

# 【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4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・医学部・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 小児科・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・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 ・部門長                     |
|       | 鮎澤 衛  | 神奈川工科大学 健康医療科学部・特任教授                  |
|       | 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<br>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活動しつつ小児の血管炎研究や啓発活動を横断的に推し進めた。高安動脈炎は女性患者の妊娠・出産に関する実態調査を行い、特徴的な臨床像を明らかにした。結節性多発動脈炎は初めての全国調査が進行している。川崎病においては、「川崎病性巨大動脈瘤」の指定難病疾病追加申請は認可されなかったが今後も努力を継続する。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。

小児血管炎研究は、啓蒙活動を行う一方で、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、成人血管炎と比較検討することで小児血管炎の特徴を明らかにしつつある。

#### 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）：

1) TAK 女性患者と妊娠・出産の実態調査を継続して進める。2) 小児 TAK のトシリズマブ(TCZ)使用実態を把握する。3) National Database (NDB)、小児慢性特定疾病・指定難病個票データを用いた TAK の実態を把握する（厚生労働科学研究費補助金（免疫・アレルギー疾患政策事業）難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズの把握とその解決に向けた研究班との共同研究）

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) 「川崎病性巨大動脈瘤」の指定難病追加申請を行う。2) 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。3) KD の発症リスク、重症化リスクに係る遺伝要因の探索を行う。4) 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 年度から本班を中心に関連 7 学会、AMED 班と共同で進めてきた、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」の指定難病追加申請は、厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会での検討の結果、指定難病の要件を満たしていないとの判断により不認可となった。今後も重症心後遺症を残しつつ生活する成人期川崎病既往症例の指定難病追加認定の為の努力を継続する。

### ②高安動脈炎 (TAK) :

1) 高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査：大型血管炎コホート研究対象施設を中心に 19 施設より 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。本解析結果については、2022 年 6 月の欧州リウマチ学会で発表し、論文投稿準備中である。

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 3 月に刊行された。

3) データベース解析による TAK の診療実態などの把握：新たに承認となった治療薬や検査などの診療実態や受診施設、併存症状などの実態が明らかとなった。

(小児 TAK 研究の詳細は宮前多佳子先生の報告書参照)。

### 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) PAN に関する初の全国疫学調査が進行中である。

3) 小児慢性特定疾患に PAN として登録されている症例を解析し、その実態を調査する予定である。

### ④川崎病 (KD) :

1) 「川崎病性巨大冠動脈瘤」の指定難病追加申請は認可されなかったが、今後も努力を継続する。

2) 新型コロナウイルス感染症による緊急事態宣言下では KD 発生が前年比で約 50%減少していたことが川崎病学会運営委員に対するアンケート調査で明らかとなった。2021 年 10 月第 13 回国際川崎病シンポジウム (会長：鮎澤衛、中村好一) が Web 開催され、KD および MIS-C に関し、25 か国、参加者 312 名、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が開催され日・米・加・豪の 4 か国の患者会活動について情報交換がなされた。国内における MIS-C の情報収集に努め、KD との異同について議論を進めた。また MIS-C に関する全国調査も開始となった。

3) 免疫グロブリン重鎖可変領域の構成にかかわる *IGHV3-66* 遺伝子の多型と川崎病発症リスクとの関連を明らかにし、報告した。また不全型川崎病症例や免疫グロブリン+ステロイド初期併用療法を受けた症例を対象とした発症リスクや治療不応および冠動脈病変形成リスクの遺伝的要因に関するゲノムワイド関連解析を進めた。

(本研究の詳細は尾内善広先生の報告書参照)。

4) 2022 年 11 月「川崎病勉強会 2022 川崎病の病因と発症機構 アップデート」(日本川崎病研究センター主催、本班および川崎病の子供をもつ親の会後援) が開催され、オンライン、現地参加を合わせて本班班員を含む 160 名以上が参加した。

### ⑤ANCA 関連血管炎 (AAV) :

1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加した。厚労省難病・小慢合同委員会 (令和 3 年 7 月) に提言された意見書にある「臨床調査個人票の項目の簡素化」を目指し、臨床調査個人票・重症度分類の新様式 (案) を協議した。

2) 啓発活動を継続した。

3) 2014 年以降の指定難病・小児慢性特定疾病における MPA、GPA、EGPA のデータを申請中であり承認次第解析を行う予定である。

## 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

臨床分科会内で研究を継続し、小児血管炎研究体制として横断的な情報共有が行われた。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kato T, Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Fukushima N, Suda K, Maeda J, Shimoyama S, Shiono J, Hirono K, Ikeda K, Sato S, Numano F, Mitani Y, Waki K, Ayusawa M, Fukazawa R, Fuse S; Z - Score Project 2nd Stage Study Group. Analysis of Coronary Arterial Aneurysm Regression in Patients

- With Kawasaki Disease by Aneurysm Severity: Factors Associated With Regression. *J Am Heart Assoc.* 2023 Feb 7;12(3):e022417. doi: 10.1161/JAHA.121.022417. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36718857.
2. Broderick C, Kobayashi S, Suto M, **Ito S**, **Kobayashi T**. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jan 25;1(1): CD014884. doi: 10.1002/14651858.CD014884.pub2. PMID: 36695415; PMCID: PMC9875364.
  3. Koyama Y, Miura M, **Kobayashi T**, Hokosaki T, Suganuma E, Numano F, Furuno K, Shiono J, Ebata R, Fuse S, Fukazawa R, Mitani Y. A registry study of Kawasaki disease patients with coronary artery aneurysms (KIDCAR): a report on a multicenter prospective registry study three years after commencement. *Eur J Pediatr.* 2022 Nov 25. doi: 10.1007/s00431-022-04719-x. Epub ahead of print. PMID: 36434403.
  4. Ae R, Shibata Y, **Kobayashi T**, Kosami K, Kuwabara M, Makino N, Matsubara Y, Sasahara T, Masuda H, Nakamura Y. Differences in Sensitivity Between the Japanese and Z Score Criteria for Detecting Coronary Artery Abnormalities Resulting from Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol.* 2022 Sep 19. doi: 10.1007/s00246-022-03008-6. Epub ahead of print. PMID: 36121493.
  5. Yokouchi Y, Oharaseki T, Asakawa N, Makino H, **Takahashi K**: Histological studies shed new light on the initiation and characteristics of calcification of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Cardiovasc Pathol.* 2022 Nov-Dec; 61: 107456. doi: 10.1016/j.carpath.2022.107456. Epub 2022 Jul 19
  6. Ishizu A, Kawakami T, Kanno T, **Takahashi K**, Miyazaki T, Ikeda E, Oharaseki T, Ogawa Y, Onimaru M, Kurata M, Nakazawa D, Muso E, Harigai M: Expert perspectives on pathological findings in vasculitis. *Mod Rheumatol* 2023 Jan 3;33(1):1-11. doi: 10.1093/mr/roac043.
  7. Ito F, Oharaseki T, Tsukui D, Kimura Y, Yanagida T, Kishi F, Yamakawa Y, Kameoka Y, Suzuki S, Uno K, Suzuki O, Miura N, Ohno N, **Takahashi K**, Kono H, Suzuki K: Beneficial effects of anti-apolipoprotein A-2 on an animal model for coronary arteritis in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022 Dec 22;20(1):119. doi: 10.1186/s12969-022-00783-7.
  8. Azumagawa K, Katayama H, Shigeri Y, **Takahashi K**, Ohta Y: An autopsy case of fulminant myocarditis accompanied with Kawasaki disease revealed by histological findings. *Pediatr Int* 2022 Jan;64(1): e15141. doi: 10.1111/ped.15141.
  9. 大原関利章, **高橋啓**: 系統的血管炎の歴史と分類. *日本臨牀* 80 (8) :1177 - 1181, 2022
  10. **Ayusawa M**, Namiki H, Abe Y, Ichikawa R, Morioka I.: Sudden Death in Patients with a History of Kawasaki Disease under School Supervision. *Children (Basel).* 2022 Oct 21;9(10):1593. doi: 10.3390/children9101593.
  11. **鮎澤衛** 川崎病の診断—最新版川崎病診断の手引き(改訂6版)のポイント. *日本医師会雑誌 特集「川崎病」 企画・監修五十嵐 隆, 磯部光章* 2022. 151: 213-217
  12. **鮎澤衛**【血管炎の診療 update-診断・治療の新展開-】最近のトピックス 川崎病性巨大冠動脈瘤の診断と治療. 2022 *日本臨床* 80: 1326-1331
  13. 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.* 66: 475-489, 2021.
  14. Broderick C, Kobayashi S, Suto M, **Ito S**, **Kobayashi T**: Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 1(1):CD014884, 2023.
  15. Komatsu Y, Nozawa T, Kamiyama Y, Hattori S, Nishimura K, **Ito S**: Purple eyelid

- sign in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Pediatr Int.* 2023 Feb 17:e15510. Epub ahead of print.
16. 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.* 6(2):226-229, 2022.
  17. 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, Niino 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.* 32(5):930-937, 2022.
  18. Nicho N, Nozawa T, Murase A, Hayashibe R, Tanoshima R, Okubo R, Hattori S, Nishimura K, Ohya T, **Ito S**: Difficulties of diagnosing idiopathic hypertrophic pachymeningitis in children: Case report and literature review. *Mod Rheumatol Case Rep.* 7(1):233-236, 2023.
  19. Terano C, Hamada R, Tatsuno I, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Kaneko T, **Ito S**, Honda M, Ishikura K: Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Epidemiology of biopsy-proven Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: A nationwide survey in Japan. *PLoS One.* 17(7):e0270796, 2022.
  20. **伊藤秀一**: 【川崎病】免疫グロブリン静注療法抵抗性川崎病の急性期の治療. *日本医師会雑誌*, 151 巻 (2) 号 237-241, 2022.
  21. 西村 謙一, **伊藤秀一**: 血管炎症候群の症候と診断 IgA 血管炎. *日本臨床*, 80 巻 (8) 号 1255-1259, 2022.
  22. 西健太朗, **伊藤秀一**. 急性血液浄化療法の適応疾患・臨床場面 小児に対する血液浄化療法(2)川崎病, ネフローゼ症候群, 全身性エリテマトーデス, ANCA 関連血管炎など 救急・集中治療 34(4) 1537-1545 2023 年 2 月
  23. 小児リウマチ疾患トシリズマブ治療の理論と実際 監修**伊藤秀一**/森雅亮, メディカルレビュー社, 東京, 2023
  24. **伊藤秀一** 高安動脈炎の診断と治療 (小児を中心に). 小児リウマチ疾患トシリズマブ治療の理論と実際. p170-175 メディカルレビュー社, 東京, 2022
  25. **伊藤秀一** トシリズマブ (TCZ) 使用下の高安動脈炎の疾患活動性の評価. 小児リウマチ疾患トシリズマブ治療の理論と実際. p176-179. メディカルレビュー社, 東京, 2022.
2. 学会発表
    1. **小林徹**. 川崎病急性期治療の Body of Evidence. 第 42 回日本川崎病学会・学術集会, さいたま, 2022/9,
    2. **高橋啓**: 系統的血管炎の病理—大型・中型血管炎の鑑別のポイント—. 第 26 回日本病理学会中部支部スライドセミナー, 岐阜, 2023/03
    3. **高橋啓**, 横内 幸, 大原関利章, 浅川奈々絵, 佐藤若菜, 朝倉久美子, 林紀乃, 屋代真弓, 中村好一: 成人期川崎病冠後遺症の最新情報. 第 24 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会, 松山, 2023/01
    4. 大原関利章, 浅川奈々絵, 横内幸, 三浦典子, 大野尚仁, **高橋啓**: Candida albicans 細胞壁多糖で誘導される川崎病血管炎マウスモデルの病理学的特徴と血管炎発症機序. 第 27 回日本血管病理研究会, 岐阜, 2022/11
    5. 横内幸, 大原関利章, 浅川奈々絵, 佐藤若菜, 朝倉久美子, 林紀乃, 屋代真弓, 中村好一, **高橋啓**: 川崎病既往を有する成人剖検例における冠動脈の組織学的検討. 第 42 回日本川崎病学会・学術集会, 大宮, 2022/10
    6. 横内幸, 大原関利章, 浅川奈々絵, 佐藤若菜, 朝倉久美子, 林紀乃, 屋代真弓, 中村好一, **高橋啓**: 川崎病既往成人剖検例における冠動脈瘤および非瘤部の組織学的検討. 第 58 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 札幌, 2022/07
    7. 浅川奈々絵, 大原関利章, 牧野治樹, 横内幸, 三浦典子, 大野尚仁, **高橋啓**: 川崎病血管炎類似マウスモデルにおける Syk 阻害薬 2 剤の血管炎抑制効果の比較検討. 第 58 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 札幌, 2022/07
    8. 横内幸, **高橋啓**: 川崎病既往を有する成人突然死例の冠動脈病理. 第 30 回日本心血管インターベンション治療学会, 横浜, 2022/07
    9. 石井大裕, 中村隆広, 武井陽, 吉橋知邦, 有坂敦

子, 大森多恵, 三澤正弘, 酒井愛子, **鮎沢衛**, 森雅亮: 当院で経験した最初の Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) の 1 例. 第 125 回日本小児科学会総会学術集会. 郡山, 2022/4

10. **鮎沢衛**: 川崎病性冠動脈病変の画像診断—進歩と課題—. 特別企画 1 「各分野のプロフェッショナルに聴く」. 第 58 回日本小児放射線学会. 浦安, 2022/6
11. **尾内善広**: 第 58 回日本小児循環器学会シンポジウム 18 COVID-19 pandemic を踏まえ、改めて川崎病の原因を考察する 「免疫グロブリン重鎖遺伝子のバリエーションとの関連からの川崎病の病因への洞察」. 札幌, 2022/7
12. **尾内善広**: 遺伝学的見地から. 川崎病患者さんを対象とした研究から見た川崎病の病因と発症機構 II. 川崎病勉強会 2022 川崎病の病因と発症機構 アップデート. 東京, 2022/11
13. **伊藤秀一**. 小児高安動脈炎の治療と管理—トシリズマブ治療を中心に— 第 31 回 日本小児リウマチ病学会・学術集会. 新潟, 2022/10
14. **伊藤秀一**. 川崎病の原因論 60 年の時を超えたミステリー. 第 42 回日本川崎病学会. 大宮, 2022/9
15. 大坂溪, 西健太郎, 猪野木雄太, 横田俊介, 灘大志, 佐藤舞, 諏訪部徳芳, 小椋雅夫, **伊藤秀一**, 亀井宏一. 軽微な血尿で糸球体に半月体形成を認めた顕微鏡的多発血管炎の 13 歳女児例第 125 回 日本小児科学会総会. 郡山, 2022/4
16. 神山裕二, 林邊廉, 服部成良, 村瀬絢子, 西村謙一, 野澤智, **伊藤秀一**. 肺動脈病変を合併し, 治療に難渋した多発血管炎性肉芽腫症の再燃例. 第 31 回 日本小児リウマチ病学会・学術集会, 新潟, 2022/10
17. **Miyamae T**, Manabe Y, Sugihara T, Umezawa N, Yoshifuji H, Tamura N, Abe Y, Furuta S, Kato M, Kumagai T, Nakamura K, Nagafuchi H, Ishizaki J, Nakano N, Atsumi T, Karino K, Amano K, Kurasawa T, Ito S, Yoshimi R, Ogawa N, Banno S, Naniwa T, Ito S, Hara A, Hirahara S, Uchida HA, Onishi Y, Murakawa Y, Komagata Y, Nakaoka Y, Harigai M. Pregnancy and childbirth in Takayasu arteritis in Japan - a Copenhagen, Denmark, June 2022.

nationwide retrospective study. EULAR 2022 Congress,

H. 知的財産権の出願・登録  
該当なし