

# 【小兒血管炎研究】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

難治性血管炎の医療水津・患者 QOL 向上に資する研究

令和3年度 小児血管炎研究活動報告

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 膠原病リウマチ内科学・准教授
	伊藤秀一	横浜市立大学大学院 医学研究科 発生生育小児医療学・主任教授
	神田祥一郎	東京大学 医学部 小児科・講師
	三浦健一郎	東京女子医科大学 医学部 腎臓小児科・准教授
	服部元史	東京女子医科大学 医学部 腎臓小児科・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・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および啓蒙活動を横断的に推し進めた。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、特徴的な臨床像が明らかになった。結節性多発動脈炎は、初めての全国調査を計画している。川崎病においては指定難病疾病追加申請を行った他、新型コロナウイルス感染症と川崎病との関連について調査を行った。ANCA 関連血管炎では学会学術集会でのワークショップ・シンポジウム開催や論文作成を中心に啓蒙活動を行った。

小児血管炎の診断基準・治療指針・重症度分類、疫学調査、小児から成人への移行期医療、妊娠・出産などについての研究を進め、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、開催し啓蒙活動を行っていく。

- A. 研究目的 小児領域における難治性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、川崎病、ANCA 関連血管炎）研究を横断的に推し進める。

## B. 研究方法

①小児血管炎研究：小児血管炎疾患についての啓発活動を行う。

②高安動脈炎 (TAK)：大型血管炎臨床分科会活動の一環として、1) TAK 女性患者と妊娠・出産の実態調査を継続して進め、2) 小児 TAK のトシリズマブ使用実態を把握する。

③結節性多発動脈炎 (PAN)：小児 PAN の実態調査を行う。

④川崎病 (KD)：1) 新型コロナウイルス感染症流行下での KD の発生状況、COVID-19 関連多系統炎症性症候群 (MIS-C) と KD との関連について国内外で情報交換を図る。2) KD 既往患者、家族を対象とした公開講座を開催する。

⑤ANCA 関連血管炎 (AAV)：1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加し活動を行う。2) 小児 AAV における啓蒙活動を行う。

(倫理面への配慮)

疫学研究は疫学研究倫理指針に基づき、前向き研究は患者説明書にて説明後、同意書を文書にて取得した。後ろ向き研究に関しては、研究に関するポスター掲示、診療科(病院)の WEB に情報を掲示し研究対象患者に研究実施を通知した。

## C. 研究結果

①小児血管炎研究：

2021 年 11 月第 41 回日本川崎病学会学術集会 (鮎沢衛会長) にて本研究班と日本川崎病学会との合同企画「小児の血管炎：日常診療から難治例まで」を開催し、針谷正祥班長はじめ班員が座長・発表を行った。

②高安動脈炎 (TAK)：

1) 大型血管炎コホート研究対象施設を中心に、2022 年 1 月 8 日集計で倫理委員会承認 19 施設から 51 症例、69 妊娠の登録を得た。69 妊娠のうち 66 妊娠 (95.7%) で生産児が得られた。出産に至った 49 例 66 妊娠の病型分類は IIa 型が最も多いことが示された。同 49 例の TAK の診断年齢は 22 才、同 66 妊娠の

出産年齢は 31 才 (出産年 1969-2021、罹病期間 9 年 (いずれも中央値) であった。妊娠前治療として、プレドニゾロン (PSL) 51 妊娠 (77.3%、投与量中央値 7.5 mg (4-30 mg) / 日)、免疫抑制薬 18 妊娠 (27.3%)、生物学的製剤 12 妊娠 (18.1%)、降圧薬 5 妊娠 (7.6%) が投与されていた。外科的治療は、6 例 7 妊娠に施行されていた。妊娠後に免疫抑制剤が 5 妊娠、生物学的製剤が 4 妊娠で中止となった。妊娠経過中は PSL48 妊娠 (72.7%、投与量中央値 8 mg (4-30 mg) / 日)、免疫抑制薬 13 妊娠 (19.7%)、生物学的製剤 9 妊娠 (13.6%) が投与された。妊娠経過中の合併症は 20 妊娠 (30.3%) に認め、高血圧が最多であった。原疾患やその治療に関連するものとして、2 妊娠で重症感染症、1 妊娠で循環血漿量増加による動脈瘤拡大 (出産後大動脈弓部置換術実施) を併発した。原疾患の再燃は 妊娠経過中に 4 妊娠 (6.1%)、出産後に 8 妊娠 (12.1%) に認められた。1 妊娠で鎖骨下動脈拡張術後の再狭窄を来した。出生児は 13/66 児 (19.7%) が早産で、17/59 児 (28.8%) が低出生体重児であったが、1 例を除き出生体重 2,000g 以上で出生後の重篤な異常はなく、43/52 児 (82.7%) が母乳栄養で哺育された。2022 年 6 月の欧州リウマチ学会 (EULAR) で発表し、論文化の予定である。(詳細は宮前多佳子先生の報告書参照)。

2) 小児 TAK のトシリズマブ使用実態把握：小児 TAK に対するトシリズマブ使用症例集を作成し、2022 年度に出版予定である。

③結節性多発動脈炎 (PAN)：

1) PAN WG において小児 PAN の実態把握、啓発活動を行った。

2) 罹患率や治療の実態を明らかにする事を目的とした初の PAN 全国疫学調査を行うため、PAN-WG に公衆衛生・疫学専門家を加えたメンバーによるスタートアップ会議を 2021 年 12 月 3 日に開催し、調査票案、一次調査の対象施設などの議論を行った。実施方法が確定し次第、調査票を発送予定である。その後、二次調査を行い PAN の人口統計学的特徴と疾患特性、治療の実態などを明らかにしていく。

3) 小児慢性特定疾患に登録されている症例を解

析し、いかなる症例が PAN として登録されているかを調査する予定である。

#### ④川崎病 (KD) :

1) 関連 7 学会、AMED 班と共同で本班から小児慢性特定疾患「川崎病性冠動脈瘤」から成人期医療支援への移行を目指す「川崎病性巨大冠動脈瘤」を指定難病追加申請した。

2) 新型コロナウイルス感染症流行下での KD 発生状況調査を行い、迅速に学会 HP に結果を報告し各方面に有用な情報提供を行った。さらに 2019~2020 年における KD 全国調査において、KD の発症数が 2020 年 5 月頃から明らかに減少し、2020 年は 2019 年の約 65%にとどまっていたことが判明した。

3) これまで本邦で発生のなかった MIS-C が 2021 年に入り報告されるようになった。2021 年 2 月 28 日、同意が得られた施設から 5 例の疑い例の症例提示を行い、小児科学会、集中治療学会、米国の専門家との緊急 Zoom ミーティングを行った。その後も症例集積に努めた結果、全国で散発している様子だが確定診断できる症例は 2021 年度末までに 10 例前後であり、日本での発症が欧米に比べ非常に少ないことが明らかになってきている。日本の症例の臨床的な総括を期して 2022 年 1~2 月に全国調査を計画中である。

4) 厚労省「COVID-19 診療の手引き」への執筆を、日本小児科学会の感染症委員会と協力して継続している。

5) 2021 年 10 月 29~31 日に第 13 回国際川崎病シンポジウム (会長鮎沢衛、中村好一) が Web 開催された。25 か国 312 名が参加登録し、282 演題の発表、討論が行われた。さらに、患者会の国際ミーティングを企画し、日・米・カナダ・豪の 4 か国から患者会活動についてプレゼンテーションが行われた。6) 2021 年 11 月 21 日、第 41 回日本川崎病学会総会学術集会 (会頭鮎沢衛) のサテライトプログラムとして市民公開講座を Web 開催し、KD と COVID-19 の関係および KD 患者に対するコロナウイルスワクチン接種について、患者及びその家族に向けて講演を行った。

#### ⑤ANCA 関連血管炎 (AAV) :

1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加し、診療ガイドライン (手引き) の作成・修正、臨床調査個人票・重症度分類の改訂を行った。

2) 第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会においてワークショップを企画、開催した (「ANCA 関連腎炎の最新の知見」。「ANCA 関連腎炎の疫学-学校検尿の意義」。「ANCA 関連腎炎の最新の病因・病態」。「ANCA 関連腎炎の診断と治療 update」。「ANCA 関連腎炎における腎移植」の 4 つのタイトルで発表を行った。ハイブリッド形式で開催され服部は座長、三浦・神田は演者として参加した。

3) 第 41 回日本川崎病学会学術集会で開催された血管炎シンポジウムに神田が演者として参加した。

4) 2014 年以降の指定難病・小児慢性特定疾病における MPA、GPA、EGPA のデータ収集を申請し、解析予定である。

#### D. 考察

小児血管炎研究体制は、大型、中小型血管炎臨床分科会のもとで順調に研究が進めており、その成果をもとに横断的活動がなされている。

#### E. 結論

今年度も臨床分科会内で研究を継続すると共に、小児血管炎研究体制として情報共有を行った。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kanamori K, Ogura M, Ishikura K, Ishiguro A, **Ito S.** Tocilizumab for Juvenile Takayasu Arteritis Complicated with Acute Heart Failure at Onset. Mod Rheumatol Case Rep. 2021. Dec 14: rxab036.
2. Nozawa H, Ogura M, Miyasaka M, Suzuki H, Ishikura K, Ishiguro A, **Ito S.** Ultrasonography as a Diagnostic Support Tool for Childhood Takayasu Arteritis Referred to

- as Fever of Unknown Origin: Case Series and Literature Review. *JMA J.* 2021. 4(4):358-366.
3. **Ito S**, Fukuda S, Kobayashi T. Epigenetic insights into the pathogenesis of Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 2022 Jan 19. doi: 10.1038/s41390-021-01925-5.
  4. Fukuda S, Tanaka S, Kawakami C, Kobayashi T, **Ito S**. Exposures associated with the onset of Kawasaki disease in infancy from the Japan Environment and Children's Study. *Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Sci Rep.* 2021; 11(1):13309. doi: 10.1038/s41598-021-92669-z.
  5. Fukuda S, Kaneta M, Miyake M, Ohya T, Miyakawa K, Iwamoto M, **Ito S**. A case of multisystem inflammatory syndrome in children in a Japanese boy: with discussion of cytokine profile. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2021; 5(2): 442-447.
  6. **Miyamae T**, Inoue Y, Yamaguchi K. Checklist for rapid assessment of independence in children with pediatric rheumatic diseases in transition to adult medical care. *Mod Rheumatol.* 2021 Aug 31:1918858.
  7. Sugihara T, Nakaoka Y, Uchida HA, Yoshifuji H, Maejima Y, Watanabe Y, Amiya E, Tanemoto K, Miyata T, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, **Miyamae T**, Niuro H, **Ito S**, Ishii T, Isobe M, Harigai M. Establishing Clinical Remission Criteria and the Framework of a Treat-To-Target Algorithm for Takayasu arteritis: Results of a Delphi Exercise Carried out by an Expert Panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for intractable vasculitis. *Mod Rheumatol.* 2021 Nov 27:roab081.
  8. Mori M, Akioka S, Igarashi T, Inoue Y, Umebayashi H, Ohshima S, Nishiyama S, Hashimoto M, Matsui T, **Miyamae T**, Yasumi T. Transitioning from paediatric to adult rheumatological healthcare: English summary of the Japanese Transition Support Guide. *Mod Rheumatol.* 2022 Feb 28;32(2):248-255.
  9. Sato W, Yokouchi Y, Oharaseki T, Asakawa N, **Takahashi K**. The pathology of Kawasaki disease aortitis: a study of 37 cases. *Cardiovasc Pathol.* 2021. 51:107303.
  10. Shimizu S, **Ayusawa M**, Go H, Nakazaki K, Namiki H, Kasuga Y, Nishimura K, Kanezawa K, Morohashi T, Morioka I.: Characteristics of Kawasaki Disease Patients during the COVID-19 Pandemic in Japan: A Single-Center, Observational Study. *Children (Basel).* 2021 Oct 13;8(10):913. doi: 10.3390/children8100913.
  11. Jimbo S, Fujita Y, Ishii W, Namiki H, Kato M, Komori A, Abe Y, Kamiyama H, **Ayusawa M**, Morioka I. Decreased Stroke Volume and Venous Return in School Children with Postural Tachycardia Syndrome. *Tohoku J Exp Med.* 2021 Mar;253(3):181-190. doi: 10.1620/tjem.253.181.
  12. Watanabe H, Kanemaru K, Hagikura K, Matsumoto T, **Ayusawa M**, Morioka I.: Soluble factors released by dedifferentiated fat cells reduce the functional activity of iPSC cell-derived cardiomyocytes. *Cell Biol Int.* 2021 Feb;45(2):295-304. doi: 10.1002/cbin.11487. Epub 2020 Oct 29.
  13. Miyata K, Miura M, Kaneko T, Morikawa Y, Matsushima T, Sakakibara H, Misawa M, **Kobayashi T**, Yamagishi H. Evaluation of a Kawasaki Disease Risk Model for Predicting Coronary Artery Aneurysms in a Japanese Population: An Analysis of Post RAISE. *J Pediatr.* 2021 Jun 17:S0022-3476(21)00552-7.
  14. Nomura O, Fukuda S, Ota E, Ono H, Ishiguro A, **Kobayashi T**. Monoclonal antibody and anti-cytokine biologics for Kawasaki disease: A

- systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Oct;51(5):1045-1056.
15. 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. *Pediatr Transplant* 2020; 24: e13656. doi: 10.1111/ptr.13656
  16. **伊藤秀一**. 【急速進行性腎炎症候群-Up date】小児の急速進行性糸球体腎炎 ANCA 関連血管炎を中心に. 腎と透析. 2021. 91(3); 361-366
  17. **伊藤秀一**. 【おさえない川崎病ガイドラインのツボ】ガイドラインに基づく急性期治療 血漿交換. 小児科診療 2021. 84(9); 1181-1186
  18. 横内幸, 牧野治樹, **高橋啓**. 【川崎病の病理アップデート】心血管病変を中心に 医学と薬学. 2021; 78(8): 931-937.
  19. 大原関利章, 浅川奈々絵, **高橋啓**. 【川崎病の病理アップデート】川崎病血管炎の動物モデル 医学と薬学. 2021; 78(8):925-930.
  20. **高橋啓**. Clinically isolated aortitis 病理と臨床. 2021. 39(10):1048-1050.
  21. **高橋啓**, 横内幸, 大原関利章. 川崎病-診断と治療、新型コロナウイルス感染症との関連について 診断と治療. 2021. 109(10):1403-1408.
  22. **鮎澤 衛**: 【新興・再興感染症、輸入感染症と周産期医学】新型コロナウイルス (小児、新生児) 川崎病類似疾患など. 周産期医学 2021; 51(3): 358-362.
  23. **鮎澤 衛**: 【おさえない川崎病ガイドラインのツボ】ガイドラインに基づく急性期治療 免疫グロブリン. 小児科診療. 2021; 84(9): 1147-1151
  24. **鮎澤 衛**: 【川崎病-基礎と臨床の最前線】川崎病診断の手引き改訂6版 改訂のねらい. 医学と薬学 2021; 78(8), 939-945.
  25. **鮎澤 衛**: 中村論文に対する Editorial Comment 川崎病冠動脈瘤の遠隔期管理 無症候性虚血に学ぶ. 心臓. 2021; 53(3). 271-272.
  26. **鮎澤 衛**【川崎病-最近の進歩-】診断の手引き改訂6版について. 心臓 2021; 53(3). 228-23.
  27. **鮎澤 衛**: 子どもの皮膚 川崎病診断の手引き改訂6版における皮膚所見について. 日本小児皮膚科学会雑誌. 2021; 40(1) 87-89
  28. **鮎澤 衛**: 【川崎病の今】川崎病診断の手引き改訂第6版のポイント. 小児内科. 2021; 53(1). 46-51
  29. **鮎澤 衛**: 【COVID-19 と小児医療 (Part1)】 COVID-19 と川崎病との関係について. 東京小児科医学会報 2020; 39(2): 28-33
  30. 安藤太郎, **三浦健一郎**, 高木陽子, 白鳥孝俊, 藪内智朗, 金子直人, 白井陽子, 石塚喜世伸, 池野かおる, 飯田厚子, 種田積子, **服部元史**. 軽微な学校検尿異常から ANCA 関連腎炎と診断された 1 例. 日本小児腎不全学会誌 2021;41:85-88.
2. 学会発表
    1. **Ito S**, Shimizu H, Fukuda S, Sasaki K, Sakuma H, Kamiyama Y, Kobayashi T. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on the incidence of Kawasaki disease and epidemic infections The 13th International Kawasaki Disease Symposium. 2021年10月 (Web)
    2. **Miyamae T**. Translating IL-6 biology into effective treatments in Pediatric Rheumatology in Japan. The 23rd Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. Aug. 2021(web)
    3. **Miyamae T**, Konda N, Saeki K, Ito S, Iwata N, Nakano N, Nakamura Y, Nakaoka Y, Harigai M. Nationwide clinical epidemiological study of Takayasu Arteritis in Japan 2017. The 27th European Paediatric Rheumatology Congress (PRoS), Sep. 2021(web)
    4. Asakawa N, Oharaseki T, Makino H, Yokouchi Y, Miura N, Ohno N, **Takahashi K**. Syk inhibitor suppresses developing Kawasaki disease-like murine vasculitis induced by *Candida albicans* cell-wall polysaccharide. The 13<sup>th</sup>

- International Kawasaki Disease Symposium. 2021Tokyo/Web.
5. Oharaseki T, Asakawa N, Yokouchi Y, Makino H, Miura N, Ohno N, **Takahashi K**. Hyperlipidemia make the long-term prognosis of life poor in a murine model of Kawasaki disease vasculitis induced by Candida albicans water soluble fraction. The 13th International Kawasaki Disease Symposium. 2021Tokyo/Web.
  6. **Takahashi K**. Histopathology of cardiovascular lesions in remote phase of Kawasaki disease -especially in relation to atherosclerosis-. The 13th International Kawasaki Disease Symposium. 2021Tokyo/Web.
  7. Yokouchi Y, Makino H, Asakawa N, Oharaseki T, **Takahashi K**. Calcification of the coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. The 13th International Kawasaki Disease Symposium. 2021Tokyo/Web.
  8. **伊藤秀一**. 血管炎診療の進歩 川崎病 故川崎富作先生の業績と未来への展望. 第 65 回日本リウマチ学会総会 シンポジウム. 2021年4月(Web)
  9. **伊藤秀一**, 福田清香, 村瀬絢子, 伊藤育容, 神山裕, 伊藤 淳, 咲間裕之, 小林 徹. SARS-CoV-2 パンデミックが川崎病および流行性感染症の発症率に与える影響. 第 41 回日本川崎病学会総会・学術集会. 2021年10月 (Web)
  10. 福田清香, **伊藤秀一**. 川崎病との鑑別を要した MIS-C の一日本人男児例. 第 41 回日本川崎病学会総会・学術集会. 2021年10月 (Web)
  11. **伊藤秀一**. 小児血管炎治療における生物学的製剤・分子標的薬の役割. 第 41 回日本川崎病学会総会・学術集会. 2021年10月 (Web)
  12. **宮前多佳子**. 厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班(針谷正祥班長)・日本川崎病学会合同特別企画『小児の血管炎：日常診療から難治例まで』-小児高安動脈炎の最新知見. 第 41 回川崎病学会総会学術総会, 2021年11月、東京
  13. 鏑木 陽一郎, 川邊 智宏, 水落 清, 谷 諭美, 針谷 正祥, 永田 智, **宮前多佳子**. 難治性の声門下狭窄を合併した多発血管炎性肉芽腫症の 14 歳女子例. 第 30 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 2021年10月、東京
  14. 川邊 智宏, 鏑木 陽一郎, 水落 清, 永田 智, 高橋 啓, 針谷 正祥, **宮前多佳子**. 乳児期発症高安動脈炎の自験例を通じた乳児血管炎と冠動脈病変の関連性の検討. 第 30 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 2021年10月、東京
  15. 根田 直子, 宮前 多佳子, 中岡 良和, 針谷 正祥, **宮前多佳子**. 血管炎シンポジウム:高安動脈炎 全国疫学調査結果と Monogenic Vasculitis—大型血管炎の全国疫学調査. 第 30 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 2021年10月、東京
  16. **高橋啓**. 川崎病と病理組織学. 第 41 回日本川崎病学会総会・学術集会. 2021年11月東京
  17. 浅川奈々絵, 大原関利章, 横内 幸, **高橋啓**. Syk 阻害薬である GS-9973 は川崎病血管炎類似マウスモデルにおける血管炎発症を抑制する. 第 57 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 2021年7月 奈良
  18. **三浦健一郎**, **服部元史**. ANCA 関連腎炎における腎移植. 第 56 回日本小児腎臓病学会, 高知, 2021年7月
  19. **神田祥一郎**. ANCA 関連腎炎の最新の病因・病態. 第 56 回日本小児腎臓病学会, 高知, 2021年7月
  20. **神田祥一郎**. ANCA 血管炎の最新情報. 第 41 回日本川崎病学会総会・学術集会. 2021年10月
- H. 知的財産権の出願・登録  
該当なし