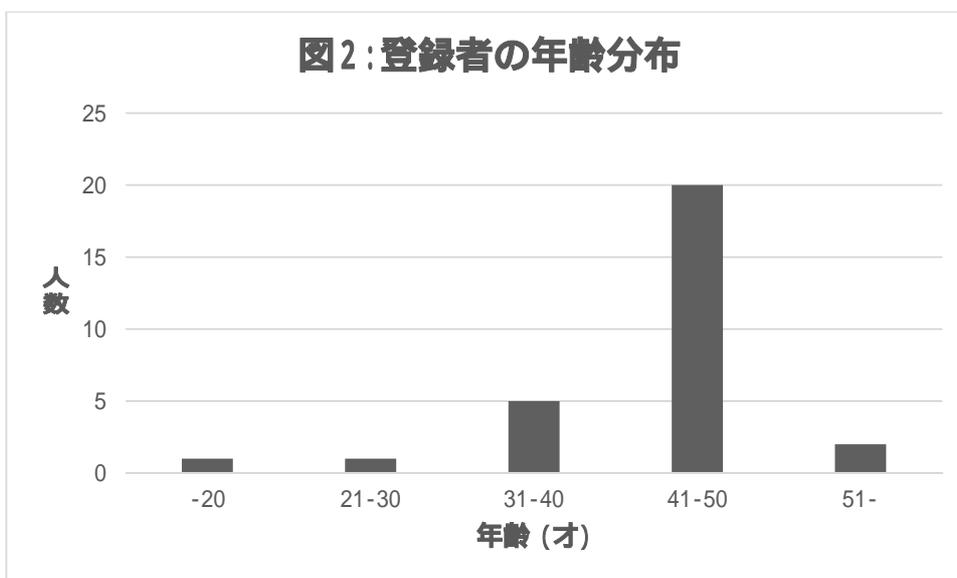
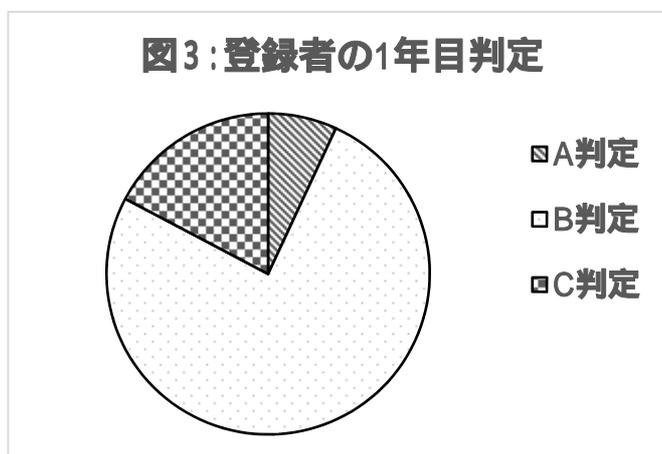


図3:登録者の1年目判定



(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 -」

a.「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者中の診断スコア法による IgA 腎症患者の割合に関する調査」

2012年3月27日に宮崎大学での倫理委員会の承認が得られ、その後、各健診施設での承認も得られたため、同研究を順次開始した。2013年9月末で本研究は終了し、結果は下記表の通りであった。

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%)

b. 「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者の診断スコア法フォローアップ研究」

2013年5月27日に宮崎大学での倫理委員会の承認が得られ、その後、各健診施設での承認も得られたため、同研究を順次開始した。2014年9月末で本研究は終了し、対象938例中514名のフォローアップができた。

(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25～26年度に、山形県内の健診施設5施設から協力同意を得た。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1月～平成26年12月末までで計185例から同意を得て、血中糖鎖異常IgA値を測定・解析し、結果をフィードバックした。

(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」

下記に示す結果を得た。

研究対象者数

施設名	受診種別	健診受診者 総数
浦添総合病院健診センター	健康診断	10751
	人間ドック	9690
敬愛会ちばなクリニック	健康診断	445
	人間ドック	8596
豊見城中央病院附属健康管理センター	健康診断	19162
沖縄県健康づくり財団(名称変更)	人間ドック	14735
沖縄県施設総計		63379

施設名	受診種別	血尿 総数	リウ ルート 数	検体数 (参加同 意者)
浦添総合病院健診センター	健康診断	262	262	196
	人間ドック	186	186	157
敬愛会ちばなクリニック	健康診断	55	55	25
	人間ドック	575	575	199
豊見城中央病院附属健康管理センター	健康診断	723	469	316
沖縄県健康づくり財団(名称変更)	人間ドック	826	252	247
沖縄県施設総計		2627	1799	1140

施設名	受診種別	測定数	解析結 果返信 数
浦添総合病院健診センター	健康診断	196	353
	人間ドック	157	
敬愛会ちばなクリニック	健康診断	25	224
	人間ドック	199	
豊見城中央病院附属健康管理センター	健康診断	315	315
沖縄県健康づくり財団(名称変更)	人間ドック	247	247
沖縄県施設総計		1139	1139

施設名	受診種別	測定数	対象外 合計	研究対 象者数
浦添総合病院健診センター	健康診断	196	0	196
	人間ドック	157	0	157
敬愛会ちばなクリニック	健康診断	25	0	25
	人間ドック	199	0	199
豊見城中央病院附属健康管理センター	健康診断	315	8	307
沖縄県健康づくり財団(名称変更)	人間ドック	247	0	247
沖縄県施設総計		1139	8	1131

母集団人数把握

施設名	受診種別	検体数(参 加同意者)	対象外 合計	研究対 象者数
浦添総合病院健診センター	健康診断	196	0	196
	人間ドック	157	0	157
敬愛会ちばなクリニック	健康診断	25	0	25
	人間ドック	199	0	199
豊見城中央病院附属健康管理センター	健康診断	316	9	307
沖縄県健康づくり財団(名称変更)	人間ドック	247	0	247
沖縄県施設総計		1140	9	1131

施設名	受診種別	研究対象者数	生理数		非生理		B判定数	
			全検	血尿/全	全検体中	生理中		
浦添総合病院健診センター	健康診断	196	14	182	26	2		
	人間ドック	157	7	150	27	1		
敬愛会ちばなクリニック	健康診断	25	0	25	2	0		
	人間ドック	199	17	182	28	2		
豊見城中央病院附属健康管理センター	健康診断	307	0	307	42	0		
沖縄県健康づくり財団(名称変更)	人間ドック	247	36	211	22	0		
沖縄県総数集計		1131	74	1057	147	5		

研究対象者の結果報告判定内容

判定内容	各施設名			
	浦添総合	ちばな	豊見城	健康づくり
A1	154	125	170	151
A2	7	5	1	2
A3	14	5	6	5
A判定	175	135	177	158
B	53	30	42	22
B判定	53	30	42	22
C1	102	56	82	56
C2	15	2	1	7
C3	8	1	5	4
C判定	125	59	88	67
判定数	353	224	307	247
未判定	0	0	0	0
研究検体数	353	224	307	247
男	107	41	91	59
女	246	183	216	188

生理者	21	17	0	36
すべての登録状況				
対象外				
51歳以上				
血清不足				
欠番			1	
尿潜血対象外			8	
2回目健診				
登録数	353	224	316	247
	健診 196	健診 23		
	ドック 157	ドック 196		

D. 考察

1. 研究全体

1) 研究総括

研究開始から平成26年12月までに、東京都、宮崎県、沖縄県、山形県の計17施設から、合計2747例の登録が得られた。これは、適正な研究登録体制が確立された結果と考えられた。大量検体の測定、スコアリング・判定、結果送付にはかなりの時間を要するが、検体受領 測定・データ入力 判定 結果報告までの役割分担の明確化、フローマニュアルの作成、さらに外部委託会社(KMメデックス)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って作業の迅速化が図れたものと考えられる。

しかしながら、一次、二次コホートともに、登録数およびリクルート率・同意率の地域差を認めた。参加協力施設の登録数は山形県(185):東京都(289):宮崎県(1142):沖縄県(1131)=1:1.5:6:6と、山形県、東京都施設が低い結果となった。これは、都内健診施設が契約している健保組合や学校施設が多岐にわたり、健診施設渉外担当者による契約成立が複雑で、研究の説明・案内・同意が非常に難しい点が、要因の一つとしてあげられる。都内での参加同意率が宮崎に比べて非常に低いことも、都内および地方の被験者の意識の違いを色濃く反映していると考えられる。また、参加施設の過去の疫学研究への協力に関する経験量の違いや、県民性などを反映した可能性がある。

本研究の参加者は全員尿潜血陽性であるが、地域を問わず、約7割の対象者が女性であり、月経中の影響による尿潜血陽性者のような、再現性に乏しい尿潜血陽性者もいることが想定される。実際、各施設の血尿割合が1.3~13.9%とばらつきが大きいことについては、施設毎で中年女性受診者の比率、女性の月経に対する対応の違いと考えられた。

我々が確立してきた既存のIgA腎症のスコアリングシステムは、腎炎患者を対象として検討されていたため、「再現性のある血尿」を要素として構築されていたため、「血尿」がかなり重みづけ係数の高い解析変数となっていた。そのため、本研究のように再現性が乏しい、あるいは生理や婦人科系微量出血の影響を有する尿潜血陽性者が多く含まれ、同一式を用いたスコアリングを行った場合、高頻度にIgA腎症偽陽性者が出現する結果となった。血尿をスコア法の計算式からはずし改訂することで、IgA腎症の疑いが強い(B判定)、IgA腎症の可能性が低い(A判定)、またその中間のスコア(C判定)の3群に分別することができた。

地域別に解析すると、スコア高値群(B判定)が、宮崎県で10.7%、東京都17.6%、沖縄県13.0%、山形県で11.9%であり、スコア低値群(A判定)が、宮崎県で42.4%、東京都36.0%、沖縄県57.0%、山形県で54.6%とばらつきがみられることがわかった。東京都では参加同意率が低い、逆に参加同意者の中には長年血尿が持続していることを留意し研究に参加した者が多く含まれた可能性があり、それがB判定陽性率の比較的高い結果になったのかもしれない。また、リクルート率・同意率の高い施設から得られた結果を基にした解析では、スコア法によるIgA腎症陽性者の割合は0.3~1.4%と推定され、潜在的IgA腎症患者規模が予想よりはるかに大きいことが判明した。今後は、各群可能な限り多くの症例の2

年目以降の転機を追跡し、スコアリングシステムの検証を行う必要がある。(巻末：別図1)に示すように、少なくとも、本スコア法の再現性については確認できたので、尿潜血・尿蛋白の推移を含めたフォローアップ研究のデータベースを構築し、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ことが重要と考えられた。

2) 研究の達成度について

当初の計画通り、初年度(平成25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た。さらに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を進めた。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、倫理承認取得を進めながら、各施設内の運営体制の整備、契約健保組合や学校法人に対して研究参加同意を成立させ、すべての施設から尿潜血陽性者の登録を順調に開始させた。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」を設立し順調に稼働させた。こういった研究体制の整備により、登録開始から1年間で都内・宮崎県の7万人以上の健診受診者から、1401例の血尿陽性者の登録が得られた(第1コホート)。被験者情報は各施設で厳密に匿名化されたうえで、毎月順天堂大学において血清サンプルとともに送付され、順次測定およびデータ解析された。第1コホート中、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、スコア法によるIgA腎症陽性者の割合は約0.9%と推定され、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、地域特異性なども検討するために、この解析結果を異なる地域の健診者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2万人以上が必要と判断されたので、沖縄県、山形県の新規9健診施設(第2コホート)において研究を開始した。第1コホート同様に研究体制整備を進め、順調に登録・解析が進み、平成25~26年度にかけ1年間で山形県・沖縄県の10万人以上の健診受診者から、1316例の血尿陽性者の登録が得られた。

当初は第1コホートのみで15~20万人規模の受診者から2~3000人規模の解析を予定していたが、都内における各健保組合との契約交渉に難渋し、母集団の規模を拡大できなかった。さらに、都内では健診受診者の研究参加への抵抗感が強く、宮崎県と血尿陽性者のリクルート率、同意率において差を認めた。第2コホートの山形県の受診者も都内と同様

な傾向で、低いリクルート率、同意率をしめしたものの、結果的に第1コホートと第2コホートをあわせて、17万人以上の受診者の7000人を超える尿潜血陽性者から、2747例の検体を解析でき、血尿割合、IgA腎症の可能性の高い集団の割合、その母集団比率を算定できたことは、十分当初の目的を達成できたと考える。

IgA腎症患者の早期発見および血尿陽性者の効率的な2次スクリーニング方法の策定のためには、本研究による母集団比率から得られる対象集団の規模把握に続き、本スコア法による血尿陽性者への2次スクリーニングがもたらす臨床的意義を明確化することが重要である。そこで、本研究では第1コホートの中で結果報告をうけて順天堂大学をはじめとする各参加大学および協力検診施設の各腎専門外来を受診した1次研究参加者の臨床的転帰およびバイオマーカーの経時的変化などをフォローする追跡研究（倫理申請済み）を新たに立ち上げた。平成26年11月までに既に589名の臨床転帰の追跡観察を開始している。今後第2コホートからの登録も開始する予定である。

3) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

今回の研究の結果から、1次スクリーニングで尿潜血陽性者の10%程度、母集団（総健診受診者）比率で0.3~1.4%にスコア法による潜在的IgA腎症患者がいることが判明した。本邦で腎生検によって診断されるIgA腎症患者は年間約5000人であることを考えると、その数10倍から100倍近い規模で存在している可能性がある。今回のフォローアップ解析によると、スコア法陽性者の中には翌年に腎生検を施行しIgA腎症が確定した例から、血尿にさらに尿蛋白が出現した進行例、スコアは高値にもかかわらず血尿の出現・消失を繰り返す例などが存在していた。つまり、現スコアを満たすことがイコールIgA腎症とは言えないが、要経過観察群であることは間違いない。今回の検討で、血尿陽性者の中から要観察群を絞り込む本アプローチが有用であることが証明され、さらにその対象者（50歳までの成人における）の規模を把握出来たことの臨床疫学的インパクトは極めて大きい。これだけ検尿システムが発達しているにも関わらず不十分であった血尿のアプローチにおいて、その標準化に向けた大きな一歩と考えられる。血尿に関するスクリーニングの標準化が可能となった場合、例えば、健診で血尿を指摘されていながら効果的な2次スクリーニングを受けることができずに放置され、進行した段階で治療時期を逸した患者を大幅に減らせるなど、IgA腎症の早期発見・診断・治療介入による重症化・透析移行の予防を実現できる。さらには、腎臓を専門としないかかりつけ医、

産業医や学校医などの非専門医による血尿陽性者に対する適切な専門医への紹介が可能となる。その結果、小児・若年者に対する無用な画像検査など、発達した検尿システムが故に発生していた膨大な「血尿の2次スクリーニングにおける不要な医療」の解消や適切な専門医・かかりつけ医の連携が可能となり、大幅な医療費の削減につながると考えられる。

欧米など海外諸国では、血尿を発見しても適切な2次スクリーニングができないことから、費用対効果を考え検尿システムが発達していないとされる。そのため、本邦以上に進行した段階でIgA腎症と診断されることが多い。進行した段階での治療介入は、その治療選択肢を狭めるばかりではなく、治療成績にも深刻に影響する。今回IgA腎症の効果的スクリーニング法の道筋が示されたことは、世界で最も多い糸球体腎炎であるIgA腎症の診療パラダイムを変える可能性がある。

また、アジアの発展途上国ではこれまでの communicable disease 主体の疾病構造から、糖尿病や高血圧に起因する心血管疾患などの non-communicable disease (NCD)の急増にともない、2重の疾病構造の中で爆発的にCKD患者や透析患者の増加が想像されている。一方、最近報告されたIgA腎症の遺伝的疾患感受性マップによると、日本を含めアジアではIgA腎症の疾患感受性が極めて高いとされる。これまで、十分診断されていなかっただけで、アジアの発展途上国にもIgA腎症は相当数いる可能性が高く、もっと複雑な疾病環境で透析患者が増加し、医療財政を圧迫することが予想される。その点で、これまでの透析医療の技術・資材援助も大切であるが、アジアの発展途上国では透析患者の予後を改善させる以上にCKD進展を予防するための援助こそが必要である。その点で、日本が誇る検尿システムは今後アジアへの医療支援において、非常に重要と考えられる。検尿と今回のスコア法を併用したスクリーニング方法の導入は、アジアの発展途上国における医療経済にも大きな意義があると考えられる。

4) 今後の本研究の展望について

本スクリーニングシステム・スコア法を検証し、臨床的に有用性が高く、高精度のスコア法を構築するためには、IgA腎症の可能性の高いB判定者のみならず全ての判定者の臨床転帰を追跡する必要がある。今後、既存の都内・宮崎県のフォローアップ研究参加者約600名に加え、沖縄・山形県の判定者と、今回の1次研究に参加した施設において研究を継続し、今後新規に判定される血尿陽性者に対して、健診による追跡とあわせ、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3～5年間追跡する第2次研究を計画している。この2次研

究では、スコア法の再評価を進め、より精度の高いスコア法の改良を目指すと同時に、血尿陽性者に対する 2 次スクリーニングにおけるスコア法の本要観察・要介入の具体的基準値を設定することを目的とする。それによって、費用対効果をさらに上げるため 1 次～ 2 次健診のどのような血尿陽性者（例えば、再現性のある血尿患者や、尿蛋白陽性を認めるものなど）に対して本スコア法を適応するか、あるいは血尿単独例での腎生検適応など、より実用的な価値のあるものにしていくことが重要である。また、将来的にはこの基礎データをもとに、小児における基準を設定するために学校検尿への展開も計画したい。

研究代表者である鈴木祐介は、日本腎臓学会とベトナム Viet Duc Hospital(Hanoi)間で行われている国際腎臓病学会「global outreach・sister renal center program」の liaison officer を務め、現在ベトナムの CKD 進展予防プロジェクトの一環として、検尿によるベトナムの CKD 疾病構造分析を進めている。さらに、経産省医工連携事業化推進事業「費用対効果の高い治療導入を目指した簡易型腎疾患診断機器の開発・海外展開」プロジェクト（産業競争力向上・海外 26-001；シミックホールディングス株式会社）とも連動して、2014 年 11 月にベトナムを訪問し、一般住民健診を開始している。今後ベトナムの検尿プログラムの中で、本スコア法を適応させ、ベトナムでの IgA 腎症の早期発見モデルを検証する予定である。

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」

研究開始から平成 26 年度までに、東京都、宮崎県、沖縄県、山形県の計 17 施設から、合計 2747 例の登録が得られた。これは、適正な研究登録体制が確立、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の導入による順天堂大学内部での作業過程の効率化、Access によるデータ管理システムの改修・機能追加による判定・結果送付の簡便化などによって作業の迅速化が図れたものと考えられる。

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

地域別に解析すると、スコア高値群（B判定）が、宮崎県で10.7%、東京都17.6%、沖縄県13.0%、山形県で11.9%であり、スコア低値群（A判定）が、宮崎県で42.4%、東京都36.0%、沖縄県57.0%、山形県で54.6%とばらつきがみられることがわかった。沖縄県と山形県でA判定が多い傾向がみられたが、糖鎖異常IgA1値がこの2県では低値を示しており、遺伝性、環境因子等の要素が考えられた（Kiryluk K, et al. Nat Genet. 2014）。

また、各コホートにおいて、性差におけるB判定率のリスクについて検討したところ、宮崎県を除く東京都、沖縄県、山形県においては、男性が女性よりも約2倍B判定率が高いことが判明した。このことは、女性においては生理の影響で尿潜血偽陽性が影響しており、50歳以下の男性において、尿潜血が陽性になることは、潜在的IgA腎症を示唆する有意な所見と考えられる。

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

（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」

リクルート率が高い施設は、施設Bと施設Gの人間ドックで80%を超えていた。同意率に関しては、全体的に高率であった。

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

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

(3)「血尿2次スクリーニング体制の汎用化および普及にむけた研究」

a. 健康診断における尿潜血異常割合

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6000人余の健康診断を単施設で行い、平成23～26年度（平成26年は11月末日まで）の調査を行ったところ、血尿の有所見割合は2～4%で、東京都予防医学協会の既報¹⁾と比しても大きな違いは認めなかった。

b. 2次スクリーニング受検率および受検者の意識について

平成26年度の学生定期健康診断における尿蛋白・尿糖の陽性者への受診勧奨に対し、尿蛋白陽性者の85.5%、尿糖陽性者の83.1%が保健診療所での2次スクリーニングを受検していた。2次スクリーニングの現場では発見される可能性のある疾患（糸球体腎炎・糖尿病）やその予後などについての質問が多く、対象者の疾患の早期発見・早期治療への意識は高いと考えられた。血尿2次スクリーニングを行う場合は、通常健康診断と適切な方法での啓蒙活動やリクルートを行うことで受検者数・受検者率を担保出来ると考えられた。

c. 血尿2次スクリーニング体制構築における可能性

血尿2次スクリーニング体制の構築においては、対象者数・外的妥当性・フォローアップ体制などが整備されていることが条件となる。

対象者数

京都大学健康科学センターは年間で学生約20,000人、職員約6000人余の健康診断を単施設で行い、血尿陽性割合は2～4%で推移しており、本施設の対象者数は他の施設と比較し遜色ない結果であり、結果を考察するのに十分な人数と考えられる。

外的妥当性

京都大学は対象者の年齢層は多岐に渡り、結果を一般人口に適応することは容易であり、一般化可能性は高いと考えられる。

フォローアップ体制

検尿異常者への呼び出しに対しては 80%強が呼応しており、適切なフォローアップは可能と考えられた。一方、ランダムサンプリングなどで代表性を担保した上でリクルートを行う必要がある。

(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 . 患者登録人数について

期間中に計 6 施設から 289 名の登録が行われた。健診 4 施設における同意率は 6~58% であった。研究開始当初よりリクルート人数および同意率には施設間に差が認められ、各施設における健診体制・意識の違いなどが大きく影響していることが示唆された。

b . スコア返送までのフローについて

平成 25 年 6 月よりスコアの返送を開始し、平成 26 年 12 月末の時点で登録者全員にスコアを返送した。本研究においては検体回収、測定およびスコアリング、結果返却までを一括して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。

c . 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、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、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た。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検討を行っていく。

(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 - 」

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重要な研究と考える。また、今後、同研究参加者の臨床転機を追跡することで本スコア法の有用性についての検証を行うことが重要である。

(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」

山形県の健診施設 5 施設の協力が得られ、計 185 例の尿潜血陽性者の検体を収集し、判定結果をフィードバックすることが可能だった。検査指標のスコア化の結果、185 例中 21 例 (11.4%) が、IgA 腎症の可能性が高いと判定され、腎専門医への受診が勧められた。今後、追跡調査による解析が進めば、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」

今後、経過観察および一部に腎生検を施行し IgA 腎症か否かを追跡し、診断スコアの有用性を検討する必要がある。各健診センターの病診連携体制は整っているため、紹介先はほぼ完全に把握が可能で、次年度以降に再検査結果の情報を収集する。

E. 結論

適切な研究体制が整備・運営され、平成 24 年度から都内、宮崎県の 8 協力健診施設 (第 1 コホート) より血尿陽性者の登録が開始され、平成 25 年度からは沖縄、山形県の 9 協力施設からも順調に登録が進み、合計 17 万人以上の受診者の 7000 人を超える尿潜血陽性者から、2747 検体について糖鎖異常 IgA を含む新規バイオマーカーを用いたスコア法による解析を行った。同時に、都内、宮崎県の施設ではフォローアップ研究が開始され、約 600 名の追跡解析を進めた。参加者の平均年齢は 41 歳で、女性参加者は男性の約 3 倍であった (男性 28%)。血尿陽性者は女性受診者の比率の違いなどから施設によってばらつきがあり、1.3-13.9% に分布した。また、IgA 腎症の可能性の高い B 判定者と、可能性の低い A 判定者はそれぞれ約 13.3% と 47.5% であった。一方、リクルート率、同意率の高かった施設から

得られた結果を基にした解析では、スコア法による IgA 腎症の潜在的陽性者の母比率は 0.3～1.4%と推定された。また、フォローアップ研究の結果から、B 判定者は血尿陽性者の中でも要経過観察群であることが示唆された。本研究の結果は、健診受診者から IgA 腎症の早期発見・診断につなげる行政施策にむけたエビデンスとして重要と考えられる。

F. 健康危険情報

健康危険情報（分担研究報告書には記入せずに、総括報告書にまとめて記入）

G 研究発表

1. 論文発表

【鈴木 祐介】

1. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Matsuoka J, (他10名1番目). Serum levels of galactose deficient IgA1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Oct;18(5):770-7.
2. Suzuki Y, Nakata J, Suzuki H, 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* 9(2):e89707. doi: 10.1371/journal.pone.0089707. eCollection 2014.
3. Maiguma M, Suzuki Y, Suzuki H, (他4名2番目). Dietary zinc is a key environmental modifier in the progression of IgA nephropathy. *PLoS ONE*. 9(2):e90558. doi: 10.1371/journal.pone.0090558. eCollection 2014.
4. Kawamura T, Suzuki Y, Tomino Y (他28名16番目); 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 Aug;29(8):1
5. Aizawa M, Suzuki Y, Suzuki H, (他6名2番目). Uncoupling of glomerular IgA deposition and disease progression in alymphoplasia mice with IgA nephropathy. *PLoS ONE*. 9(4):e95365. doi: 10.1371/journal.pone.0095365. eCollection 2014.
6. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, (他7名3番目). A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. *PLoS ONE*. 9(5):e98081. doi: 10.1371/journal.pone.0098081. eCollection 2014.
7. Satake K, Shimizu Y, Sasaki Y, Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Horikoshi S, Honda S, Shibuya K, Shibuya A, Tomino Y Serum under-O-glycosylated IgA1 level is not correlated with glomerular IgA deposition based upon heterogeneity in the composition of immune complexes in IgA nephropathy. *BMC Nephrol*. 15:89, 2014.
8. 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 IgA nephropathy: current perspectives on non-invasive testing with aberrantly glycosylated IgA-related biomarkers. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014 Oct 30;7:409-14.
9. Yamaji K, Suzuki Y, Suzuki H, Satake K, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y. The kinetics of glomerular deposition of nephritogenic IgA. *PLoS One*. 2014 Nov 19;9(11):e113005.
10. Honjo K, Kubagawa Y, Suzuki Y, Takagi M, Ohno H, Bucy RP, Izui S, Kubagawa H. Enhanced auto-antibody production and Mott cell formation in FcμR-deficient autoimmune mice. *Int Immunol*. 2014 26:659-672.

11. Suzuki Y, Suzuki H, Yasutake J, Tomino Y. Paradigm shift in activity assessment of IgA nephropathy-optimizing the next generation of diagnostic and therapeutic maneuvers via glycan-targeting. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2015 (in press).
12. Sonoda Y, Gohda T, Suzuki Y, Omote K, Ishizaka M, Matsuoka J, Tomino Y. Circulating TNF Receptors 1 and 2 Are Associated with the Severity of Renal Interstitial Fibrosis in IgA Nephropathy. *PLOS ONE* 2015 in press
13. 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; Jun;18(3):481-6.
14. Osaki K, Suzuki Y, Tomino Y (他4名2番目). Amelioration of angiotensin II-induced salt-sensitive hypertension by liver-type fatty acid-binding protein in proximal tubules. *Hypertension.* 2013 Oct;62(4):712-8.
15. 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 Dec;17(6):827-33.
16. Nakata J, Suzuki Y, Suzuki H, Tomino Y (他4名2番目). 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.
17. Horikoshi S, Okuda M, Suzuki Y, Tomino Y (他4名5番目). 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
18. Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, Suzuki Y, Katafuti R, Matsuo S, Tomino Y (他16名11番目). 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 Jun;18(3):475-80.
19. Matsuo S, Kawamura T, Suzuki Y, Joh K, Tomino Y, Horikoshi S, Sakamoto N, Yokoo T, Suzuki H, Matsuzaki K, Katafuchi R, Hashiguchi A (他19名3番目). [Proposal of remission criteria for IgA nephropathy]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 2013;55(7):1249-54.
20. 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 *日腎会誌* 55(7); 2013
21. 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
22. 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
23. 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
24. 鈴木祐介、富野康日己: 特集 腎臓学この一年の進歩: 腎炎・ネフローゼ症候群」*日本腎臓学会誌* 56; 14-21, 2014

25. 鈴木祐介、鈴木仁、富野康日己：病因に基づくバイオマーカーを用いた IgA 腎症の早期発見・診断・治療の試み Annual Review 腎臓 2015 2015 in press
26. 鈴木仁、鈴木祐介、富野康日己：「IgA 腎症患者扁桃と TLR」 Annual Review 2013 腎臓：47-56, 2013
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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 Review 2014 腎臓：60-66, 2014
32. 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
33. 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」日本腎臓学会誌：56；14-21, 2014
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. Okazaki K, Suzuki Y, Suzuki H, Novak J, Izui S, Hirose S, Tomino Y (他 7 名 2 番目): Development of a Model of Early-Onset IgA Nephropathy. J Am Soc Nephrol 23: 1364-1374, 2012
39. Hashimoto A, Suzuki Y, Suzuki H, Novak J, Ohi H, Tomino Y (他 4 名 2 番目): Determination of severity of murine IgA nephropathy by glomerular complement activation by aberrantly glycosylated IgA and immune complexes. Am J Pathol 181: 1338-1347, 2012
40. Ozaki S, Atsumi T, Nagafuchi H, Tomino Y, Suzuki Y, Koyama A, Matsuo S, Kato H: 72 (他 23 名 27 番目). Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. Mod Rheumatol. 22: 394-404. 2012
41. Sato D, Suzuki Y, Suzuki H, Matsuoka J, Horikoshi S, Tomino Y (他 3 名 2 番目). Tonsillar TLR9 expression and efficacy of tonsillectomy with steroid pulse therapy in IgA nephropathy patients. Nephrol Dial Transplant. 27:1090-1097, 2012

42. Horikoshi S, Higurashi A, Ohsawa I, Suzuki Y, Tomino Y (他 3 名 6 番目). A new screening method for proteinuria using Erythrosin B and an automated analyzer-rapid, sensitive and inexpensive determination. *Clin Chim Acta*. 11; 413:1087-1091, 2012
43. 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*. 2013 Mar-Apr;26(2):375-84.

【鈴木 仁】

1. Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N, Mariat C, Tomino Y, Julian BA, Novak J: Serum autoantibodies specific for galactose-deficient IgA1 associate with disease progression in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 23: 1579-1587, 2012
2. 鈴木 仁、富野康日己：「IgA 分子の糖鎖異常と発症・進展における役割」。腎と透析 72 巻 1 号，東京医学社，東京，2012
3. 鈴木 仁、富野康日己：「IgA 腎症の病態における扁桃 B 細胞の役割および尿中糖鎖異常 IgA1 測定の有用性」。Annual Review 腎臓，富野康日己 成田一衛 柏原直樹 編，中外医学社 東京，2012
4. 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
5. 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
6. Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Tomino Y, Gharavi AG, Novak J. Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes. *J Biol Chem* 21: 5330-9, 2014
7. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka K, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. *PLoS One* 23: e98081, 2014
8. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Ieiri N, Sato M, Sato T, Taguma Y, Matsuoka J, Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y. Serum levels of galactose-deficient immunoglobulin (Ig) A1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 18: 770-777, 2014
9. Suzuki Y, Suzuki H, Makita Y, Takahata A, Takahashi K, Muto M, Sasaki Y, Kelimu A, Matsuzaki K, Yanagawa H, Okazaki K, Tomino Y. Diagnosis and activity assessment of immunoglobulin A nephropathy: current perspectives on noninvasive testing with aberrantly glycosylated immunoglobulin A-related biomarkers. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 7: 409-14, 2014

10. Nakata J, Suzuki Y, Suzuki H, Sato D, Kano T, Yanagawa H, Matsuzaki K, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y. Changes in Nephritogenic Serum Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy following Tonsillectomy and Steroid Therapy. *PLoS One* 21, e89707, 2014
11. 鈴木 仁、鈴木祐介：「IgA 腎症早期発見のための新規バイオマーカーを用いた血尿の2次スクリーニングの試み」。腎・高血圧の最新治療, 2015 in press

【坂本 なほ子】

1. 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. Keiichi matsuzaki, Yusuke Suzuki, Junichirou Nakata, Naoko Sakamoto, Satoshi Horikoshi, Tetsuya Kawamura, Seiichi Matsuo, Yasuhiko Tomino. Nationwide survey on current treatments for IgA nephropathy in Japan. *Clinical Experimental Nephrology*. in press.

【松崎 慶一】

1. 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]
2. 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
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 Oct;18(5):770-7. doi: 10.1007/s10157-013-0921-6. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24477513
4. 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*. 2014 Jun;18(3):481-6. doi: 10.1007/s10157-013-0849-x. Epub 2013 Aug 4. PMID: 23913115
5. 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.]

6. 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]
7. 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】

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. 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, 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*. 2012 Jun 7:0.
10. Okonogi H, Kawamura T, Matsuo S, Takahashi Y, Yamamoto I, Yoshida H, Koike K, Yokoo T, Joh K, Utsunomiya Y, Hanaoka K, Hosoya T. Successful treatment of adult IgA nephropathy with nephrotic-level proteinuria by combination therapy including long-term coadministration of mizoribine. *Case Rep Nephrol Urol*. 2012 Jan;2(1):53-8.
11. 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*. 2012 Dec 6. [Epub ahead of print]
12. 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. *Clinical Experimental Nephrology*. (in press)

【藤元 昭一】

1. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K, Hirano K, Matsushima M, Utsunomiya Y, Ogura M, Yokoo T, Okonogi H, Ishii T, Hamaguchi A, Ueda H, 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 immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 29(8):1546-53, 2014
2. 小松弘幸, 中川秀人, 岩切太幹志, 戸井田達典, 福田顕弘, 菊池正雄, 佐藤祐二, 北村和雄, 藤元昭一: IgA 腎症を原疾患とする長期維持透析患者の特徴. *日腎会誌* 2014; 56(8): 1251-1259

3. Komatsu H, Kikuchi M, Nakagawa H, Fukuda A, Iwakiri T, Toida T, Sato Y, Kitamura K, Fujimoto S: Long-term survival of patients with IgA nephropathy after dialysis therapy. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(6):649-56
4. 小松弘幸, 佐藤祐二, 菊池正雄, 中川秀人, 福田顕弘, 岩切太幹志, 戸井田達典, 北村和雄, 藤元昭一: 若年(ティーンエイジ)で診断された IgA 腎症患者の臨床病理学的特徴と予後因子の解析。 *宮崎医学会誌* 37:111-118, 2013
5. Komatsu H, Fujimoto S, Kikuchi M, Sato Y, Kitamura K: Tonsillectomy delays progression of advanced IgA nephropathy to end-stage kidney disease. *Ren Fail* 34:448-53, 2012

2. 学会発表

【鈴木 祐介】

1. Suzuki Y., Suzuki H., Junichi Yasutake, Yasuhiko Tomino. Serum galactose-deficient IgA1 detected by specific monoclonal antibody KM55 is increased in IgA nephropathy patients. The ASN (American Society of Nephrology) 47th Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2014
2. Suzuki Y., Suzuki H, Muto M, Okazaki O, Nakata J, Tomino Y. Pathological role of palatine tonsil in IgA nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology, Tokyo, 2014
3. Muto M, Suzuki Y, Suzuki H, Joh K, Izui S, Huard B, Tomino Y. The pathogenetic role of tonsillar B cell producing APRIL in IgA nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology, Tokyo, 2014
4. 鈴木祐介 : IgA 腎症惹起性 IgA および免疫複合体産生における口蓋扁桃の役割とその制御. ワークショップ 第 57 回日本腎臓学会学術総会 横浜 2014.
5. 鈴木祐介 : IgA 腎症 ~ 新規バイオマーカーを用いた診断・治療選択の可能性 ~ よくわかるシリーズ 第 44 回日本腎臓学会東部学術大会、東京 2014
6. 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
7. 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
8. 武藤正浩, 鈴木祐介, 鈴木仁, 城謙輔, Bertrand Haurd, 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
9. 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

10. 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. Annual meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, 2013
11. 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
12. 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
13. Yamada K, Huang ZQ, Raska M, Anderson J, Suzuki H, Reilly C, Ueda H, Moldoveanu Z, Kiryluk Z, Suzuki Y, Wyatt RJ, Mestecky JF, Tomino Y, Gharavi AG, Julian BA, Willey CD, Novak J. : 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
14. 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
15. 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
16. Shimizu Y, Suzuki Y, 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. 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
 25. 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
 26. 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
 27. 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
 28. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Maiguma M, Muto M, Sato T, Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y. Galactose-deficient IgA1 and IgA-IgG immune complex as novel non invasive biomarkers for disease activity of IgA Nephropathy (IgAN) 49th ERA-EDTA congress, Paris, France, 2012
 29. 松崎 慶一、鈴木 祐介、鈴木 仁、岡崎 圭子、柳川 宏之、堀越 哲、堀田 修、富野 康日己. IgA 腎症の活動性評価における血中糖鎖不全 IgA1 と IgA-IgG 免疫複合体測定の意義. 第 109 回内科学会総会、京都、4 月 13-15 日、2012 年
 30. 松崎慶一、鈴木祐介、坂本なほ子、清水芳男、鈴木仁、大澤勲、川村哲也、堀越哲、松尾清一、富野康日己. 当院コホートをを用いた IgA 腎症寛解基準の妥当性についての検討. 第 36 回 IgA 腎症研究会、東京、1 月 26 日、2013 年
 31. 柳川宏之、鈴木 仁、鈴木祐介、松岡 淨、松崎慶一、堀越 哲、Jan Novak、富野康日己: IgA 腎症の新規非侵襲的診断法の確立. 第 55 回日本腎臓学会、横浜、2012 学会誌 54, 154, 2012

32. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y: Novel diagnostic approach for IgA nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
33. 鈴木祐介: IgA 腎症の根治治療に向けたトランスレーショナルリサーチ 第42回日本腎臓学会東部学術大会(新潟)2012
34. 鈴木 仁, Milan Raska, 鈴木祐介, 山田耕嗣, Ali Gharavi, Jan Novak, 富野康日己: 糖鎖不全 IgA1 の産生機序: サイトカインによる糖鎖修飾の制御. 第36回 IgA 腎症研究会, 東京, 1月26日, 2013年
35. 岡崎圭子, 鈴木祐介, 鈴木仁, 富野康日己: IgA 腎症の発症・進展における辺縁帯 B 細胞の役割. 第36回 IgA 腎症研究会, 東京, 1月26日, 2013年
36. 毎熊政行, 鈴木祐介, 鈴木 仁, 富野康日己: IgA 腎症の発症・進展における食事と外来微生物抗原の関与. 第36回 IgA 腎症研究会, 東京, 1月26日, 2013年
37. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Maiguma M, Muto M, Sato T, Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y. Galactose-deficient IgA1 and IgA-IgG immune complex as novel non invasive biomarkers for disease activity of IgA Nephropathy (IgAN) Nephrol Dial Transplant 2012; 27(Suppl.2) (FP355)
38. 鈴木祐介: IgA 腎症の根治治療に向けたトランスレーショナルリサーチ 第42回日本腎臓学会東部学術大会, 新潟, 2012年
39. Matsuzaki K, Suzuki Y, Kawamura T, Suzuki H, Sakamoto N, Yanagawa H, Horikoshi S, Matsuo S, Tomino Y. Nation-wide consciousness investigation about the clinical remission of IgA nephropathy in Japan. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 1054A (PUB724)
40. 松崎 慶一, 鈴木祐介, 鈴木 仁, 坂本 なほ子, 柳川 宏之, 堀越 哲, 川村 哲也, 松尾 清一, 富野 康日己. 我が国における IgA 腎症の寛解・再発に対する意識調査. 第55回日本腎臓学会総会.
41. 松崎 慶一, 鈴木祐介, 坂本 なほ子, 清水 芳男, 鈴木 仁, 大澤 勲, 川村 哲也, 堀越 哲, 松尾 清一, 富野 康日己. 当院コホートをを用いた IgA 腎症寛解基準の妥当性についての検討. 第36回 IgA 腎症研究会, 東京, 1月26日, 2013年

【鈴木 仁】

1. Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Tomino Y, Gharavi AG, Novak J: Cytokine-mediated Dysregulation of Specific Glycosyltransferases Contribute to Aberrant Glycosylation of IgA1 in Patients with IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
2. Suzuki H, Suzuki Y, Yanagawa H, Novak J, Tomino Y: Tonsils of patients with IgA nephropathy contain cells producing aberrantly glycosylated IgA1 and anti-glycan

- antibodies: implications for tonsillectomy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
3. Takahashi K, Suzuki H, Yamada K, Hall S, Moldoveanu Z, Poulsen K, Kilian M, Mestecky J, Julian BA, Renfrow MB, Novak J: Molecular Characterization of IgA1 Secreted by IgA1-producing Cell Lines from Patients with IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
 4. 鈴木 仁、佐竹健至、鈴木祐介、柳川宏之、富野 康日己：IgA 腎症の病態における糖鎖異常 IgA1 および糖鎖異常 IgA1 免疫複合体の役割 第 55 回日本腎臓学会、横浜、2012 学会誌 54, 139, 2012
 5. 鈴木 仁、鈴木祐介、柳川宏之、中田純一郎、佐藤大介、池田勝久、堀越 哲、Jan Novak、富野 康日己：IgA 腎症患者における扁桃治療適応の科学的根拠 . 第 55 回日本腎臓学会、横浜、2012 学会誌 54, 139, 2012
 6. 柳川宏之、鈴木 仁、鈴木祐介、松岡 淨、松崎慶一、堀越 哲、Jan Novak、富野康日己：IgA 腎症の新規非侵襲的診断法の確立 . 第 55 回日本腎臓学会、横浜、2012 学会誌 54, 154, 2012
 7. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y: Novel diagnostic approach for IgA nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
 8. 鈴木 仁、Milan Raska、鈴木祐介、山田耕嗣、Ali Gharavi、Jan Novak、富野康日己：糖鎖不全 IgA1 の産生機序：サイトカインによる糖鎖修飾の制御 . 第 36 回 IgA 腎症研究会、東京、1 月 26 日、2013 年
 9. Suzuki H, Suzuki Y, Yanagawa H, Novak J, Tomino Y. Tonsils of patients with IgA nephropathy contain cells producing aberrantly glycosylated IgA1 and anti-glycan antibodies: Implications for tonsillectomy. ISN World Congress of Nephrology, 2013, Hong Kong
 10. Suzuki H. Potential Role of TLR in IgA Nephropathy. 13th International Symposium on IgA Nephropathy. Nanjing, China, 2013
 11. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Matsuoka J, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Novel diagnostic approach for IgA nephropathy. 13th International Symposium on IgA Nephropathy. Nanjing, China, 2013
 12. Takahashi K, Suzuki H, Yamada K, Hall S, Moldoveanu Z, Poulson K, Kilian M, Mestecky J, Julian BA, Renfrow MB, Novak J. Molecular Characterization of IgA1 secreted by IgA1-producing cell lines from patients with IgA nephropathy. 13th International Symposium on IgA Nephropathy. Nanjing, China, 2013
 13. 鈴木 仁、Milan Raska、鈴木祐介、山田耕嗣、Jan Novak、富野康日己：糖鎖不全 IgA1 の産生機序：サイトカインによる糖鎖修飾異常 . 第 56 回日本腎臓学会、東京、2013

14. Suzuki H, Suzuki Y, Makita Y, Yanagawa H, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Tonsillar Cells in Patients with IgA Nephropathy Produce Aberrantly Glycosylated IgA1 and Anti-glycan Antibodies. Annual meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, 2013
15. Suzuki H, Yanagawa H, Suzuki Y, Satake K, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Pathogenic Role of IgA1-containing Immune Complexes in IgA Nephropathy. Annual meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, 2013
16. Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Tomino Y, Gharavi AG, Novak N. Cytokines Accentuate Synthesis of Galactose-deficient IgA1 in IgNephropathy by Dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II Enzymes. Annual meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, 2013
17. Suzuki H, Yanagawa H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka J, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Novel diagnostic approach for IgA Nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN), Tokyo May 14-17, 2014
18. Suzuki H, Yanagawa H, Suzuki Y, Satake K, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Pathogenic roles of aberrantly glycosylated IgA1 containing immune complexes in IgA nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN), Tokyo May 14-17, 2014
19. Suzuki Y, Suzuki H, Yasutake J, Tomino Y. Serum galactose-deficient IgA1 detected by specific monoclonal antibody KM55 is increased in IgA nephropathy patients. The ASN (American Society of Nephrology) 47th Annual Meeting, Philadelphia

【坂本 なほ子】

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

【松崎 慶一】

1. Matsuzaki K, Suzuki Y, Sakamoto N, Suzuki H, Yanagawa H, Horikoshi S, Matsuo S, Kawamura T, Tomino Y. Proposal of clinical remission criteria for IgA nephropathy patients. World Congress of Nephrology 2013, Hong Kong.
2. 松崎 慶一, 鈴木 祐介, 坂本 なほ子, 清水 芳男, 鈴木 仁, 大澤 勲, 川村 哲也, 堀越 哲富野 康日己. IgA 腎症の寛解基準と腎予後の関係についての検討 第 56 回日本腎臓学会総会

【川村 哲也】

1. Matsuzaki K, Suzuki Y, Sakamoto N, Suzuki H, Yanagawa H, Horikoshi S, Matsuo S, Kawamura T, Tomino Y. Proposal of clinical remission criteria for IgA nephropathy patients. World Congress of Nephrology 2013, Hong Kong.
2. 松崎 慶一, 鈴木 祐介, 坂本 なほ子, 清水 芳男, 鈴木 仁, 大澤 勲, 川村 哲也, 堀越 哲富野 康日己. IgA 腎症の寛解基準と腎予後の関係についての検討 第 56 回日本腎臓学会総会.
3. Okonogi H, Utsunomiya Y, Hirano K, Shimizu A, Ikeda M, Kawamura T, Hosoya T. Evaluation of Hyaline Change of Afferent Arterioles in Patients with IgA Nephropathy Using Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). J Am Soc Nephrol 2012; 23: 196A (TH-P0431)
4. Matsuzaki K, Suzuki Y, Kawamura T, Suzuki H, Sakamoto N, Yanagawa H, Horikoshi S, Matsuo S, Tomino Y. Nation-wide consciousness investigation about the clinical remission of IgA nephropathy in Japan. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 1054A (PUB724)
5. 平野 景太, 宇都宮 保典, 坪井 伸夫, 田中 舞, 上田 裕之, 横尾 隆, 宮崎 陽一, 池田 雅人, 花岡 一成, 小倉 誠, 川村 哲也, 細谷 龍男. IgA 腎症のステロイド療法において腎予後と蛋白尿再燃を予測する因子. 第 55 回日本腎臓学会総会.
6. 小此木 英男, 宇都宮 保典, 平野 景太, 清水 昭博, 池田 雅人, 川村 哲也, 細谷 龍男. IgA 腎症における糸球体輸入細動脈病変の意義について. 第 55 回日本腎臓学会総会.
7. 松崎 慶一, 鈴木 祐介, 鈴木 仁, 坂本 なほ子, 柳川 宏之, 堀越 哲, 川村 哲也, 松尾 清一, 富野 康日己. 我が国における IgA 腎症の寛解・再熱に対する意識調査. 第 55 回日本腎臓学会総会.
8. 川村 哲也. IgA 腎症における扁桃・ステロイドパルス療法 適応と今後の課題. 第 43 回日本腎臓学会東部学術大会
9. 松崎 慶一, 鈴木 祐介, 坂本 なほ子, 清水 芳男, 鈴木 仁, 大澤 勲, 川村 哲也, 堀越 哲, 松尾 清一, 富野 康日己. 当院コホートをを用いた IgA 腎症寛解基準の妥当性についての検討. 第 36 回 IgA 腎症研究会、東京、1 月 26 日、2013 年
10. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Maiguma M, Muto M, Sato T,

Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y. Galactose-deficient IgA1 and IgA-IgG immune complex as novel non invasive biomarkers for disease activity of IgA Nephropathy (IgAN) Nephrol Dial Transplant 2012; 27(Suppl.2) (FP355)

【藤元 昭一】

1. 福田顕弘、岩切太幹志、小松弘幸、菊池正雄、佐藤祐二、藤元昭一：IgA 腎症における尿中ポドサイト mRNA の有用性の検討．第 37 回 IgA 腎症研究会 2014.1.25
2. Fukuda A, Sato Y, Iwakiri T, Komatsu H, Kikuchi M, Kitamura K, Fujimoto S: Urine podocyte mRNAs as useful biomarker in human glomerular diseases.
The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014.5.16 (Tokyo, Japan)
3. Komatsu H, Fukuda A, Sato Y, Miyamoto T, Nakata T, Nishino T, Tamura M, Tomo T, Miyazaki M, Fujimoto S: Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy with mild proteinuria.
The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014.5.16 (Tokyo, Japan)
4. Komatsu H, Sato Y, Miyamoto T, Nakata T, Nishino T, Tamura M, MD, Tomo T, Miyazaki M, Fujimoto S: Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy with mild proteinuria: A multicenter study.
ASN 46th annual meeting & scientific exposition 2013.11 (Atlanta, USA)
5. 小松弘幸、岩切太幹志、戸井田達典、辰元真理子、菊池正雄、福田顕弘、福留理恵、酒井理歌、中川秀人、佐藤祐二、北村和雄、藤元昭一：IgA 腎症による維持透析患者の特徴。第 58 回日本透析医学会学術集会・総会 2013.6 (博多)
6. 福田顕弘、岩切太幹志、小松弘幸、酒井理歌、戸井田達典、辰元真理子、中川秀人、菊池正雄、佐藤祐二、北村和雄、藤元昭一：尿中ポドサイト mRNA は IgA 腎症の病勢及び活動性の評価に有用である。第 56 回日本腎臓学会学術総会 2013.5 (東京)
7. 鈴木祐介、鈴木仁、坂本なほ子、藤元昭一、川村哲也、富野康日己：シンポジウム IgA 腎症 新規バイオマーカーを用いた血尿 2 次スクリーニングの試み。第 56 回日本腎臓学会学術総会 2013.5 (東京)
8. 小松弘幸、佐藤祐二、宮本哲、中田健、西野友哉、田村雅仁、友雅司、宮崎正信、藤元昭一：軽度蛋白尿を呈する IgA 腎症患者に対する扁桃摘出術 + ステロイドパルス療法の有用性。第 37 回 IgA 腎症研究会 2013.1 (東京)
9. 福田顕弘、岩切太幹志、小松弘幸、菊池正雄、佐藤祐二、藤元昭一：IgA 腎症における尿中ポドサイト mRNA の有用性。第 37 回 IgA 腎症研究会 2013.1 (東京)
10. Miyamoto T, Nishino T, Nakata T, Sato Y, Arai H, Ishida K, Ishimatsu N, Komatsu H, Miyazaki M, Tomo T, Tamura M, Fujimoto S: Impacts of Tonsillectomy Plus Steroid Pulse Therapy on IgA Nephropathy Depending on Histological Classification: A Multicenter Cohort Study.

ASN 46th annual meeting & scientific exposition 2012.11 (San Diego, USA)

11. Komatsu H, Fukuda A, Kikuchi M, Sato Y, Fujimoto S: Long-Term Survival after Dialysis Therapy in Patients with IgA Nephropathy.

ASN 46th annual meeting & scientific exposition 2012.11 (San Diego, USA)

12. Fukuda A, Iwakiri T, Komatsu H, Toida T, Tatsumoto M, Nakagawa H, Kikuchi M, Sato Y, Kitamura K, Fujimoto S: Urine Podocin:Nephrin mRNA Ratio (U-PNR) as a Useful Biomarker in IgA Nephropathy.

ASN 46th annual meeting & scientific exposition 2012.11 (San Diego, USA)

H. 知的財産権の出頭・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

➤ IgA 腎症診断法 出願 (特許 2012-1212781)(特開 2013-246127)

2. 実用新案登録

3. その他

➤ 血尿陽性者における潜在的 IgA 腎症診断法 (スコア法) 特許申請予定

総合分担研究報告書

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

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業 (腎疾患実用化研究事業)))

総合分担研究報告書

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

研究分担者

鈴木 仁 順天堂大学大学院医学研究科・腎臓内科・助教

研究協力者

牧田 侑子 順天堂大学大学院医学研究科・腎臓内科 大学院生

高畑 暁子 順天堂大学大学院医学研究科・腎臓内科 大学院生

柳川 宏之 順天堂大学大学院医学研究科・腎臓内科 助教

研究要旨

IgA 腎症は、初発症状は血尿が主体で、本邦における発見機転は健診時の血尿が約 70%と大半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要する。これまでの研究で、IgA 腎症患者においては、糖鎖異常 IgA1 と糖鎖異常 IgA1 の糖鎖異常部位を認識する自己抗体との免疫複合体が病因と深く関わり、疾患活動性によく相関することを見出した (Multi-Hit theory)。そこで、糖鎖異常 IgA1、糖鎖異常 IgA1 と免疫複合体を形成する自己抗体の検出系を確立し、他の臨床マーカーと多変量解析することで IgA 腎症を特異度 81%・感度 91%で診断可能なスコアリングシステムを開発した。平成 24 年度より、東京都コホート 289 例、宮崎県コホート 1142 例、沖縄県コホート 1131 例、山形県コホート 185 例、合計 2747 例の尿潜血陽性者を対象に、血中バイオマーカーを測定しスコアリングシステムを検証した。IgA 腎症の可能性が高いスコア高値群が 12.4%と、潜在的 IgA 腎症が予想よりもはるかに多くみられ、リクルート率・同意率の高い施設から得られた結果を基にした解析では、血尿陽性者の割合は 7.5%、スコア法による IgA 腎症陽性者の割合は 0.3~1.4%と推定された。また、男性が女性よりも約 2 倍スコア高値群であることが判明した。本スコア法の再現性については確認できたが、本スコア法を検証し、より臨床的に有用なスクリーニング法を確立するためには、尿潜血・尿蛋白の推移を含めたフォローアップ研究のデータベースを構築し、臨床転帰を解析する必要がある。平成 25 年度からスコアの妥当性および転帰の確認を目的としたフォローアップ研究を開始し、現在までに東京都 27 例、宮崎県 562 例の登録が進んでいる。検尿システムが発達しているにも関わらず不十分であった血尿のアプローチにおいて、血尿陽性者の中から要観察群を絞り込むうえで、IgA 腎症バイオマーカーの有用性は高いと考えられた。

A. 研究目的

IgA 腎症は、世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎であり、本邦に極めて多い腎疾患である。初発症状は血尿が主体で、本邦における発見機転は健診時の血尿が約70%と大半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要する。これまでの基礎研究により IgA 腎症患者血中には、糖鎖異常 IgA1 が増加していることが明らかとなり、糖鎖異常 IgA1 の異常糖鎖を認識する Helix Aspersa agglutinin (HAA)レクチンを利用した方法により初めて定量的に確認された (Moldoveanu Z et al, *Kidney Int*, 2007)。我々は、Moldoveanu らとの共同研究でこの測定系を確立し、同様の検討にて日本人の IgA 腎症患者でも疾患活動性と相関することを確認している。さらに、糖鎖異常 IgA1 の糖鎖異常部位を認識する自己抗体との免疫複合体が病因と深く関わり、疾患活動性によく相関することを見出した。しかし、正常者や他の腎炎患者の一部にも糖鎖異常 IgA1 や糖鎖異常 IgA1 免疫複合体の上昇を認めることから、各マーカー単独では有効な診断はできないことが問題であった。しかし、我々は IgA 腎症 135 症例での予備研究で、血清パラメーターと臨床データを Logistic model を用い、IgA 腎症を特異度 81%・感度 91%で診断可能なスコアリングシステムを開発した。この背景をふまえ、複数の健診センターの健診・人間ドック受診者を対象に、上記診断方法を用いて1次スクリーニングでの尿潜血陽性者における潜在的 IgA 腎症患者の割合を明らかにし、IgA 腎症の早期診断・治療介入の礎とすることを、本研究の目的とした。

B. 研究方法

a. 研究実施施設および対象

一次登録コホートである東京都の健診施設（元氣プラザ、同友会、東京都予防医学協会、野村病院の4施設）および、宮崎県内の健診施設（社会保険宮崎江南病、同心会古賀総合病院、紘和会平和台病院、延岡医師会病院の4施設）に加えて、沖縄県の健診施設（浦添総合病院健診センター、敬愛会ちばなクリニック、豊見城中央病院附属健康管理センター、沖縄県総合保健協会の4施設）、山形県の健診施設（山形市医師会健診センター、やまがた健康推進機構山形検診センター、山形健康管理センター、高畠町役場げんき館、清永会矢吹病院の5施設）に参加いただき、尿潜血陽性者の二次登録を開始した。尿潜血陽性対象者に対し、順天堂大学附属順天堂医院（センター病院とする）、東京慈恵会医科大学附属病院、宮崎大学医学部附属病院、琉球大学附属病院、山形大学附属病院、また各健診施設の附属診療所にて、血尿の2次スクリーニングを行う。また、一次登録コホートでの尿潜血陽性の母集団比率解析をもとに、二次登録コホートにおいて、母集団比率の再検証を行う。次に、2次スクリーニング対象者の追跡研究として、腎生検結果を含めた臨床経過・転帰のデータ収集を行い、データベースを構築する。インフォームドコンセントを得た上で、対象者の検体（血清5ml）は、各病院・診療所で回収されたのち、匿名符号化したうえで、順天堂大学医学部腎臓内科に送付される。臨床データの管理、バイオマーカーの測定、データ解析はすべて順天堂大学医学部腎臓内科で行われる。

b. 観察項目

研究対象者の年齢、性別、既往歴、現病歴を聴取する。また、血清クレアチニン（sCr）および血清免疫学的検査（免疫グロブリン、

補体)をエスアールエル検査会社に委託する。バイオマーカー (IgA、糖鎖異常 IgA1、IgA-IgG 免疫複合体、糖鎖異常 IgA1 特異的 IgA) については、我々がすでに確立した ELISA 系を用いて測定する。糖鎖異常 IgA1 については、協和発酵キリン(株)との共同研究で、モノクローナル抗体を用いた ELISA 系を開発し、大量検体の測定体制が可能となった協和メデックスの「KM アッセイセンター」に委託する。

・血中バイオマーカー

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きることから、当初のスコアリングシステムより血尿を除外し、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

各健診の臨床データから、尿蛋白陽性、あるいは、sCr 上昇を認める対象者も少なくないことが明らかとなり、結果報告の際に、その点も踏まえて、腎臓専門医受診を推奨する内容を加えることとした。上述したスコアリングシステムにより算出されたスコアを元にした判定(A, B, C)に、サブグループとして、蛋白尿陰性かつ sCr 正常を 1 群、蛋白尿陽性を 2 群、蛋白尿陰性かつ sCr 上昇を 3 群とした(別表 1)。測定されたバイオマーカー、各施設からの臨床情報、スコアリングシステムによる結果判定を Microsoft Access を用いたデータベースに入力し、研究協力施設および研究対象者に結果を送付した。A 判定といっても、一度は尿潜血陽性を認めていることから、検診または、腎臓専門医での経過観察を推奨する結果報告内容としている。上記の結果報告に基づき、同意が得られた 2 次スクリーニング受診者には、2 次スクリーニング施設にて精密検査・腎生検を推奨し、臨床的転帰の追跡を開始した。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセントを得た上で、対象者の検体(血清 5ml)は、各病院・診療所で回収されたのち、匿名符号化したうえで、順天堂大学医学部腎臓内科に送付される。センター病院および、各基幹病院や健診施設での倫理委員会はすでに承認済みである。

C. 研究結果

a. 研究体制と登録状況

初年度(平成 24 年度)にセンター施設である順天堂大学に事務局を立ち上げ、被験者情報・検体および測定データ情報を全て ID 化し、一元管理する本研究管理用データベースを構築し、フローマニュアルを作成するなど

さらに効率化を図った。一方で、測定委託会社とは安定かつ精度の高い糖鎖異常 IgA 測定系にむけたブラッシュアップを行いつつ、大量の検体測定と結果報告システムの整備も進めてきた。東京都 4 施設、宮崎県 4 施設の一次コホートからの尿潜血陽性者の登録に引き続き、平成 25 年度からは、沖縄県 4 施設、山形県 5 施設の二次登録コホートからの尿潜血陽性者の登録も開始した。平成 25 年には、尿潜血陽性者の外来窓口として順天堂大学病院内に「血尿外来」を立ち上げ、順調に維持・稼働させることができた。

研究登録期間内に上記 17 施設を受診した健診者総数は 15 万人以上であり、そのうち血尿陽性者は 5.3%であった。一次コホート 1431 名、二次コホートからも 1316 名の尿潜血陽性者を登録することができた。血尿陽性者のリクルート率は、施設間の差が比較的大きいものの、同意率に関しては、いずれの施設でも高率であり、平均 93.5%であった。また、平成 25 年度からスコアの妥当性および転帰の確認を目的としたフォローアップ研究も開始し、現在までに東京都 27 例、宮崎県 562 例の登録が進んでいる。

b. バイオマーカー測定系

平成 26 年 12 月末までに、東京都コホート 289 例、宮崎県コホート 1142 例、沖縄県コホート 1131 例、山形県コホート 185 例、合計 2747 検体について、同意取得後、匿名符号化し順次センター病院である順天堂大学に送付いただいた。各バイオマーカーの測定に際して、検体の頻回な凍結融解はデータに悪影響が出るため、当院での ELISA 用、「KM アッセイセンター」用、SRL 外部委託用 (sCr などの生化学検査) サンプル分注は 1 回の操作で行い、迅速な測定を行った。

c. スコアリングと結果判定

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

d. 診断スコアの再現性

診断スコアの妥当性および転帰の確認を目的としたフォローアップ研究について、まず、宮崎県の 148 登録症例について、1 年目および 2 年目の健診結果および、スコアについて解析した。尿潜血については、2 年目の再現性は 56%と低く、蛋白尿については、陽転化したケース、陰転化したケースともに 4 例ずつみられた。しかしながら、診断スコアについては 1 年目と 2 年目の結果間では、 $R^2=0.807$ と強い相関が認められた (別図 1)。1 年目スコアと 2 年目スコアが著しく異なるケースが散見されたが、各バイオマーカー値の変動がみられ、上気道炎や扁桃炎などの感染に伴い、一時的にバイオマーカー値が増加したものと考えられた (Suzuki H, et al. *J Biol Chem* 2014)。

D. 考察

研究開始から平成 26 年度までに、東京都、

宮崎県、沖縄県、山形県の計 17 施設から、合計 2747 例の登録が得られた。これは、適正な研究登録体制が確立された結果と考えられた。大量検体の測定、スコアリング・判定、結果送付にはかなりの時間を要するが、検体受領→測定・データ入力→判定→結果報告までの役割分担の明確化、フローマニュアルの作成、さらに外部委託会社 (KM メデックス) 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って作業の迅速化が図れたものと考えられる。

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

本研究の参加者は全員尿潜血陽性であるが、地域を問わず、約 7 割の対象者が女性であり、月経中の影響による尿潜血陽性者のような、再現性に乏しい尿潜血陽性者もいることが想定される。実際、各施設の血尿割合が 1.3 ~ 13.9% とばらつきが大きいことについては、施設毎で女性の月経に対する対応の違

いと考えられた。

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

また、リクルート率・同意率の高い施設から得られた結果を基にした解析では、スコア法による IgA 腎症陽性者の割合は 0.3 ~ 1.4% と推定され、潜在的 IgA 腎症患者規模が予想よりはるかに大きいことが判明した。さらに、各コホートにおいて、性差における B 判定率のリスクについて検討したところ、宮崎県を除く東京都、沖縄県、山形県においては、男性が女性よりも約 2 倍 B 判定率が高いことが判明した。このことは、女性においては生理の影響で尿潜血

偽陽性が影響しており、50歳以下の男性において、尿潜血が陽性になることは、潜在的 IgA 腎症を示唆する有意な所見と考えられる。

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

E . 結論

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

F . 健康危険情報

特記事項なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

- ・ Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N, Mariat C, Tomino Y, Julian BA, Novak J: Serum autoantibodies specific for galactose-deficient IgA1 associate with disease progression in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 23: 1579-1587, 2012
- ・ 鈴木 仁、富野康日己：「IgA 分子の糖鎖異常と発症・進展における役割」。腎と透析 72 巻 1 号, 東京医学社, 東京, 2012
- ・ 鈴木 仁、富野康日己：「IgA 腎症の病態における扁桃 B 細胞の役割および尿中糖鎖異常 IgA1 測定の有用性」。Annual Review 腎臓, 富野康日己 成田一衛 柏原直樹 編, 中外医学社 東京, 2012
- ・ Hastings MC, Moldoveanu Z, Suzuki H, Berthoux F, Julian BA, Sanders JT, Renfrow MB, Novak J, Wyatt RJ. Biomarkers in IgA nephropathy: relationship to pathogenetic hits. *Expert Opin Med Diagn* 7: 615-27, 2013
- ・ 鈴木 仁、鈴木祐介、富野康日己：IgA 腎症患者扁桃と TLR。Annual Review 腎臓: 47-56, 2013
- ・ Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Tomino Y, Gharavi AG, Novak J. Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes. *J Biol Chem* 21: 5330-9, 2014
- ・ Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka K, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. *PLoS One* 23: e98081, 2014
- ・ Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Ieiri N, Sato M, Sato T,

Taguma Y, Matsuoka J, Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y. Serum levels of galactose-deficient immunoglobulin (Ig) A1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 18: 770-777, 2014

・ Suzuki Y, Suzuki H, Makita Y, Takahata A, Takahashi K, Muto M, Sasaki Y, Kelimu A, Matsuzaki K, Yanagawa H, Okazaki K, Tomino Y. Diagnosis and activity assessment of immunoglobulin A nephropathy: current perspectives on noninvasive testing with aberrantly glycosylated immunoglobulin A-related biomarkers. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 7: 409-14, 2014

・ Nakata J, Suzuki Y, Suzuki H, Sato D, Kano T, Yanagawa H, Matsuzaki K, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y. Changes in Nephritogenic Serum Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy following Tonsillectomy and Steroid Therapy. *PLoS One* 21, e89707, 2014

・ 鈴木 仁、鈴木祐介：「IgA 腎症早期発見のための新規バイオマーカーを用いた血尿の2次スクリーニングの試み」。腎・高血圧の最新治療, 2015 in press

2 . 学会発表

・ Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Tomino Y, Gharavi AG, Novak J: Cytokine-mediated Dysregulation of Specific Glycosyltransferases Contribute to Aberrant Glycosylation of IgA1 in Patients with IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012

・ Suzuki H, Suzuki Y, Yanagawa H, Novak

J, Tomino Y: Tonsils of patients with IgA nephropathy contain cells producing aberrantly glycosylated IgA1 and anti-glycan antibodies: implications for tonsillectomy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012

・ Takahashi K, Suzuki H, Yamada K, Hall S, Moldoveanu Z, Poulsen K, Kilian M, Mestecky J, Julian BA, Renfrow MB, Novak J: Molecular Characterization of IgA1 Secreted by IgA1-producing Cell Lines from Patients with IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012

・ 鈴木 仁、佐竹健至、鈴木祐介、柳川宏之、富野 康日己: IgA 腎症の病態における糖鎖異常 IgA1 および糖鎖異常 IgA1 免疫複合体の役割 . 第 55 回日本腎臓学会、横浜、2012 学会誌 54, 139, 2012

・ 鈴木 仁、鈴木祐介、柳川宏之、中田純一郎、佐藤大介、池田勝久、堀越 哲、Jan Novak、富野 康日己: IgA 腎症患者における扁桃治療適応の科学的根拠 . 第 55 回日本腎臓学会、横浜、2012 学会誌 54, 139, 2012

・ 柳川宏之、鈴木 仁、鈴木祐介、松岡 淨、松崎慶一、堀越 哲、Jan Novak、富野康日己: IgA 腎症の新規非侵襲的診断法の確立 . 第 55 回日本腎臓学会、横浜、2012 学会誌 54, 154, 2012

・ Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y: Novel diagnostic approach for IgA nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012

・ 鈴木 仁、Milan Raska、鈴木祐介、山田耕嗣、Ali Gharavi、Jan Novak、富野康日己: 糖鎖不全 IgA1 の産生機序: サイトカイ

ンによる糖鎖修飾の制御 . 第 36 回 IgA 腎症研究会、東京、1 月 26 日、2013 年

・Suzuki H, Suzuki Y, Yanagawa H, Novak J, Tomino Y. Tonsils of patients with IgA nephropathy contain cells producing aberrantly glycosylated IgA1 and anti-glycan antibodies: Implications for tonsillectomy. ISN World Congress of Nephrology, 2013, Hong Kong

・Suzuki H. Potential Role of TLR in IgA Nephropathy. 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

・ Suzuki H, Yanagawa H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka J, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Novel diagnostic approach for IgA Nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN), Tokyo May 14-17, 2014

・Suzuki H, Yanagawa H, Suzuki Y, Satake K, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Pathogenic roles of aberrantly glycosylated IgA1 containing immune complexes in IgA nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN), Tokyo May 14-17, 2014

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

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1 . 特許取得

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

2 . 実用新案登録

特記事項なし

3. その他
特記事項なし

表1. 結果報告様式

A 本研究のスコアが極値の方			
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。尿蛋白(血尿)は認められませんでしたので、今後とも定期的な経過の観察をお勧めします。
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検査をお勧めします。
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検査をお勧めします。
B 本研究のスコアが両値の方			
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検査をお勧めします。
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、検査者によりやや高値を示しています。次年度の経過でも経過をみることをお勧めいたします。本病候を併発していたら、昨年と同じ経過観察を要していただきます。
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検査をお勧めします。
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、検査者により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検査をお勧めします。

表2A. 各コホートのB判定率

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

(平成26年12月末までの解析結果)

表2B. 尿潜血陽性者全対象におけるB判定率の性差(%)

	男性(%) vs 女性(%)	
宮崎県	8.9	vs 11.4
東京都	25.3	vs 13.9
沖縄県	19.2	vs 10.8
山形県	20.0	vs 9.3

男性のB判定率が女性の約2倍

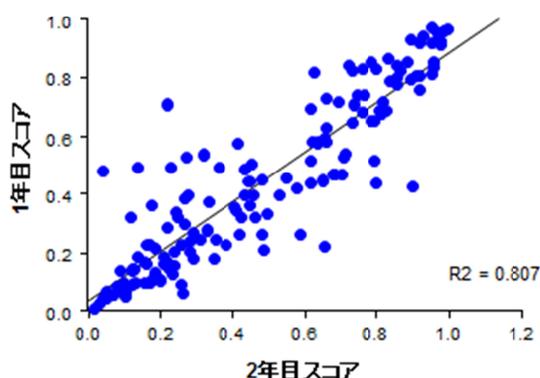


図1. 1年目スコアと2年目スコアの相関解析

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業 (腎疾患実用化研究事業)))

総合分担研究報告書

健診尿潜血陽性者中の診断スコア法によるIgA腎症の割合推定に関する調査

研究分担者

坂本 なほ子 順天堂大学医学部公衆衛生学教室・非常勤講師

研究要旨

IgA 腎症は、世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎であり、本邦に極めて多い腎疾患である。初発症状は血尿が主体で、本邦における発見機転は健診時の血尿が約 70%と大半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要する。鈴木らが開発した診断スコア法は、残血清を使用し侵襲なく IgA 腎症の診断を可能にする。これを用いて健康診断・人間ドッグ(1次スクリーニング)での尿潜血陽性者における潜在的 IgA 腎症患者の割合を推定することを、本研究の目的とする。平成 26 年度は、宮崎県のデータ 22,718 件を解析した。潜在的な IgA 腎症と判定される者の割合は 0.8% (95%CI; 0.7%-0.9%) と推定された。用いたスコア法は暫定的なものであり、今後、対象集団あるいは目的を明確にした上でのスコア法の確立と、検証研究が必要である。

A . 研究目的

IgA 腎症は、世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎であり、本邦に極めて多い腎疾患である。初発症状は血尿が主体で、本邦における発見機転は健診時の血尿が約 70%と大半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要する。

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

性者から潜在的な IgA 腎症患者をスクリーニングするものではないため、現時点では暫定的なものとなっている。

今年度は、この暫定スコア法を用いて健康診断・人間ドッグ(1次スクリーニング)での尿潜血陽性者における潜在的 IgA 腎症患者の割合を推定した。

B . 研究方法

a. 対象

都内 4 か所の健診施設、宮崎県内 4 か所の健診施設、沖縄県内 4 か所の健診施設、山形県内 4 か所の健診施設において、平成 24 年から 26 年の間の 1 年間(開始時期が

異なるので、それぞれ開始から)で健康診断および人間ドック(以下、健康診断)を受診し、検尿検査が施行された方で、受診時年齢が15~50歳、重篤な疾患や腎臓疾患を有しない方を調査対象とする。

解析には収集項目が全て把握できた13施設のデータを用いた。

b. 方法

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

割合推定に必要な収集情報は、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。本報告書は、統括報告書であるため、リクルート率等にかかわらず全13施設の結果を記載する。

C. 研究結果

a. 実施状況

全13施設における対象者数は120,245名であった。各施設の実施状況を表1にまとめた。施設G、H、Mでは、健康診断の他に人間ドックも実施されていたので、分けて集計した。

b. 割合の推定

表1から対象健診者集団における尿潜血陽性の割合と潜在的なIgA腎症と判定される割合および95%信頼区間を求めた

(表2)。ただし、生理中の女性は全員が尿潜血陽性者となること、また、参加者中の生理中女性の割合は尿潜血陽性者中の生理中女性の割合と等しいと仮定している。

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

同様に、潜在的なIgA腎症と判定される者の割合(表中は「判定割合」)も推定した。最低値は施設K、Mの0%、最高値は施設Bの1.4%であった。

表1 実施状況

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

表2 推定割合

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

D. 考察

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

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

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

潜在的なIgA腎症と判定される者の割合は、0%から1.4%と推定された。今回用いた暫定スコア法では、性差や生理の影響

が未検証なため、推定においても性別の検討や、厳密に生理中であるか否かの確認を行わなかった。今後、これらの検討を踏まえた上で、対象集団、あるいは、目的を明確にした上でのスコア法を確定し、検証することが必要である。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特記事項なし

2. 実用新案登録

特記事項なし

3. その他

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業 (腎疾患実用化研究事業)))

総合分担研究報告書

「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 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、新規導入モデル施設を選定し血尿 2 次スクリーニング体制汎用化の可能性について検討した。

モデル施設は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平成 23~26 年度において年間で学生(学部生、大学院生含む)約 20,000 人、職員約 6,000 人の健康診断を行っており、尿潜血陽性者の割合は 2~4%で推移していた。平成 26 年度は尿蛋白陽性者 85.5%、尿糖陽性者 83.1%が 2 次スクリーニングを受検しており、検尿を契機に発見される疾患への早期発見・早期治療への意識は高いと考えられた。

本研究から、京都大学健康科学センターは対象者数、外的妥当性、フォローアップ体制などは担保されており、血尿 2 次スクリーニングの施行は可能と考えられた。今後、本施設における展開およびスクリーニング体制の汎用化によって、血尿 2 次スクリーニングの普及が期待される。

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。

血尿の 2 次スクリーニング体制の汎用化および普及においては、対象施設における健診規模、フォローアップ体制などの必要要件を決定し、綿密なマニュアル作成などを行う必要がある。本研究は、新規導入におけるモデル施設として京都大学健康科学センターを選定し、本スクリーニングシステムの汎用化の可能性について検討することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、上記目的の達成のため下記の項目を行った。

1. 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。

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健康診断結果を調査し、平成 23 年度~26 年度（平成 26 年度は 11 月末日まで）における尿潜血陽性者の割合を算出した。

3. 検尿異常者のフォローアップ体制の評価

京都大学健康科学センターにおける検尿異常者のフォローアップ体制について受診勧奨者数・受検者数などの調査を行い、2 次スクリーニングの体制について評価した。

(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、個別の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

1. 健診対象者数および尿潜血陽性者数

京都大学健康科学センターは、年間で学生（学部生、大学院生含む）約 20,000 人、職員約 6,000 人余の健康診断を行っていた。検尿所見の異常者に対して、通常の啓発活動（ポスターなど）に加え、一部の異常者は診療所に呼び出し、2 次スクリーニング検査が行われ

ていた。表 1 に平成 23～26 年度における健診対象者、検尿所見の数を示す。

表 1：各年度における尿潜血陽性者数 (%)

	±	1+	2+	3+以上	有所見者合計	受診者合計
H23 学生	163 (0.8)	123 (0.6)	78 (0.4)	123 (0.6)	487 (2.4)	20010
H23 職員	82 (1.3)	59 (0.9)	24 (0.4)	48 (0.8)	213 (3.4)	6283
H24 学生	209 (1.1)	120 (0.6)	66 (0.3)	169 (0.9)	564 (2.8)	19882
H24 職員	94 (1.5)	59 (0.9)	35 (0.5)	58 (0.9)	246 (3.9)	6384
H25 学生	279 (1.4)	141 (0.7)	83 (0.4)	145 (0.7)	648 (3.3)	19637
H25 職員	118 (2.0)	41 (0.7)	34 (0.6)	55 (0.9)	248 (4.1)	6034
H26 学生	219 (1.1)	118(0.6)	51 (0.3)	132 (0.7)	520 (2.7)	19882
H26 職員	135 (2.2)	56 (0.9)	9 (0.1)	49 (0.8)	246 (4.0)	6226

2. 検尿異常者におけるフォローアップ者数の調査

京都大学健康科学センターでは学生定期健康診断における検尿異常者に対し診療所での 2 次スクリーニング検査が行われており、平成 26 年度は尿蛋白陽性者 (2+以上)、尿糖陽性者 (1+以上) に対して受診勧奨を行っていた。表 2 に平成 26 年度の受診勧奨者数および呼び出し者数および受検者数、結果通知者数を示す。

表 2：平成 26 年度学生定期健康診断における尿蛋白・尿糖 2 次スクリーニング受検者数(%)

	受診勧奨者数	受診者数	結果通知者数
尿蛋白 (2+以上)	62	53 (85.5)	45 (72.5)
尿糖 (1+以上)	77	64 (83.1)	62 (80.5)

D. 考察

1. 健康診断における尿潜血異常割合

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る。本年度は平成 23～26 年度 (平成 26 年は 11 月末日まで) の調査を行った。いずれの年度も血尿の有所見割合は 2～4% であり、東京都予防医学協会の既報¹⁾と比しても大きな違いは認めなかった。

¹⁾ 東京都予防医学協会年報 2011 年度版 P18～25

2. 2 次スクリーニング受検率および受検者の意識について

平成 26 年度の学生定期健康診断における尿蛋白・尿糖の陽性者への受診勧奨に対し、尿蛋白陽性者の 85.5%、尿糖陽性者の 83.1% が保健診療所での 2 次スクリーニングを受検していた。2 次スクリーニングの現場では発見される可能性のある疾患 (糸球体腎炎・糖尿病) やその予後などについての質問が多く、対象者の疾患の早期発見・早期治療への意識は高

いと考えられた。

尿所見異常は自覚症状を伴わないことがほとんどであるため、検尿後の 2 次スクリーニングにおいては受診勧奨に応じず、年余に渡り 2 次スクリーニングが行われないことが問題となる。本研究において受検率は高く、対象者の疾患に対する関心も高いことが示唆された。尿蛋白・尿糖陽性者の結果を尿潜血陽性者への結果へ直接外挿することはやや困難もあるが、血尿 2 次スクリーニングを行う場合も通常健康診断と適切な方法での啓蒙活動やリクルートを行うことで受検者数・受検者率を担保出来ると考えられた。

3. 血尿 2 次スクリーニング体制構築における可能性

血尿 2 次スクリーニング体制の構築においては、対象者数・外的妥当性・フォローアップ体制などが整備されていることが条件となる。以下、各点における考察を行う。

対象者数

京都大学健康科学センターは年間で学生約 20,000 人、職員約 6000 人余の健康診断を単施設で行っている。血尿陽性割合は 2~4%で推移しており、2 次スクリーニングの対象者は年間約 800 人前後と考えられる。本施設の対象者数は他の施設と比較し遜色ない結果であり、結果を考察するのに十分な人数と考えられる。

外的妥当性

京都大学は 10 学部 13000 人余の学部学生が所属し、教職員数も約 7000 人を数える総合大学である。このため対象者の年齢層は多岐に渡り、特に健診への意識がそれ程高くないと考えられる若年層を多く含んでいることが大きな特徴である。このため、結果を一般人口に適應することは容易であり、一般化可能性は高いと考えられる。

フォローアップ体制

上述の通り、検尿異常者への呼び出しに対しては 80%強が呼応しており、適切なフォローアップは可能と考えられた。一方、診療所の規模・人的リソースについては対象者数に対し充足しているとはいえず、ランダムサンプリングなどで代表性を担保した上でリクルートを行う必要がある。

E. 結論

京都大学健康科学センターは年間約 26,000 人の定期健康診断を行っており、尿潜血の陽性率は概ね 2~4%であった。対象者数、外的妥当性、フォローアップ体制は担保されており、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) 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]
- (2) 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
- (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 Oct;18(5):770-7. doi: 10.1007/s10157-013-0921-6. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24477513
- (4) 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.* 2014 Jun;18(3):481-6. doi: 10.1007/s10157-013-0849-x. Epub 2013 Aug 4. PMID: 23913115
- (5) 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.]
- (6) 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]
- (7) 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(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業)))

総合分担研究報告書

「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(血尿 2 次スクリーニング)。本研究は東京都内健診施設における血尿 2 次スクリーニングの汎用化のため、研究登録体制の整備および検体管理体制の確立を目的とした。

東京都内の 4 健診施設を一次スクリーニング施設として選定し、平成 24 年～26 年の 3 年間で計 320 人を登録した。事務局で検体回収から測定・結果のスコアリング・返送までのフローを一括して行い、研究期間内に登録者全員に対して IgA 腎症スコアの返送を完了した。平成 25 年度より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、計 29 名の登録を行った。登録者の年齢平均は 43.6 歳と IgA 腎症の好発年齢に一致しており、診断スコア上は 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された群が 75.9%を占めていた。

本研究において東京都内の健診施設における研究登録体制および検体登録体制を確立した。他地域においても、本研究で確立した体制を用いた血尿 2 次スクリーニングの普及が期待される。

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。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

東京都内における健診施設のうち、規模・位置関係を考慮し、公益財団法人東京都予防医学協会（以下予防医学協会）、医療法人社団こころとからだの元氣プラザ（以下元氣プラザ）、医療法人社団同友会（以下同友会）、医療法人財団慈生会野村病院（以下野村病院）の4施設を選定した。各施設において個別および合同の説明会を行い、各施設内の運営体制の整備および契約健保組合や学校法人に対する研究参加同意を成立させた。

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 IgA 腎症スコアを算出するスコアリングシステムを実装し、登録患者に対してスコアの算出を行った。

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。

7. 中間報告会の開催

研究期間中に、計 4 回の中間解析報告会議を行い、登録状況の広報や各年度の総括・登録状況、スコアリングの現状、リクルート率の確認、今後の研究計画などを報告した。また、各施設の運営上の問題点を共有し、改善策について検討を行った。

8. フォローアップ研究の開始

平成 25 年度より、スコア返送者に対してスコアの妥当性および転帰の確認を目的としたフォローアップ研究を順天堂大学および慈恵医科大学で開始した。

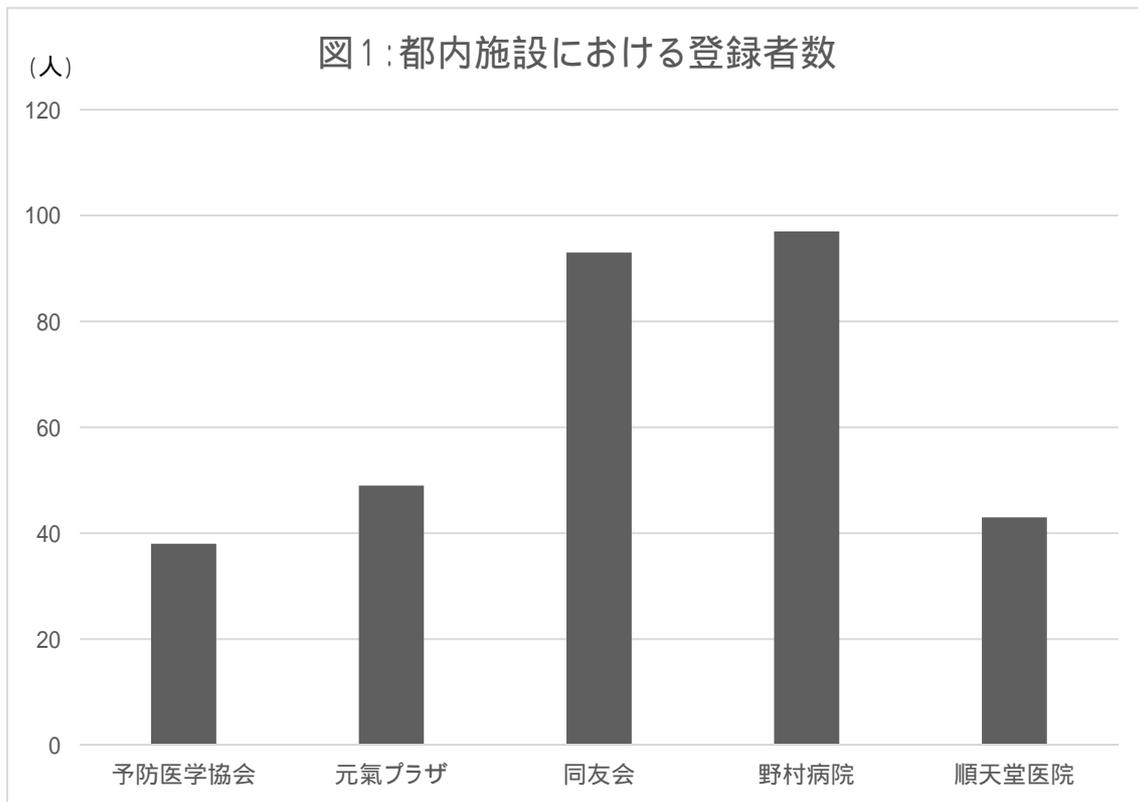
(倫理面への配慮)

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。
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. 各施設における登録者数について

各施設における登録者数（図1）、同意率（表）を示す。



表：各健診施設における同意率

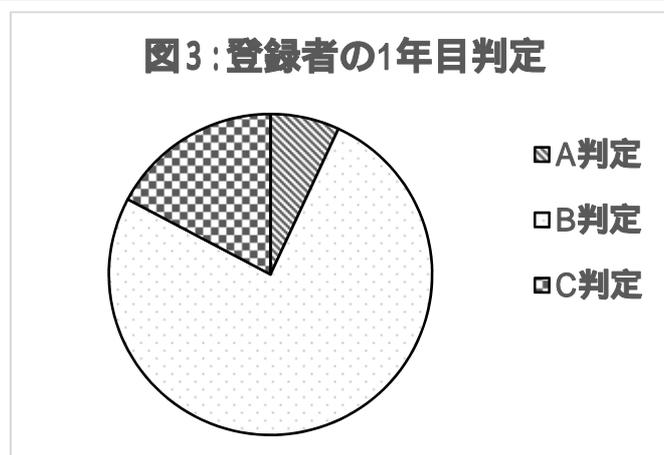
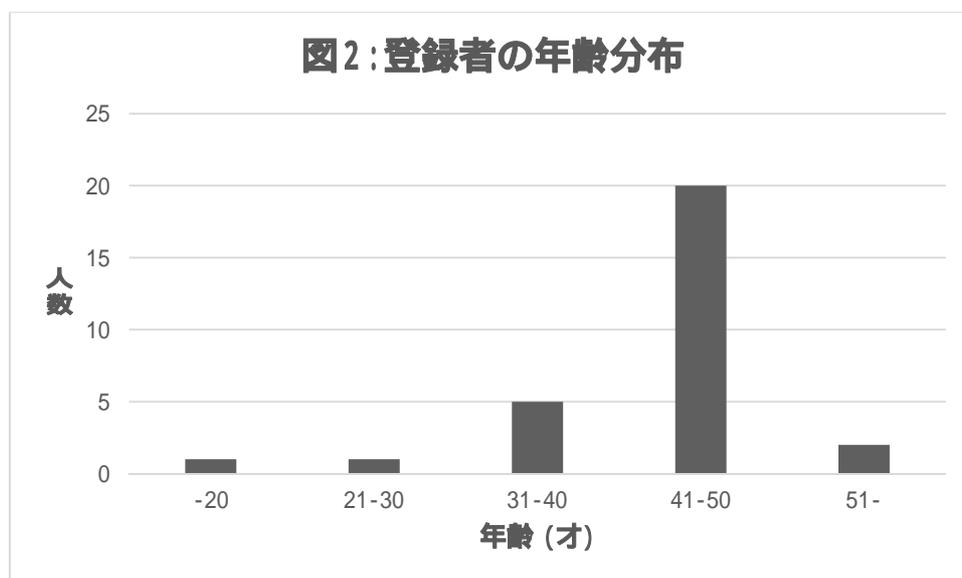
施設名	同意率(登録者数/リクルート者数)
予防医学協会	22.4 %
元氣プラザ	6.7 %
同友会	20.4 %
野村病院	58.4 %

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 日時点で全ての対象者(320名)に対して結果が返送された。

3. フォロー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. 患者登録人数について

期間中に計 6 施設から 320 名の登録が行われた(図 1)。健診 4 施設における同意率は 6~58%であった(表 1)研究開始当初よりリクルート人数および同意率には施設間に差が認められており、適宜、専門外来設置による人員増強、関係医師への周知などによる研究体制の改善に努めた。しかしながら、最終的な施設ごとの患者同意率は 6~58%とばらつきが生じており、登録者数、同意率については各施設における健診体制・意識の違いなどが大きく影響していることが示唆された。

2. スコア返送までのフローについて

平成 25 年 6 月よりスコアの返送を開始し、平成 26 年 12 月末の時点で登録者全員にスコアを返送した。本研究においては検体回収、測定およびスコアリング、結果返却までを一括して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。

3. 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、計 6 施設から 320 名の対象者を登録した。対象者全員に測定およびスコアリング、結果の返送を行い、対象者の一部はフォローアップ研究に登録された。患者登録数・同意率にはやや施設間の差が認められたが、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
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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*. 2014 Jun;18(3):481-6. doi: 10.1007/s10157-013-0849-x. Epub 2013 Aug 4. PMID: 23913115
16. 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.]
17. 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]
18. Yokote S, Yokoo T, Matsumoto K, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. The effect of metanephros transplantation on blood pressure in anephric rats with induced acute hypotension. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Sep;27(9):3449-3455.
19. Yokote S, Yokoo T, Matsumoto K, Ohkido I, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Metanephros transplantation inhibits the progression of vascular calcification in rats with adenine-induced renal failure. *Nephron Exp Nephrol*. 2012;120(1):e32-40.
20. Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kanzaki G, Koike K, Ikegami M, Kawamura T, Hosoya T. Low glomerular density with glomerulomegaly in obesity-related glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 May;7(5):735-741.
21. Hosoya T, Kuriyama S, Ohno I, Kawamura T, Ogura M, Ikeda M, Ishikawa M, Hayashi F, Kanai T, Tomonari H, Soejima M, Akaba K, Tokudome G, Endo S, Fukui

A, Gomi H, Hamaguchi A, Hanaoka K, Hara Y, Hara Y, Hasegawa T, Hayakawa H, Hikida M, Hirano K, Horiguchi M, Hosoya M, Ichida K, Imai T, Ishii T, Ishikawa H, Kameda C, Kasai T, Kobayashi A, Kobayashi H, Kurashige M, Kusama Y, Maezawa H, Maezawa Y, Maruyama Y, Matsuda H, Matsuo N, Matsuo T, Miura Y, Miyajima M, Miyakawa M, Miyazaki Y, Mizuguchi M, Nakao M, Nokano H, Ohkido I, Ohtsuka Y, Okada K, Okamoto H, Okonogi H, Saikawa H, Saito H, Sekiguchi C, Suetsugu Y, Sugano N, Suzuki T, Suzuki T, Takahashi H, Takahashi Y, Takamizawa S, Takane K, Morita T, Takazoe K, Tanaka H, Tanaka S, Terawaki H, Toyoshima R, Tsuboi N, Udagawa T, Ueda H, Ueda Y, Uetake M, Unemura S, Utsunomiya M, Utsunomiya Y, Yamada T, Yamada Y, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Yokoo T, Yokoyama K, Yonezawa H, Yoshida H, Yoshida M, Yoshizawa T.

Antihypertensive effect of a fixed-dose combination of losartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled hypertension: a multicenter study. Clin Exp Nephrol. 2012 Apr;16(2):269-278.

22. Tsuboi N, Kawamura T, Okonogi H, Ishii T, Hosoya T. The long-term antiproteinuric effect of eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with non-diabetic chronic kidney disease. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2012 Mar;13(1):113-117.
23. Okonogi H, Kawamura T, Matsuo N, Takahashi Y, Yamamoto I, Yoshida H, Koike K, Yokoo T, Joh K, Utsunomiya Y, Hanaoka K, Hosoya T. Successful treatment of adult IgA nephropathy with nephrotic-level proteinuria by combination therapy including long-term coadministration of mizoribine. Case Rep Nephrol Urol. 2012 Jan;2(1):53-58.

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 .
3. 川村哲也 . 国際分類と日本における分類の比較 . 第 56 回日本腎臓学会学術総会 教育講演 1 . 東京 2013 年 5 月 .
4. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K, Hirano K, Matsushima M, Yokoo T, Suzuki Y, Shibata T, Yasuda T, Matsuo S, Tomino Y. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with IgA nephropathy. 13th International Symposium on IgA Nephropathy. Nanjing, China. June, 2013.
5. 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.

6. 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 .
7. 川村 哲也 . IgA 腎症における扁桃・ステロイドパルス療法 - 適応と今後の課題 . 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会 よくわかるシリーズ . 新潟 2012 年 10 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

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業 (腎疾患実用化研究事業)))

総合分担研究報告書

「IgA腎症新規バイオマーカーを用いた血尿の2次スクリーニングの試み」
宮崎県での活動

研究分担者

藤元昭一 宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座 教授

研究協力者

佐藤祐二 宮崎大学附属病院 血液浄化療法部 准教授

菊池正雄 宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野 助教

小松弘幸 宮崎大学医学教育改革推進センター 准教授

福田顕弘 宮崎大学附属病院 血液浄化療法部 医員

研究要旨

IgA 腎症は最も頻度の高い糸球体腎炎で、本邦に極めて多い腎疾患である。発見機転は健診時の血尿が大半を占め、確定診断には入院による腎生検を要する。IgA 腎症は治療未介入の場合、約4割が末期腎不全に至る予後不良の疾患である。近年扁桃摘出+ステロイドパルス併用療法の良好な治療成績が得られており、早期診断、早期治療介入できれば、寛解誘導が可能である。順天堂大学では、糖鎖異常 IgA およびその糖鎖異常部位を認識する自己抗体との免疫複合体が病因と深く関わり、疾患活動性によく相関することを見出した。さらに、それらバイオマーカーを用いた特異度 81%・感度 91%で診断可能な scoring system を開発した。

宮崎県の代表的な健診施設を抽出し、各施設の協力のもと倫理委員会の承認を得て、上記診断方法を用いて1次健診での尿潜血陽性者における潜在的 IgA 腎症患者の割合を明らかにし、IgA 腎症の早期診断・治療介入の礎とすることを目的とし「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者中の診断スコア法による IgA 腎症患者の割合に関する調査」研究を開始した。本研究は2013年9月に終了し、宮崎県4施設で計13127例より同意書を取得し、1171例の血尿患者の検体を収集した。

次に、血尿陽性患者1171名の臨床転機および上記スコアの推移を観察するために、「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者の診断スコア法フォローアップ研究」として2013年5月27日に倫理委員会の承認を得て開始した。1年間のフォローアップ期間で対象938例中514例のフォローアップを行った。

研究目的

上記背景をふまえ、宮崎県の4つの健診センターの協力を得て健診受診者を対象に、上記診断方法を用いて1次スクリーニングでの尿潜血陽性者における潜在的IgA腎症患者の割合を明らかにし、IgA腎症の早期診断・治療介入の礎とすることを、本研究の目的とし、平成24～25年度は「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者中の診断スコア法によるIgA腎症患者の割合に関する調査」を行う。

平成26年度からはさらに、上記研究参加者の腎臓に関する臨床的転帰を専門外来でフォローアップするとともに、健診施設での同スコア診断を継続して行うことを目的とし「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者の診断スコア法フォローアップ研究」を行う。

研究方法

宮崎県の4つの健診施設（社会保険宮崎江南病、古賀健診センター、平和台病院、延岡医師会病院）の協力を得て、20～50歳の健診者で2次検査を要する尿潜血陽性者を、1年間に限定しエントリーする。宮崎大学を主要窓口とし、同意書を取得できた対象者の血液検体および臨床情報を各病院・診療所で回収されたのち、匿名符号化したうえで、順天堂大学に集約する。臨床データの管理、バイオマーカーの測定、データ解析はすべて順天堂大学医学部腎臓内科で行われる。開始1年半で全検体の測定を終了し、その後はデータ解析と陽性者の臨床転帰を追跡する。

陽性者の追跡に関しては、上記4施設のうち同意を得た2施設（古賀健診センター、平和台病院）の協力を得て1年間フォローアップを行う。具体的には、「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者中の診断スコア法によるIgA腎症患者の割合に関する調査」フィードバック時に、本研究の案内及び診断スコア法の結果を同封する。同結果には、「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者中の診断スコア法によるIgA腎症患者の割合に関する調査」でのスコア診断法の程度により、専門外来受診または健診施設受診の継続を薦める内容を記載している。本研究への参加を同意する者は署名した同意書を持参し、各腎臓内科専門外来、もしくは健診施設を受診していただき、研究を進める。

センター病院および、各基幹病院や健診施設での倫理委員会はすでに承認済みである。

（倫理面への配慮）

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」でいうところの観察研究に該当するため、当該指針並びにヘルシンキ宣言や他の関係法令等に準拠して実施するものとする。

本調査は、各施設において得られた被験者情報については、当該施設において連結可能匿名化を行い、データの集計を行う機関（順天堂大学）には匿名化された医療情報のみが提出されるため、被験者の個人情報には厳重に保護される。なお、当該施設においては、被験者と匿名化された医療情報を連結（識別）するためのファイルについて、アクセス制限を付与する等の処理を行い、被験者の個人情報保護や研究者によるバイアス等に最大限配

慮する。

研究結果

1. 「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者中の診断スコア法による IgA 腎症患者の割合に関する調査」

2012年3月27日に宮崎大学での倫理委員会の承認が得られ、その後、各健診施設での承認も得られたため、同研究を順次開始した。2013年9月末で本研究は終了し、結果は下記表の通りである。対象者における血尿の割合に比較して、同意書取得者における血尿の割合が多かった。(生理中の対象者も含む)。

本研究における 20 歳～50 歳の健診受診者

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

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

2. 「健診で尿潜血陽性を指摘された受診者の診断スコア法フォローアップ研究」

2013年5月27日に宮崎大学での倫理委員会の承認が得られ、その後、各健診施設での承認も得られたため、同研究を順次開始した。2014年9月末で本研究は終了し、対象 938例中 514名のフォローアップができた。

現在までにスコア法で IgA 腎症の可能性が高いと判定された症例の 3例と中間値の 1例の計 4例に腎生検を行い、2例が IgA 腎症、1例が IgA 沈着症であった。

今後は、フォローアップのデータ解析と陽性者の臨床転帰をさらに追跡する。

考察

今回の基礎検討で、検尿システム、特に血尿に関する標準化が図れば、IgA 腎症の早期発見・診断・治療介入による予防ばかりでなく、非専門医の血尿に関する適正な判断を可能にし、大幅な医療費の削減につながる点でも画期的であり、極めて重要な研究と考える。

また、今後、同研究参加者の臨床転機を追跡することにより本スコア法の有用性についての検証を行うことが重要である。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表：

1. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K, Hirano K, Matsushima M, Utsunomiya Y, Ogura M, Yokoo T, Okonogi H, Ishii T, Hamaguchi A, Ueda H, Furuu A, Horikoshi S, Suzuki Y, Shibata T, Yasuda T, Shirai S, Imasawa T, Kanozawa K, Wada A, Yamaji I, Miura N, Imai H, Kasai K, Soma J, Fujimoto S, Matsuo S, Tomino Y; The Special IgA Nephropathy Study Group: A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 29(8):1546-53, 2014
2. 小松弘幸, 中川秀人, 岩切太幹志, 戸井田達典, 福田顕弘, 菊池正雄, 佐藤祐二, 北村和雄, 藤元昭一 : IgA 腎症を原疾患とする長期維持透析患者の特徴 . 日腎会誌 2014 ; 56 (8) : 1251-1259
3. Komatsu H, Kikuchi M, Nakagawa H, Fukuda A, Iwakiri T, Toida T, Sato Y, Kitamura K, Fujimoto S: Long-term survival of patients with IgA nephropathy after dialysis therapy. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(6):649-56
4. 小松弘幸, 佐藤祐二, 菊池正雄, 中川秀人, 福田顕弘, 岩切太幹志, 戸井田達典, 北村和雄, 藤元昭一 : 若年(ティーンエイジ)で診断された IgA 腎症患者の臨床病理学的特徴と予後因子の解析。 宮崎医学会誌 37:111-118, 2013
5. Komatsu H, Fujimoto S, Kikuchi M, Sato Y, Kitamura K: Tonsillectomy delays progression of advanced IgA nephropathy to end-stage kidney disease. *Ren Fail* 34:448-53, 2012

2. 学会発表：

1. 福田顕弘, 岩切太幹志, 小松弘幸, 菊池正雄, 佐藤祐二, 藤元昭一 : IgA 腎症における尿中ポドサイト mRNA の有用性の検討 . 第 37 回 IgA 腎症研究会 2014.1.25
2. Fukuda A, Sato Y, Iwakiri T, Komatsu H, Kikuchi M, Kitamura K, Fujimoto S: Urine podocyte mRNAs as useful biomarker in human glomerular diseases. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014.5.16 (Tokyo, Japan)
3. Komatsu H, Fukuda A, Sato Y, Miyamoto T, Nakata T, Nishino T, Tamura M, Tomo T, Miyazaki M, Fujimoto S: Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy

on clinical remission of IgA nephropathy with mild proteinuria.

The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014.5.16 (Tokyo, Japan)

4. Komatsu H, Sato Y, Miyamoto T, Nakata T, Nishino T, Tamura M, MD, Tomo T, Miyazaki M, Fujimoto S: Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy with mild proteinuria: A multicenter study.

ASN 46th annual meeting & scientific exposition 2013.11 (Atlanta, USA)

5. 小松弘幸, 岩切太幹志, 戸井田達典, 辰元真理子, 菊池正雄, 福田顕弘, 福留理恵, 酒井理歌, 中川秀人, 佐藤祐二, 北村和雄, 藤元昭一: IgA 腎症による維持透析患者の特徴。第 58 回日本透析医学会学術集会・総会 2013.6 (博多)

6. 福田顕弘, 岩切太幹志, 小松弘幸, 酒井理歌, 戸井田達典, 辰元真理子, 中川秀人, 菊池正雄, 佐藤祐二, 北村和雄, 藤元昭一: 尿中ポドサイト mRNA は IgA 腎症の病勢及び活動性の評価に有用である。第 56 回日本腎臓学会学術総会 2013.5 (東京)

7. 鈴木祐介, 鈴木仁, 坂本なほ子, 藤元昭一, 川村哲也, 富野康日己: シンポジウム IgA 腎症新規バイオマーカーを用いた血尿 2 次スクリーニングの試み。第 56 回日本腎臓学会学術総会 2013.5 (東京)

8. 小松弘幸, 佐藤祐二, 宮本哲, 中田健, 西野友哉, 田村雅仁, 友雅司, 宮崎正信, 藤元昭一: 軽度蛋白尿を呈する IgA 腎症患者に対する扁桃摘出術 + ステロイドパルス療法の有用性。第 37 回 IgA 腎症研究会 2013.1 (東京)

9. 福田顕弘, 岩切太幹志, 小松弘幸, 菊池正雄, 佐藤祐二, 藤元昭一: IgA 腎症における尿中ポドサイト mRNA の有用性。第 37 回 IgA 腎症研究会 2013.1 (東京)

10. Miyamoto T, Nishino T, Nakata T, Sato Y, Arai H, Ishida K, Ishimatsu N, Komatsu H, Miyazaki M, Tomo T, Tamura M, Fujimoto S: Impacts of Tonsillectomy Plus Steroid Pulse Therapy on IgA Nephropathy Depending on Histological Classification: A Multicenter Cohort Study.

ASN 46th annual meeting & scientific exposition 2012.11 (San Diego, USA)

11. Komatsu H, Fukuda A, Kikuchi M, Sato Y, Fujimoto S: Long-Term Survival after Dialysis Therapy in Patients with IgA Nephropathy.

ASN 46th annual meeting & scientific exposition 2012.11 (San Diego, USA)

12. Fukuda A, Iwakiri T, Komatsu H, Toida T, Tatsumoto M, Nakagawa H, Kikuchi M, Sato Y, Kitamura K, Fujimoto S: Urine Podocin:Nephrin mRNA Ratio (U-PNR) as a Useful Biomarker in IgA Nephropathy.

ASN 46th annual meeting & scientific exposition 2012.11 (San Diego, USA)

知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業 (腎疾患実用化研究事業)))

総合分担研究報告書

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 25～26 年度に、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 185 例から血清検体と臨床情報を収集し、情報のスコア化により各例の IgA 腎症の可能性を評価した。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。検査指標のスコア化の結果、185 例中 21 例 (11.4%) が、IgA 腎症の可能性が高いと判定され、腎専門医への受診が勧められた。今後、さらに解析が進めば、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 25～26 年度に、山形県内の健診施設に本研究について説明し、協力同意を得る。

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 25～26 年度に、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 1 月～平成 26 年 12 月末までで計 185 例（山形市医師会健診センター 24 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 101 例、高畠町役場げんき館 17 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 値を測定した。

D. 考察

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 185 例の尿潜血陽性者の検体を収集し、判定結果をフィードバックすることが可能であった。

検査指標のスコア化の結果、185 例中 21 例（11.4%）が、IgA 腎症の可能性が高いと判定され、腎専門医への受診が勧められた。

今後、さらには他集団との比較や腎生検結果などの追跡調査による解析が進めば、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、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(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業)))

総合分担研究報告書

沖縄県健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と 検体管理体制の確立にむけた研究

特定健康診査による個人リスク評価に基づく、保健指導と連結した効果的な
慢性腎臓病(CKD)地域医療連携システムの制度設計

分担研究者

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

比嘉 政昭 沖縄県健康づくり財団・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:

住民健診受診者で血尿陽性者を対象に診断スコア法によるIgA腎症患者の割合を調査する目的で、沖縄県内の4つの住民健診施設(ちばなクリニック、沖縄県健康づくり財団、浦添総合病院健診センター、豊見城中央病院)の協力により、1131名より検体の提出を受けた。A判定645名(57%)、B判定147名(13%)、C判定339名(30%)であった。今後、経過観察および一部に腎生検を施行しIgA腎症か否かを追跡し、診断スコアの有用性を検討する必要がある。本研究にてIgA腎症の可能性が高いと判定されたA判定の受診者について県内の医療機関の協力を得て、再検査の情報収集体制を整えている。

A. 研究目的

住民健診受診者で血尿陽性者を対象に診断スコア法によるIgA腎症患者の割合を調査する。

いては後日、本人へ通知する。本年度までに二次検査成績の結果を持参して各医療機関の受診者について情報収集体制を整えつつある。

B. 研究方法

沖縄県内の4つの住民健診施設(ちばなクリニック、沖縄県健康づくり財団、浦添総合病院健診センター、豊見城中央病院)を受診し試験紙法による検尿において血尿陽性であった受診者を対象とする。研究の目的を説明し、同意を得たうえで検体の一部を順天堂大学へ送付する。検査結果につ

(倫理面への配慮)

患者の個人情報には匿名化し、個人を特定できないようにし、集団として公表する。

C. 研究結果

研究対象者数

施設名	受診種別	健診受診者総数
浦添総合病院健診センター	健康診断	10751
	人間ドック	9690
敬愛会ちばなクリニック	健康診断	445
	人間ドック	8596
豊見城中央病院附属健康管理センター	健康診断	19162
沖縄県健康づくり財団(名称変更)	人間ドック	14735
沖縄県施設総計		63379

施設名	受診種別	血尿総数	リケルト数	検体数(参加同意者)
浦添総合病院健診センター	健康診断	262	262	196
	人間ドック	186	186	157
敬愛会ちばなクリニック	健康診断	55	55	25
	人間ドック	575	575	199
豊見城中央病院附属健康管理センター	健康診断	723	469	316
沖縄県健康づくり財団(名称変更)	人間ドック	826	252	247
沖縄県施設総計		2627	1799	1140

施設名	受診種別	判定数	解析結果返信数
浦添総合病院健診センター	健康診断	196	353
	人間ドック	157	
敬愛会ちばなクリニック	健康診断	25	224
	人間ドック	199	
豊見城中央病院附属健康管理センター	健康診断	315	315
沖縄県健康づくり財団(名称変更)	人間ドック	247	247
沖縄県施設総計		1139	1139

施設名	受診種別	判定数	対象外合計	研究対象者数
浦添総合病院健診センター	健康診断	196	0	196
	人間ドック	157	0	157
敬愛会ちばなクリニック	健康診断	25	0	25
	人間ドック	199	0	199
豊見城中央病院附属健康管理センター	健康診断	315	8	307
沖縄県健康づくり財団(名称変更)	人間ドック	247	0	247
沖縄県施設総計		1139	8	1131

母集団人数把握

施設名	受診種別	検体数(参加同意者)	対象外合計	研究対象者数
浦添総合病院健診センター	健康診断	196	0	196
	人間ドック	157	0	157
敬愛会ちばなクリニック	健康診断	25	0	25
	人間ドック	199	0	199
豊見城中央病院附属健康管理センター	健康診断	316	9	307
沖縄県健康づくり財団(名称変更)	人間ドック	247	0	247
沖縄県施設総計		1140	9	1131

施設名	受診種別	研究対象者数	生理数		B判定数	
			生理数(全検)	非生理(全)	全検体中	生理中
浦添総合病院健診センター	健康診断	196	14	182	26	2
	人間ドック	157	7	150	27	1
敬愛会ちばなクリニック	健康診断	25	0	25	2	0
	人間ドック	199	17	182	28	2
豊見城中央病院附属健康管理センター	健康診断	307	0	307	42	0
沖縄県健康づくり財団(名称変更)	人間ドック	247	36	211	22	0
沖縄県施設総計		1131	74	1057	147	5

研究対象者の結果報告判定内容

判定内容	各施設名			
	浦添総合	ちばな	豊見城	健康づくり
A1	154	125	170	151
A2	7	5	1	2
A3	14	5	6	5
A判定	175	135	177	158
B	53	30	42	22
B判定	53	30	42	22
C1	102	56	82	56
C2	15	2	1	7
C3	8	1	5	4
C判定	125	59	88	67
判定数	353	224	307	247
未判定	0	0	0	0
研究検体数	353	224	307	247
男	107	41	91	59
女	246	183	216	188

生理者	21	17	0	36
すべての登録状況				
対象外				
51歳以上				
血清不足				
欠番			1	
尿潜血対象外			8	
2回目健診				
登録数	353	224	316	247
健診	196	23		
ドック	157	196		

D. 考察

今後、経過観察および一部に腎生検を施行しIgA腎症か否かを追跡し、診断スコアの有用性を検討する必要がある。各健診センターの病診連携体制は整っているため、紹介先はほぼ完全に把握が可能である。次年度以降に再検査結果の情報を収集する予定である。

E. 結論

沖縄県における4か所の健診施設より協力を得て、1131検体提出を得た。今後、A判定とされた645名(全体の57%)について確認調査が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

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
鈴木祐介	「IgA腎症、紫斑病性腎症」	福井次矢・高木誠、小室一誠	今日の治療指針	医学書院	in press	2015
鈴木祐介	「IgA腎症」 Newエッセンシャル	富野康日己	腎臓内科学	医歯薬出版	in press	2015
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	2014
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	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 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
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 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
鈴木 仁、鈴木 祐介、富野康日己	IgA腎症患者扁桃とTLR		Annual Review2013	中外医学社	東京	2013
鈴木 祐介	「透析の医療保険はどうなっていますか？」	富野康日己	ナーシングケアQ&A	総合医学社	東京	2012
川村 哲也、鈴木 祐介	CKD関連ガイドラインを臨床に活かすIgA腎症	富野康日己	Nephrology Frontier	メディカルレビュー社	大阪	2012
鈴木 祐介	「IgA腎症とはどういう疾患ですか？」	富野康日己	CKD 診療 連携 Evidence & Tips	中外医学社	東京	2012
鈴木 祐介	「IgA腎症での扁桃摘出術とステロイドパルス併用療法とは何ですか？」	富野康日己	CKD 診療 連携 Evidence & Tips	中外医学社	東京	2012
毎熊 政行、鈴木 祐介、富野康日己	IgA腎症と紫斑病性腎炎		腎と透析	東京医学社	東京	2012
鈴木 仁、富野 康日己	IgA分子の糖鎖異常と発症・進展における役割		腎と透析	東京医学社	東京	2012

【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	巻頭言 「企画にあたって」腎・高血圧の最新治療 特集「血尿の診断と臨床判断の標準化」	腎・高血圧の最新治療	10		2015
鈴木仁、鈴木祐介	「IgA腎症早期発見のための新規バイオマーカーを用いた血尿の2次スクリーニングの試み」	腎・高血圧の最新治療	10		2015
鈴木祐介、鈴木仁、富野康日己	病因に基づくバイオマーカーを用いたIgA腎症の早期発見・診断・治療の試み	Annual Review 2015腎臓		102-107	2015
高畑暁子、鈴木祐介	IgA腎症における性差 性ホルモンの役割	科学評論社「腎臓内科・泌尿器科		in press	2015
牧田侑子、鈴木祐介	IgA腎症・IgA血管炎	腎と透析		in press	2015
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、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
鈴木 祐介	くるみ割り人形症候群-知っておきたい内科症候群	南江堂		1407-0410	2012
鈴木祐介	IgA腎症のバイオマーカーと治療戦略 根治治療開発のための条件	医歯薬ジャーナル			2012
川村哲也、鈴木祐介	CKD関連ガイドラインを臨床に活かすIgA腎症	Nephrology Frontier 11			2012
鈴木 祐介	IgA腎症のバイオマーカーと治療戦略～根治治療開発のための条件～	医薬ジャーナル		2595-2599	2012

【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, Suzuki H, Yasutake J, Tomino Y.	Paradigm shift in activity assessment of IgA nephropathy- optimizing the next generation of diagnostic and therapeutic maneuvers via glycan-targeting.	Expert Opinion on Biological Therapy	20	1-11	2015
Stuchlova Horynova M, Vrablikova A, Stewart TJ, Takahashi K, Czernekova L, Yamada K, Suzuki H, Julian BA, Renfrow MB, Novak J, Raska M.	N-Acetylgalactosaminide 2,6-sialyltransferase II is a candidate enzyme for sialylation of galactose-deficient IgA1, the key autoantigen in IgA nephropathy.	Nephrol Dial Transplant.	30	234-238	2015
Sonoda Y, Gohda T, Suzuki Y, Omote K, Ishizaka M, Matsuoka J, Tomino Y.	Circulating TNF Receptors 1 and 2 Are Associated with the Severity of Renal Interstitial Fibrosis in IgA Nephropathy.	PLOS ONE	in press		2015
Satake K, Shimizu Y, Sasaki Y, Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Horikoshi S, Honda S, Shibuya K, Shibuya A, Tomino Y	Serum under-O-glycosylated IgA1 level is not correlated with glomerular IgA deposition based upon heterogeneity in the composition of immune complexes in IgA nephropathy.	BMC Nephrol.	15	89	2014
Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka K, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y.	A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases.	PLoS One.	e98081.		2014
Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Ieiri N, Sato M, Sato T, Taguma Y, Matsuoka J, Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y.	Serum levels of galactose-deficient immunoglobulin (Ig) A1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy.	Clin Exp Nephrol.	18	770-777	2014

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.	e89707.		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.	e90558.		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, Furuu A, Horikoshi S, Suzuki Y, Shibata T, Yasuda T, Shirai S, Imasawa T, Kanozawa K, Wada A, Yamaji I, Miura N, Imai H, Kasai K, Soma J, Fujimoto S, Matsuo S, Tomino Y	The Special IgA Nephropathy Study Group. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with IgA nephropathy.	Nephrol Dial Transplant	29	1546-1553	2014
Aizawa M, Suzuki Y, Suzuki H, Pang H, Kihara M, Nakata J, Yamaji K, Horikoshi S, Tomino Y	Uncoupling of glomerular IgA deposition and disease progression in alymphoplasia mice with IgA nephropathy.	PLOS ONE.	e95365.		2014
Suzuki Y, Suzuki H, Makita Y, Takahata A, Takahashi K, Muto M, Sasaki Y, Kelimu A, Matsuzaki K, Yanagawa H, Okazaki K, Tomino Y.	Diagnosis and activity assessment of IgA nephropathy: current perspectives on non-invasive testing with aberrantly glycosylated IgA-related biomarkers.	Int J Nephrol Renovasc Dis.	7	409-414	2014
Honjo K, Kubagawa Y, Suzuki Y, Takagi M, Ohno H, Bucy RP, Izui S, Kubagawa H.	Enhanced auto-antibody production and Mott cell formation in Fc μ R-deficient autoimmune mice.	Int Immunol.	26	659-672	2014

Yamaji K, Suzuki Y, Suzuki H, Satake K, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y.	The kinetics of glomerular deposition of nephritogenic IgA.	PLoS One.	e113005		2014
Makita Y, Tanaka Y, Shimizu Y, Takeda Y, Kanamaru Y, Ohsawa I, Suzuki Y, Kurusu A, Horikoshi S, Tomino Y.	A case of Fabry disease, in which renal symptoms served as a diagnostic prompt.	Juntendo Medical Journal 2014		353-357.	2014
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.	18	475-80	2014
Kirylyuk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, Choi M, Verbitsky M, Fasel D, Lata S, Prakash S, Shapiro S, Fischman C, Snyder HJ, Appel G, Izzi C, Viola BF, Dallera N, Del Vecchio L, Barlassina C, Salvi E, Bertinetto FE, Amoroso A, Savoldi S, Rocchietti M, Amore A, Peruzzi L, Coppo R, Salvadori M, Ravani P, Magistroni R, Ghiggeri GM, Caridi G, Bodria M, Lugani F, Allegri L, Delsante M, Maiorana M, Magnano A, Frasca G, Boer E, Boscutti G, Ponticelli C, Mignani	Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens.	Nature Genet.	46	1187-1196	2014

<p>R, Marcantoni C, Di Landro D, Santoro D, Pani A, Polci R, Feriozzi S, Chicca S, Galliani M, Gigante M, Gesualdo L, Zamboli P, Battaglia G, Garozzo M, Maixnerová D, Tesar V, Eitner F, Rauen T, Floege J, Kovacs T, Nagy J, Mucha K, Paćzek L, Zaniew M, Mizerska-Wasiak M, Roszkowska-Blaim M, Pawlaczyk K, Gale D, Barratt J, Thibaudin L, Berthoux F, Canaud G, Boland A, Metzger M, Panzer U, Suzuki H, Goto S, Narita I, Caliskan Y, Xie J, Hou P, Chen N, Zhang H, Wyatt RJ, Novak J, Julian BA, Feehally J, Stengel B, Cusi D, Lifton RP, Gharavi AG.</p>					
<p>Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Tomino Y, Gharavi AG, Novak J.</p>	<p>Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes.</p>	<p>J Biol Chem.</p>	<p>21</p>	<p>5330-5339</p>	<p>2014</p>
<p>Hiroyuki Yanagawa, Hitoshi Suzuki, Yusuke Suzuki, Krzysztof Kiryłuk, Ali G. Gharavi, Kiyoshi Matsuoka, Yuko Makita, Bruce A. Julian, Jan Novak, Yasuhiko Tomino Y.</p>	<p>A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases.</p>	<p>PLOS ONE.</p>	<p>e98081.</p>		<p>2014</p>

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.	18	481-486	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
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
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
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
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
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
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
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, 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 histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease.	J Nephrol.	26	350-357.	2013
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
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
Berthouix F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N, Mariat C, Tomino Y, Julian BA, Novak J.	Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy.	J Am Soc Nephrol	23	1579-1587	2012

<p>Kiryuk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, Suzuki H, Eitner F, Snyder HJ, Choi M, Hou P, Scolari F, Izzi C, Gigante M, Gesualdo L, Savoldi S, Amoroso A, Cusi D, Zamboli P, Julian BA, Novak J, Wyatt RJ, Mucha K, Perola M, Kristiansson K, Viktorin A, Magnusson PK, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Stefansson K, Boland A, Metzger M, Thibaudin L, Wanner C, Jager KJ, Goto S, Maixnerova D, Karnib HH, Nagy J, Panzer U, Xie J, Chen N, Tesar V, Narita I, Berthoux F, Floege J, Stengel B, Zhang H, Lifton RP, Gharavi AG.</p>	<p>Geographic Differences in Genetic Susceptibility to IgA Nephropathy: GWAS Replication Study and Geospatial Risk Analysis.</p>	<p>PLoS Genet</p>	<p>8</p>	<p>e1002765</p>	<p>2012</p>
<p>Schoeb TR, Jarri T, Hicks MJ, Henke S, Zarjou A, Suzuki H, Kramer P, Novak J, Agarwal A, Bullard DC.</p>	<p>Endothelial nitric oxide synthase inhibits the development of autoimmune-mediated vasculitis in mice.</p>	<p>Arthritis Rheum</p>	<p>64</p>	<p>4114-4124</p>	<p>2012</p>
<p>Nakata J, Ohsawa I, Onda K, Tanimoto M, Kusaba G, Takeda Y, Kobayashi N, Asanuma K, Tanaka Y, Sato M, Inami Y, Suzuki H, Suzuki H, Masuda A, Nonaka K, Sasaki Y, Hisada A, Hamada C, Horikoshi S, Tomino Y.</p>	<p>Risk of overestimation of kidney function using GFR-estimating equations in patients with low inulin clearance.</p>	<p>J Clin Lab Anal</p>	<p>26</p>	<p>248-53</p>	<p>2012</p>

Okazaki K, Suzuki Y, Otsuji M, Suzuki H, Kihara M, Kajiyama T, Hashimoto A, Nishimura H, Brown R, Hall S, Novak J, Izui S, Hirose S, Tomino Y.	Development of a Model of Early-Onset IgA Nephropathy.	J Am Soc Nephrol	23	1364-1374	2012
Sato D, Suzuki Y, Kano T, Suzuki H, Matsuoka J, Yokoi H, Horikoshi S, Ikeda K, Tomino Y.	Tonsillar TLR9 expression and efficacy of tonsillectomy with steroid pulse therapy in IgA nephropathy patients.	Nephrol Dial Transplant.	27	1090-1097	2012
Hashimoto A, Suzuki Y, Suzuki H, Ohsawa I, Brown R, Hall S, Tanaka Y, Novak J, Ohi H, Tomino Y.	Determination of severity of murine IgA nephropathy by glomerular complement activation by aberrantly glycosylated IgA and immune complexes.	Am J Pathol	181	1338-1347	2012
Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, Kurihara Y, Kurokawa MS, Makino H, Nagafuchi H, Nakabayashi K, Nishimoto N, Suka M, Tomino Y, Yamada H, Yamagata K, Yoshida M, Yumura W, Amano K, Arimura Y, Hatta K, Ito S, Kikuchi H, Muso E, Nakashima H, Ohsone Y, Suzuki Y, Hashimoto H, Koyama A, Matsuo S, Kato H.	Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study.	Mod Rheumatol.	22	394-404	2012
Sato D, Suzuki Y, Kano T, Suzuki H, Matsuoka J, Yokoi H, Horikoshi S, Ikeda K, Tomino Y.	Tonsillar TLR9 expression and efficacy of tonsillectomy with steroid pulse therapy in IgA nephropathy patients.	Nephrol Dial Transplant.	27	1090-1097	2012
Horikoshi S, Higurashi A, Kaneko E, Yoshimura H, Ohsawa I, Suzuki Y, Hamada C, Tomino Y.	A new screening method for proteinuria using Erythrosin B and an automated analyzer-rapid, sensitive and inexpensive determination.	Clin Chim Acta.	11	1087-1091	2012
Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N, Mariat C, Tomino Y, Julian BA, Novak J.	Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy.	J Am Soc Nephrol	23	1579-1587	2012

<p>Kiryuk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, Suzuki H, Eitner F, Snyder HJ, Choi M, Hou P, Scolari F, Izzi C, Gigante M, Gesualdo L, Savoldi S, Amoroso A, Cusi D, Zamboli P, Julian BA, Novak J, Wyatt RJ, Mucha K, Perola M, Kristiansson K, Viktorin A, Magnusson PK, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Stefansson K, Boland A, Metzger M, Thibaudin L, Wanner C, Jager KJ, Goto S, Maixnerova D, Karnib HH, Nagy J, Panzer U, Xie J, Chen N, Tesar V, Narita I, Berthoux F, Floege J, Stengel B, Zhang H, Lifton RP, Gharavi AG.</p>	<p>Geographic Differences in Genetic Susceptibility to IgA Nephropathy: GWAS Replication Study and Geospatial Risk Analysis.</p>	<p>PLoS Genet</p>	<p>8</p>	<p>e1002765</p>	<p>2012</p>
<p>Schoeb TR, Jarvi T, Hicks MJ, Henke S, Zarjou A, Suzuki H, Kramer P, Novak J, Agarwal A, Bullard DC.</p>	<p>Endothelial nitric oxide synthase inhibits the development of autoimmune-mediated vasculitis in mice.</p>	<p>Arthritis Rheum</p>	<p>64</p>	<p>4114-4124</p>	<p>2012</p>
<p>Nakata J, Ohsawa I, Onda K, Tanimoto M, Kusaba G, Takeda Y, Kobayashi N, Asanuma K, Tanaka Y, Sato M, Inami Y, Suzuki H, Suzuki H, Masuda A, Nonaka K, Sasaki Y, Hisada A, Hamada C, Horikoshi S, Tomino Y.</p>	<p>Risk of overestimation of kidney function using GFR-estimating equations in patients with low inulin clearance.</p>	<p>J Clin Lab Anal</p>	<p>26</p>	<p>248-53</p>	<p>2012</p>

Okazaki K, Suzuki Y, Otsuji M, Suzuki H, Kihara M, Kajiyama T, Hashimoto A, Nishimura H, Brown R, Hall S, Novak J, Izui S, Hirose S, Tomino Y.	Development of a Model of Early-Onset IgA Nephropathy.	J Am Soc Nephrol	23	1364-1374	2012
Sato D, Suzuki Y, Kano T, Suzuki H, Matsuoka J, Yokoi H, Horikoshi S, Ikeda K, Tomino Y.	Tonsillar TLR9 expression and efficacy of tonsillectomy with steroid pulse therapy in IgA nephropathy patients.	Nephrol Dial Transplant.	27	1090-1097	2012
Hashimoto A, Suzuki Y, Suzuki H, Ohsawa I, Brown R, Hall S, Tanaka Y, Novak J, Ohi H, Tomino Y.	Determination of severity of murine IgA nephropathy by glomerular complement activation by aberrantly glycosylated IgA and immune complexes.	Am J Pathol	181	1338-1347	2012

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
	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
	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	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	助教
	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
	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
	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 血液浄化療法部	医員
	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
	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
	志村 三郎	医療法人財団慈生会野村病院	
	(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
	大城 栄二	社会医療法人友愛会豊見城中央病院	MA
	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
	崎原 美生	社会医療法人敬愛会ちばなクリニック	検査課
	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
	比嘉 政昭	財団法人沖縄県健康づくり財団	理事長
	照屋 八生美	財団法人沖縄県健康づくり財団	検査課
		(敬称略)	