

【小児血管炎研究】

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班
分担研究報告書

小児血管炎研究報告

研究分担者	高橋 啓	東邦大学医療センター大橋病院病理診断科・教授
研究協力者	宮前多佳子	東京女子医科大学医学部・准教授
	伊藤秀一	横浜市立大学医学部・教授
	神田祥一郎	東京大学医学部小児科・特任講師
	三浦健一郎	東京女子医科大学腎臓小児科・准教授
	服部元史	東京女子医科大学医学部・教授
	小林 徹	国立成育医療研究センター臨床研究センター データサイエンス部門・部門長
	鮎澤 衛	日本大学医学部小児科学系小児科学分野・准教授
	尾内善広	千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学・教授
	岩田直美	あいち小児保健医療総合センター 免疫アレルギーセンター・ 副センター長

研究要旨 小児血管炎研究は、高安動脈炎、結節性多発動脈炎、ANCA 関連血管炎、川崎病を研究対象疾患とし、中・小型血管炎臨床分科会、大型血管炎臨床分科会の中で研究を進めつつ、小児血管炎研究を横断的に推し進める。高安動脈炎については女性患者の妊娠・出産に関する実態調査を行い中間解析ながら特徴的な臨床像が明らかになってきた。ANCA 関連血管炎では診療ガイドライン作成に小児科の視点で参加した。川崎病においては診断・治療ガイドラインの改訂を進めると共に、指定難病疾病追加申請を行った。小児血管炎の診断基準・治療指針・重症度分類、小児から成人への移行期医療、妊娠・出産などについて小児・若年者血管炎の研究を進め、成人血管炎と対比することで小児血管炎の特徴を明らかにする。さらに、シンポジウム、公開講座などを企画、開催し啓発活動を行っていく。

A. 研究目的:

小児血管炎は稀少であるが故にその実態が明らかでない点が多い。小児科領域における難治性血管炎研究を横断的に推し進め、小児難治性血管炎の特徴を明らかにすること、小児血管炎に対する理解の普及・啓発をはかること、診断・診療ガイドラインに反映させることを目的とする。

B. 研究方法:

小児高安動脈炎、結節性多発動脈炎、川崎病、ANCA 関連血管炎に関する研究を大型血管炎臨床分科会、および中・小型血管炎臨床分科会の

中で進める。

1. 高安動脈炎

- 1)大型血管炎コホート研究対象施設を中心として高安動脈炎女性患者と妊娠・出産に関する実態調査を行う。
- 2)小児リウマチ疾患に対するトシリズマブ治療の中で小児高安動脈炎の診断と治療、トシリズマブ療法実施症例の集積を行う。
- 3)成人期高安動脈炎との比較を行うことで小児の高安動脈炎の特徴を明らかにする。

2. 結節性多発動脈炎(PAN)

中・小型血管炎臨床分科会 PAN ワーキンググループ

ブにおいて活動を行う。

3. ANCA 関連血管炎

- 1) ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン作成に小児血管炎研究として参加する。
- 2) 関連学会においてワークショップを企画する。

4. 川崎病

- 1) 2019 年公表「診断の手引き第 6 版」をより広く理解するための解説書を作成する。
- 2) 関連学会による川崎病急性期および遠隔期治療ガイドラインの改訂作業に参加する。
- 3) 欧米において川崎病との異同が注目されている小児多系統炎症性症候群(MIS-C)の我が国における発生状況、川崎病の発生状況の実態調査を行う。
- 4) 川崎病性巨大動脈瘤の指定難病追加申請を行う。

5. 小児血管炎疾患の啓発活動

小児血管炎の理解を広めるために、関連学会においてシンポジウム、公開講座などの開催を試みる。

C. 結果:

1. 高安動脈炎 :

- 1) 「高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査」により症例が集積されつつあり、患者の疾患活動性、心血管病変の有無、妊娠・分娩時の治療状況、母体合併症、出生児転機などが解明されつつある。
- 2) 日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会編『小児リウマチ疾患へのトシリズマブ治療の理論と実際』作製にあたり、「小児高安動脈炎の診断と治療、トシリズマブ使用下での疾患活動性の評価、治療の実際」について本班小児血管炎研究協力者が担当し準備を進めている。

2. 小児結節性多発動脈炎(PAN):

PAN 治療ガイドライン作成ワーキンググループへ参加し活動を行った。

3. 小児 ANCA 関連血管炎:

ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン作成に小児血管炎研究として参加し、『抗リン脂質抗体症候

群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管の手引き 2020』の発行に協力した。

4. 川崎病:

- 1) 2019 年 5 月公表の川崎病診断の手引き改訂第 6 版の解説書である『川崎病診断の手引き改訂第 6 版ガイドブック』の編集、執筆、発行に本班小児血管炎研究担当者が編集委員、執筆者として参加した。
- 2) 日本循環器学会『川崎病心血管後遺症診断と治療ガイドライン』および日本小児循環器病学会『川崎病急性期治療のガイドライン』の執筆を本班小児血管炎研究担当者が担当した。
- 3) 日本川崎病学会運営委員に対し 2020 年 1 月から 10 月における川崎病および MIC-S の発生状況をアンケート調査した。川崎病は前年と比較して大幅に減少している一方、MIS-C の発生は確認できなかった。調査結果は日本川崎病学会ホームページに公開した。
- 4) 重篤な川崎病後遺症を残した成人例に対する医療支援を行うため、小児慢性特定疾患「川崎病性冠動脈瘤」から継続した「川崎病性巨大冠動脈瘤」を本班が代表申請組織となり関連 7 学会と共に指定難病疾病追加申請を行った。

5. 啓発活動・情報共有

- 1) 第 56 回日本小児腎臓病学会 ワークショップ「ANCA 関連腎炎の最新の知見」2021 年 7 月予定
- 2) 第 41 回日本川崎病学会 本班、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会、日本川崎病学会による小児血管炎に関する合同シンポジウム 2021 年 11 月予定

D. 考察:

1. 小児血管炎研究担当者は臨床分科会の中で研究を進めると共に、その情報を小児血管炎研究体制の中で交換し共有している。
2. 小児血管炎に関する公開講座、シンポジウムなどを通じて小児血管炎のより一層の理解の普及・啓

発を目指す。

E. 結論:

小児血管炎研究体制として各疾患について臨床分科会の中で提案・計画がなされ、順次実施していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 『抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管の手引き 2020』(編集 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)難治性血管炎に関する調査研究 針谷正祥)診断と治療社
2. 川崎病診断の手引きハンドブック 2020 日本川崎病学会編、診断と治療社, 2020
3. 伊藤秀一. 紫斑病性腎炎. 腎疾患・透析 最新の治療 2020-2022 (山縣邦弘、南学正臣 編集) P128-131, 南江堂, 2020
4. Nagasawa T, Miura K, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Hisano M, Hattori M: Long-term outcome of renal transplantation in childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Pediatric Transplantation* 24: e13656, 2020
5. Miyamae T, Akatsu M, Ichikawa N, Taniguchi A, Harigai M. Arthritis mutilans in juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(2):E160. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30337-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30337-4)
6. Miyamae T, Hanaya A, Kawamoto M, Tani Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Diagnostic Rate of Autoinflammatory Diseases Evaluated by Fever Patterns in Pediatric- and Adult-Onset Patients. *J Clin Rheumatol*. 2020 Mar;26(2):60-62. doi:10.1097/RHU.0000000000000929. PMID: 32073516.

7. Tani Y, Kishi T, Miyamae T, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Taniguchi A, Yamanaka H. The evaluation of gene polymorphisms associated with autoinflammatory syndrome in patients with palindromic rheumatism complicated by intermittent hydrarthrosis. *Clin Rheumatol*. 2020 Mar;39(3):841-845. doi:10.1007/s10067-019-
8. Saida K, Kamei K, Hamada R, Yoshikawa T, Kano Y, Nagata H, Sato M, Ogura M, Harada R, Hataya H, Miyazaki O, Nosaka S, Ito S, Ishikura K. A simple, refined approach to diagnosing renovascular hypertension in children: A 10-year study. *Pediatr Int*. 2020; 62(8):937-943. doi: 10.1111/ped.14224. Epub 2020 Jul 23.
9. 福田 清香, 今野 裕章, 松本 峻, 灘 大志, 岩本 眞理, 伊藤 秀一. 川崎病診断の手引き改訂(第6版)が診断に及ぼす影響. *日本小児科学会雑誌* 2020; 124(10), 1484-1489.
10. Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, 他 40 名; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome—Digest Version. *Circ J* 84: 299-359, 2020.
11. Johnson TA, Mashimo Y, Wu JY, Yoon D, Hata A, Kubo M, Takahashi A, Tsunoda T, Ozaki K, Tanaka T, Ito K, Suzuki H, Hamada H, Kobayashi T, Hara T, Chen CH, Lee YC, Liu YM, Chang LC, Chang CP, Hong YM, Jang GY, Yun SW, Yu JJ, Lee KY, Kim JJ, Park T; Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium, Taiwan Kawasaki Disease Genetics Consortium, Taiwan Pediatric ID Alliance, Japan Kawasaki Disease Genome Consortium, Lee JK, Chen YT, Onouchi Y. “Association of an IGHV3-66 gene variant with Kawasaki disease.” *J Hum Genet*. 2020 Online ahead of print.
12. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, Tsuda E, Nakajima H, Matsuura

- H, Ikeda K, Nishigaki K, Suzuki H, **Takahashi K**, 他 11 名 Japanese Circulation Society Joint Working Group: JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J* 84 :1348 -1407 ,2020
13. **Kobayashi T, Ayusawa M**, Suzuki H, Abe J, Ito S, Kato T, Kamada M, Shiono J, Suda K, Tsuchiya K, Nakamura T, Nakamura Y, Nomura Y, Hamada H, Fukazawa R, Furuno K, Matsuura H, Matsubara T, Miura M, **Takahashi K**: Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition). *Pediatr Int* 60: 1135 -1138 , 2020
 14. Sato W, Yokouchi Y, Oharaseki T, Asakawa N, **Takahashi K**: The pathology of Kawasaki disease aortitis: a study of 37 cases. *Cardiovasc Pathol*. 2021 Mar-Apr;51:107303. doi: 10. 1016/ j.carpath. 2020.107303.
 15. Abe Y, **Ayusawa M**, Kawamura K, Yonezawa R, Kato M, Komori A, Kohira R, Morioka I: A Combination Therapy for Kawasaki Disease with Severe Complications: a Case Report. *Open Med (Wars)*. 2019 Dec 26;15:8-13. doi: 10.1515/med-2020-0002. eCollection 2018.
 16. Oshima M, Fukuhara J, Noto T, Noguchi T, Murabayashi M, **Ayusawa M**, Morioka I: A Case of Kawasaki Disease Complicated With Cerebral Salt-Wasting Syndrome. *Front Pediatr*. 2020 Jul 17;8:325. doi: 10.3389/fped.2020.00325. eCollection 2020.
- 2.学会発表
1. 根田 直子、**宮前 多佳子**, 中岡 良和, 針谷 正祥. 第 64 回日本リウマチ学会総会. 2020.8. オンライン開催
 2. 福田 清香, 待鳥 航, 吉見 鞠亜, 平田 尚也, 松本 峻, 今野 裕章, 灘 大志, 中山 章, 石津 博子, 山澤 隆二, 東 聡美, 岩本 眞理, **伊藤 秀一**. 川崎病急性期治療における免疫グロブリンの製剤濃度による効果の比較. 第 123 回日本小児学会学術集会 2020 年 8 月 神戸
 3. 坂田雄祐、服部成良、林邊廉 西村謙一、野澤智、**伊藤 秀一**:ガンマグロブリン不応川崎病に対するシクロスポリン投与症例の後方視的検討 第 16 回神奈川県川崎病研究会 2021.2 オンライン開催
 4. **服部元史、三浦健一郎、神田祥一郎** 2020 年度第 41 回日本アフェレシス学会学術大会シンポジウム 2:アフェレシスで血管炎に挑む小児領域の血管炎 日本アフェレシス学会
 5. **尾内善広**「川崎病の遺伝学からみたシクロスポリン療法」第 61 回日本脈管学会総会 シンポジウム 8 「川崎病(血管炎)の病態と治療」2020.10 オンライン開催
 6. **尾内善広**、真下陽一、濱田洋通「川崎病急性期～回復期の末梢血 B 細胞が発現する免疫グロブリン重鎖レパトアの解析」第 40 回日本川崎病学会学術集会 シンポジウム4「川崎病研究の新しい潮流:大規模データ、in silico データを用いた研究」2020.10 オンライン開催
 7. **尾内善広**「ゲノム解析を通じた川崎病の病因解明への挑戦と成果の臨床応用」日本人類遺伝学会第 65 回大会 シンポジウム 10「免疫ゲノミクスと疾患」2020.11 オンライン開催
 8. **尾内善広**「川崎病の罹患感受性遺伝子の特定と新規治療法開発」第 41 回日本臨床薬理学会学術総会 教育講演2「臨床試験と臨床薬理学」202.12 福岡(ハイブリッド開催)
 9. **鮎澤 衛**:川崎病診断の手引きの改訂と今後の課題. シンポジウム 1『川崎病の診断、管理の手引き、ガイドラインの検証』第 40 回日本川崎病学会総会学術集会. 2020.10、オンライン開催
 10. **鮎澤 衛**:川崎病診断の手引き改訂6版のポイント. シンポジウム 07(III-S07)川崎病「新しい日本のガイドラインが目指すもの」(パネルディスカッション) 第 56 回日本小児循環器学会総会 学術集会、2020.7、オンライン開催
 11. **鮎澤 衛**:成人期川崎病と冠動脈 CT. (トピックス:

小児心臓 8「成人先天性心疾患の画像評価」)(ワークショップ). 第 84 回日本循環器学会

12. **小林 徹**、須藤茉衣子、蘇哲民、小林しのぶ、竹原健二、中村好一. 川崎病診療実態を明らかにするためのレセプト情報・特定健診等情報データベースを用いた横断調査. 第 40 回日本川崎病学会学術集会 2020.10 オンライン開催
13. **Kobayashi T.** Acute treatment in Japan. The 1st EURO-KIDS Meeting. 2021.1.15. オンライン開催.
14. **Takahashi K:** Pathology of Cardiovascular Lesion of Kawasaki Disease. Third annual conference of Indian Society of Kawasaki Disease. 2020. 11, オンライン開催
15. **高橋 啓:** 成人期川崎病冠動脈後遺症の病理：粥状動脈硬化症は川崎病冠後遺症に合併しやすいか. (シンポジウム) 第 40 回日本川崎病学会・学術集会, 2020. 10 オンライン開催

H. 知的財産権の出願・登録

なし