

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  
令和5年度 分担研究報告書

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膠原病リウマチ内科学 准教授

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

伊藤秀一 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 教授

神田祥一郎 東京大学小児科 講師

三浦健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科 准教授

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 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

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。小児高安動脈炎におけるトシリズマブ使用実態調査を開始した。結節性多発動脈炎は全国調査が進行中である。川崎病においては発症リスク、重症化リスクに係る遺伝要因の探索、新型コロナウイルス感染症下での川崎病の発生状況、COVID-19 関連多系統炎症性症候群(MIS-C)とKDとの関連についての全国実態調査を展開した。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および周辺疾患（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、ANCA 関連血管炎、川崎病）の研究を横断的に推し進める。

B. 研究方法

【小児血管炎研究】1) 小児血管炎疾患について研究状況の情報共有を図る。2) 小児血管炎研究合同シンポジウムを開催する。

【高安動脈炎, TAK】1) 小児 TAK のトシリズマブ (TCZ) 使用例を含む実態調査：小児 TAK の臨床において、12 歳未満の TAK における TCZ<sub>sc</sub> の適用拡大や TCZ<sub>iv</sub> の適用取得のメディカルニーズがある。公知申請で適用拡大を狙うことを前提とし、日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会、日本小児循環器学会の会員の施設における小児 TAK に対する TCZ の使用実態（有効性・安全性）の調査、小児 TAK 患者の保護者の意見の集約、小児例における PK/PD デー

タの収集をすすめる。2) 小児 TAK の CTP (consensus treatment plan) の作成；前項の TAK 使用実態調査結果を踏まえ検討を行う。

【結節性多発動脈炎， PAN】 中・小型血管炎臨床分科会において小児を含む PAN の実態調査に加わる。

【川崎病， KD】 1) KD の発症リスク、重症化リスクに係る遺伝要因を探索する。2) 新型コロナウイルス感染症下での KD の発生状況、COVID-19 関連多系統炎症性症候群 (MIS-C) と KD との関連について全国調査を展開する。3) KD 既往患者、家族を対象とした勉強会、公開講座を開催する。

【ANCA 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。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 のデータを解析する。

(倫理面への配慮)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に則って実施した。

#### C. 研究結果

【小児血管炎研究】小児血管炎研究合同シンポジウムはこれまでに 2 回開催されてきた。第 3 回を企画する。

【TAK】 1)、2) ともに関連学会と連携してすすめる。現在 PMDA との交渉を前提として中外製薬の意向を確認中である。2) については、1) を先行し適切な段階で北米の CARRA (The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) のメソッドをモデルに本邦の小児リウマチ医を中心としたコンセンサスを取りまとめる予定である。

【PAN】中・小型血管炎臨床分科会の中で PAN 全国疫学調査が継続している。現在、一次調査が終了し、今後二次調査を行う予定である。

【KD】 1) 昨年に引き続き易罹患性の顕著な違いがみられた一卵性双生児とその両親の全ゲノムシーケンスデータの解析、ステロイドによる強化初期治療を受けた際の重症化リスクの遺伝要因に関するゲノムワイド関連解析を進めている。後者においては複数見出された候補領域の関連を別の患者パネルで検証する中で、ステロイドによる強化の有無にかかわらず初期治療への抵抗性と関連する遺

伝子バリエーションが特定されている。2) MIS-C に関する全国調査が日本川崎病学会、日本小児科学会、日本集中治療医学会、日本小児循環器学会、日本川崎病研究センターの協力の下で実施され、2023 年末までに約 100 例の臨床像が報告された。SARS-CoV-2 感染後に発症した川崎病との比較により両者の相違点が明確になってきた一方、鑑別が難しい例の存在も確認された。3) 2024 年 3 月に「川崎病勉強会 2023」を開催し、川崎病研究者、親の会など約 130 名が登録参加した。

【AAV】 1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加・解析を継続する。2) 指定難病・小児慢性特定疾病における MPA、GPA、EGPA のデータを調査中である。

#### D. 考察

小児血管炎研究体制は、本年度も継続した活動を計画、実施している。

#### E. 結論

臨床分科会で研究を継続すると共に、小児血管炎研究体制として横断的な情報共有を行うために活動する。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Fukuda S, Tanaka S, Kawakami C, Kobayashi T, Ito S; Japan Environment and Children's Study Group. Maternal Serum Folic Acid Levels and Onset of Kawasaki Disease in Offspring During Infancy. *JAMA Netw Open*. 2023;6(12):e2349942. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.49942.
2. Broderick C, Kobayashi S, Suto M, Ito S, Kobayashi T. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1):CD014884. doi:10.1002/14651858.CD014884.pub2.
3. Nozawa T, Kamiyama Y, Hattori S, Nishimura K, Ito S. Purple eyelid sign in multisystem inflammatory syndrome in children. *Komatsu*

- Y, *Pediatr Int.* 2023;65(1):e15510. doi: 10.1111/ped.15510.309-314(2023.04)
4. Nakamura H, Kikuchi A, Sakai H, Kamimura M, Watanabe Y, Onuma R, Takayama J, Tamiya G, Mashimo Y, Ebata R, Hamada H, Suenaga T, Onouchi Y, Kumaki S. Case Report: Identification of a CARD8 variant in all three patients with PFAPA syndrome complicated with Kawasaki disease. *Front Pediatr.* 2024 Mar 5;12:1340263.
  5. Murayama Y, Hamada H, Shiko Y, Onouchi Y, Kakimoto N, Ozawa Y, Hanaoka H, Hata A, Suzuki H. Risk factors for coronary artery abnormalities and resistance to immunoglobulin plus ciclosporin A therapy in severe Kawasaki disease: subanalysis of the KAICA trial, randomized trial for ciclosporin A as the first-line treatment. *Front Pediatr.* 2023 Dec 15;11:1321533.
  6. Harigai M, Miyamae T, Hashimoto H, Umetsu K, Yamashita K, Nakaoka Y. A multicentre, large-scale, observational study of tocilizumab in patients with giant cell arteritis in Japan. *Mod Rheumatol.* 2023 Jul 31:road074.
  7. Konda N, Sakai R, Saeki K, Matsubara Y, Nakamura Y, Miyamae T, Nakaoka Y, Harigai M. Nationwide clinical and epidemiological study of large-vessel vasculitis in Japan in 2017. *Mod Rheumatol.* 2023 Dec 22;34(1):167-174.
  8. Harigai M, Miyamae T, Hashimoto H, Yoshida A, Yamashita K, Nakaoka Y. A multicentre, large-scale, observational study of tocilizumab in patients with Takayasu arteritis in Japan: The ACTEMRA® (ACT)-Bridge study. *Mod Rheumatol.* 2023 Aug 25;33(5):998-1006.
  9. Yamazaki S, Izawa K, Matsushita M, Moriichi A, Kishida D, Yoshifuji H, Yamaji K, Nishikomori R, Mori M, Miyamae T. Promoting awareness of terminology related to unmet medical needs in context of rheumatic diseases in Japan: a systematic review for evaluating unmet medical needs. *Rheumatol Int.* 2023 Nov;43(11):2021-2030.
  10. Yokouchi Y, Asakawa N, Oharaseki T, Takahashi K: Thirty-year overview of Japanese autopsy cases of Takayasu arteritis -Results of analysis of Japanese autopsy reports. *Mod Rheumatol.* 2023 Dec 29:road117. doi: 10.1093/mr/road117.
  11. 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.
  12. 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.
  13. Shimizu S, Ayusawa M, Go H, Nakazaki K, Namiki H, Kasuga Y, Nishimura K, Kanazawa 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.
  14. 伊藤 秀一. 川崎病に対するアフェレシス(解説). *小児科診療 (0386-9806)87 巻 1 号* Page51-55(2024.01)
  15. 伊藤 秀一. 小児の治療方針リウマチ・膠原病血管炎症候群(解説) *小児科診療 (0386-9806)86 巻春増刊*
  16. 鮎澤 衛: 厚生労働省診療の手引き編集委員会 (委員長: 加藤康幸) 編: 小児多系統炎症性症候群 (MIS-C) . 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第 10.0 版. p.12-13 2023年8月21日
  17. 横内幸, 浅川奈々絵, 高橋 啓: 川崎病に伴

- う冠動脈瘤の病理. 日本臨牀 81: 71 -75 , 2023
18. 高橋 啓: 大動脈の IAAA と高安動脈炎癒痕期. 病理と臨床 41 : 1181 -1185 , 2023
2. 学会発表
1. Miyamae T. Takayasu arteritis and reproduction. 25th Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. Dec. 2023, Chiang Mai
2. 小山 裕太郎, 三浦 大, 小林 徹, 鉾崎 竜範, 菅沼 栄介, 沼野 藤人, 古野 憲司, 塩野 淳子, 布施 茂登, 深澤 隆治, 三谷 義英:冠動脈瘤を伴う川崎病患者のレジストリ研究 KIDCAR. 第 59 回日本小児循環器学会総会、横浜、2023.07
3. 横内幸, 高橋啓: 川崎病冠動脈炎後遺症を残した若年者の冠動脈変化(シンポジウム). 第 31 回日本心血管インターベンション治療学会; CVIT 2023, 福岡, 2023. 08
4. 浅川奈々絵, 横内幸, 三浦典子, 大野尚仁、高橋啓: Syk 阻害薬は *Candida albicans* 菌体成分誘導性マウス血管炎を抑制する-血清サイトカインの検討-. 第 113 回日本病理学会総会, 名古屋, 2024. 03
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: 川崎病既往成人における冠動脈後遺症と粥状硬化症との関連. 第 112 回日本病理学会総会, 下関, 2023. 04
- H. 知的財産権の出願・登録  
該当なし