

# 日本小児循環器学会研究委員会研究課題 「川崎病急性期治療のガイドライン」 (平成24年改訂版)

The Clinical Guideline for Medical Treatment of Acute Stage Kawasaki Disease  
from the Scientific Committee, the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery

## 日本小児循環器学会学術委員会 川崎病急性期治療のガイドライン作成委員会

執筆責任者	佐地 勉	東邦大学医療センター大森病院 小児科
分担執筆者	鮎澤 衛	日本大学 小児科
	三浦 大	東京都立小児総合医療センター 循環器科
	小林 徹	群馬大学大学院 小児科学分野
	鈴木 啓之	和歌山県立医科大学 小児科
	森 雅亮	横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児科
	寺井 勝	東京女子医科大学八千代医療センター 小児科
	小川 俊一	日本医科大学 小児科
協力委員	松裏 裕行	東邦大学医療センター大森病院 小児科
外部評価委員	藺部 友良	日本赤十字社医療センター 小児科
	上村 茂	昭和大学横浜市北部病院 循環器センター
	濱岡 建城	京都府立医科大学 小児循環器・腎臓学
	荻野廣太郎	関西医科大学 小児科
	石井 正浩	北里大学 小児科

## 目 次

I. 序文	s1	VIII. 血漿交換	s22
II. 免疫グロブリン	s3	IX. 抗血小板薬・抗凝固薬	s22
III. メチルプレドニゾロンパルス	s11	A. アスピリン	
IV. プレドニゾロン	s14	B. その他の抗血小板薬	
V. 生物学的製剤(インフリキシマブ)	s15	X. その他の心血管治療薬	s25
VI. ウリナスタチン	s19	A. 抗凝固薬	
VII. 免疫抑制薬	s20	B. 血栓溶解薬	
A. シクロスポリン A		C. 抗狭心薬と冠拡張薬	
B. メトトレキサート			

## Abbreviations

An	aneurysm	動脈瘤
CAA	coronary artery aneurysm	冠状動脈瘤
CAL	coronary artery lesion	冠状動脈病変
CsA	cyclosporine A	シクロスポリン A
EC	endothelial cell	内皮細胞
IFX	infliximab	インフリキシマブ
IVIG	intravenous immunoglobulin	静注用免疫グロブリン
IVMP	intravenous methylprednisolone	静注用メチルプレドニゾロンパルス
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
KD	Kawasaki disease	川崎病
MP	methylprednisolone	メチルプレドニゾロン
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NAT	n ucleic and amplification test	核酸増幅検査
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PE	plasma exchange	血漿交換
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
RA	rheumatroid arthritis	関節リウマチ
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor- $\alpha$	腫瘍壊死因子 $\alpha$
UTI	ulinastatin	ウリナスタチン

# I 序 文

本来、診療ガイドライン(practical guideline)とは、その時点で最も適切な診断や治療を供与することを目的として、病気の治療などについてその根拠や手順についての最新の医学情報を専門家がまとめた指針である。しかし、一般には手順書として強制力を持つことはなく、医療現場では患者の病状の違いや治療環境・重症度などの諸事情を総合的に検討した結果、ガイドラインによって推奨された以外の治療を行わざるを得ないことも多々遭遇する。また諸外国で有用性が報告されていても、まだわが国では未承認の医薬品のため使用できない場合もある。無作為化比較試験を含む臨床研究の結果は多くの研究者により検証され、その信憑性が確認されるまでに多くの年月を要する。

## エビデンスの分類

近年に作成されたガイドラインが取り上げる知見は、根拠となる臨床研究のデザインに応じて、またその有効性に応じて、二元的に分類表示される。

### 〈研究デザインによるレベル(クラス)〉

- Class I a：系統的レビュー・メタアナリシス
- Class I b：無作為化比較試験
- Class II a：非無作為化比較試験
- Class II b：その他の準実験的研究
- Class III：非実験的記述的研究(比較研究, 相関研究, 症例対照研究など)
- Class IV：専門家委員会や権威者の意見

### 〈有効性による分類(グレード)〉

- Grade A：強く勧められる
- Grade B：勧められる
- Grade C：勧められるだけの根拠が明確でない
- Grade D：行わないよう勧められる

今回のガイドラインには、この分類を用いて根拠となる情報を表示した。

## 1. ガイドライン改訂の背景

静注用免疫グロブリン(IVIG)単回静注の公知承認に向けて、厚生省(当時)科学研究(大西班・香川医科大学)(平成10～12年度)「小児医薬品調査研究班」『小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握

及び対策に関する研究。循環器領域の薬剤』と日本小児循環器学会学術委員会「急性期川崎病(KD)の治療ガイドライン」でまとめられたガイドライン(以下、旧ガイドライン)は、2003年7月に初めて提唱されたが、すでに8年が経過した。この間に新しいエビデンスが蓄積され、また新しい薬物療法も追加報告されてきた。さらに3年毎に、国際川崎病シンポジウムも開かれ、ガイドラインの改訂が必要と考えられたため委員を再編成して取り組んできた。

## 2. 目的と方法

IVIG承認後に市販後調査の結果が集積され、IVIG単回療法の有用性と安全性が示され、年々冠状動脈病変(CAL)の合併頻度が低下してきている。しかし依然として巨大冠状動脈瘤はおおむね同頻度で推移しており、最終的にIVIG不応例への迅速な対応が鍵となる。

今回は最新の文献調査、エビデンスレベルとグレード評価、治療法(治療薬選択手順)の再考、特にoff-labelの扱いを重要視した。例えば、旧ガイドラインに記載されていないインフリキシマブ(IFX)、シクロスポリンA(CsA)などの新規治療法に関しては、十分にrisk/benefitを考慮して、日本内外のエビデンスを集積した。毎年世界から200近い論文が発表されるが、いまだに最良の治療薬に関しては定説がない。しかし、自己免疫性疾患やリウマチ性疾患など多くの疾患で長きにわたって特効薬はなく、症例毎の観察によることが多い。

## 3. 診断と不全型への対応

第21回川崎病全国調査の結果が自治医科大学から報告された。2年間の合計患者数(2009～2010年)は23,730人である。KDの診断は診断の手引き第5版に基づいて行う。以下に示す6つの主要症状のうち5つ以上の症状を伴うものをKDとする。

- 1) 5日以上続く発熱(ただし、治療により5日未満で解熱した場合も含む)
- 2) 両側眼球結膜の充血
- 3) 口唇、口腔所見：口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤
- 4) 不定形発疹
- 5) 四肢末端の変化：  
(急性期)手足の硬性浮腫、掌蹠ないしは指趾先端の紅斑  
(回復期)指先からの膜様落屑

6) 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹  
ただし、上記6主要症状のうち、4つの症状しか認められなくても、経過中に断層心エコー法もしくは、

心血管造影法で、冠状動脈瘤(CAA)(いわゆる拡大を含む)が確認され、ほかの疾患が除外されればKDと診断する。主要症状を満たさなくても、ほかの疾患が否定され、本症が疑われる不全型KD症例が15～20%前後存在する。これら不全型症例は、主要症状は完全に揃わないものの決して軽症ではなく心合併症も少なくない。定型例以外の不全型(主要症状4項目以下の例は広義の不全型)を考慮し、発熱症例では治療開始を決して遅らせてはいけない。不全型は決して軽症ではなく、CALも稀ではない。不全型症例の診断は、単なる症状の数合わせではなく、“個々の症状の特徴”の解釈が鍵となる。1歳未満の乳児におけるBCG部位の発赤や4歳以上の多房性頸部リンパ節腫脹などは比較的特異度の高い症状である。

#### 4. 基本病態

新しいChapel-Hill 2012の病理学的血管炎分類でKDは全身の血管炎症候群、特に中型サイズの汎血管炎と定義されている。静脈の病変は極めて弱い。ほかの血管炎症候群との明らかな相違点は病変の局在の特徴であり、冠状動脈の強い炎症性血管炎である。中膜の水腫様変化と内・外弾性板の一部の破綻により脆弱化し、血管内圧特に拡張期圧に抗し切れなくなる結果、膨張・拡張性変化、重症例では動脈瘤(An)形成となる。ほかに冠状動脈の拡張病変を来す可能性があるものは稀であり、EBV感染血管炎、動脈硬化性病変などである。また石灰化に関連するものは成人の腎透析症例や、新生児のヘルペス感染などで稀にみられるのみである。KDの特徴は、近位部の病変、分岐部の病変が多く、Anは2～3年後には石灰化し、病理学的には内・外弾性板の破綻がある部位に拡張やAnと内膜肥厚があることである<sup>1)</sup>。

#### 5. 冠状動脈病変

特徴は冠状動脈の拡大やCAAである。CAAは近位部で分岐部に多く8mm以上の巨大CAAは退縮傾向がほとんどない。右CAAは閉塞・再疎通が多く、左CAAは狭窄病変に移行しやすい。拡張部は中膜の内弾性板が断裂し血管壁は脆弱となり、冠状動脈内圧により拡張する。稀に腋窩動脈や腹腔動脈の分岐部にもAnが残る。急性期の7病日位から血管炎像が強くなるが、軽度で終息した場合は2～3週目には正常化する。

#### 6. 治療薬選択のポイント

##### A. 初期治療

急性期KD治療のゴールは、CALの発症頻度を最

小限にするために、“急性期の強い炎症反応を可能な限り早期に終息させる”ことである。軽症例以外への治療は、第7病日以前にIVIGの投与が開始されることが望ましい。組織学的に汎冠状動脈炎が始まるとされている8～9病日以前に治療が奏効し、有熱期間の短縮や炎症マーカーの早期低下を目指す。不全型でも診断がつき次第、発熱症例には全例IVIGを開始することが望まれる。おおむね80%近くはIVIG終了後48時間以内に37.5度未満に解熱する。残りがIVIG不応例であり、これらの症例に対してどのような追加治療を選択するかがCAA合併阻止の鍵を握る。実際は1g/kgで解熱する症例も40%前後存在する。

また急性期にはCALのほかに、心筋炎、心膜炎、弁膜症、不整脈などの循環器系合併症があり、治療を必要とする心機能低下や心不全を来す場合もある。浮腫、低アルブミン血症、電解質異常(低ナトリウム血症)、麻痺性イレウス、肝機能障害、胆嚢炎、意識障害、痙攣、貧血、下痢、嘔吐、脱水徴候などの全身諸臓器の合併症に対する一般療法も重要である。特にIVIGをはじめとする静注薬の大量投与に際しては、体液量が過剰にならないように心掛け、心不全の発症ないし増悪には十分注意する。

重症度の評価はいまだ定まっていないが、これまで多くの計算式(Score)が提唱されてきた。古くは浅井・草川に始まり、岩佐のスコア、原田のスコア、最近のIVIG不応例予測モデルである小林のスコア、江上のスコア、佐野のスコアなどである。一般に、年齢、性別、診断病日、白血球数、好中球%、ヘマトクリット、血小板数、CRP、AST、ALT、総ビリルビン、Na、アルブミン値などから推測できる。近年IVIG不応例予測モデルで定義された重症のKD症例に対してIVIGとステロイドの初期併用療法を行うことにより、臨床経過と冠状動脈予後が改善されるという臨床研究の結果が相次いで報告された。しかし大規模前向きコホート研究やメタ解析などによる検証がまだ行われていない。そのためIVIG不応例であることが予想される重症例に対して第一選択としてIVIGとステロイドなどの併用療法を行うかは議論の余地が残っている。

##### B. 初期治療不応例への治療選択

IVIG投与後24時間でも解熱しない、または再発熱が認められた場合、いくつかの治療選択肢がある。これら初期治療不応例に対する治療法について現在さまざまな検討が行われているが、適切な無作為化比較試験が行われていないため、総じてエビデンスレベルは低い。これら初期治療不応例に対して追加IVIG、静

注用メチルプレドニゾロンパルス(IVMP)、プレドニゾロン(PSL)、生物学的製剤である IFX、ウリナスタチン(UTI)、免疫抑制薬である CsA やメトトレキサート(MTX)、血漿交換(PE)などを個々の症例に応じて選択する。現時点では IVIG 追加が最も多く行われているが、おのおのを併用することもある。冠状動脈がすでに拡張し始めている場合のステロイド使用は過去の後方視的研究においてステロイド使用例で巨大 An が多く、また破裂例の中にステロイド使用例が含まれているという意見があり慎重に決定すべきと考えられる。また、乳幼児に対するステロイド、生物学的製剤、免疫抑制薬投与によって生じる長期の副作用や安全性も懸念されるため、CAA 残存との risk/benefit を十分に考慮したうえで、各担当医が責任を持ち、十分な説明と同意を得たうえで使用すべきである。

### C. 治療薬選択のアルゴリズム

初期治療での IVIG 不応例を減らして CAA の合併頻度を減らすには、現時点ではまず risk score を用いて重症例もしくは IVIG 不応例を層別化し、CAA の risk が高いと予想される症例には、1st line の治療である IVIG 2 g/kg 単独ではなく、PSL 2 mg/kg/日または、IVMP 30 mg/kg/回を併用する 2nd line の治療を upgrade して開始するのが良いと思われる。そのような症例で不応の場合は 3rd line の治療を upgrade しても良い。

現段階では、それぞれの併用薬の有用性に関する報告がまだ十分ではないため、選択の順位をつけられる段階ではない。文中のエビデンスレベルと推奨クラスを参考に、各主治医が決定することが推奨される。

本学会は、各医師が、各施設の経験をもとに、独自の risk score を用いて重症例を予測したり、また、手馴れた治療薬による併用療法による治療を尊重して、それぞれが施設の倫理委員会の許可を得て治療法を選択することを規制するものではない。十分な選択の根拠を症例毎に提示し、informed consent または informed assent を得て選択されることが望ましい(Fig. 1)。

## 文 献

1) Naoe S, Takahashi K, Masuda H, et al: Kawasaki disease. With particular emphasis on arterial lesions. Acta Pathologica Japonica 1991; 41: 785-797

## II 免疫グロブリン

### 1. 目的

現時点で最も信頼できる抗炎症療法は、早期に大量の完全分子型 IVIG 療法を開始することである<sup>2,4)</sup>。

最新の Cochrane Collaboration の review では IVIG の 2 g/kg 単回投与を第 10 病日以前に投与することで CAL を減少させることが可能であると記載されている<sup>5)</sup>。

### 2. 作用機序

効果発現の機序については、疾患の原因が不明なため推測であるが、次のような可能性が考えられている (Table 1)<sup>6-9)</sup>。

### 3. 適応

CAL を合併する可能性がある急性期 KD 症例、すなわち急性期症状が診断の手引き<sup>10)</sup>を満たし、KD と診断された典型例にはほぼ全例に適応される。また、診断の手引きを満たさなくても他疾患が除外されて「不全型」と診断された例でも CAL を合併する可能性がある<sup>4)</sup>ため、遅れることなく早期に IVIG を開始することが勧められる。

軽症例や自然に解熱した例には、厚生省班会議の IVIG 適応ガイドライン(原田スコア)<sup>11)</sup>や各施設での重症度基準を参考にして投与されないこともある。

第 21 回川崎病全国調査の結果では、全症例の 89.5%が IVIG の投与を受けていた<sup>12)</sup>。

### 4. 用法・用量

#### (1) 投与時期

第 7 病日以前に IVIG が開始されることが望ましい。特に CAL の出現が始まるとされる第 9 病日までに治療が奏効し、炎症が鎮静化することが重要であり、1 日でも有熱期間を短縮し、血管炎の炎症マーカー(CRP など)を早期に低下させることを目指す。

第 5 病日以前の治療開始例は、第 6～9 病日での治療開始例と比較して、治療開始後から解熱までの時間はやや長いですが、発熱日数全体は短縮され、再発熱や IVIG の追加投与の頻度、入院日数に差はなく、発症後 1 年での CAL 合併頻度は少なかった<sup>13)</sup>。

#### (2) 用量

急性期の IVIG 投与量は、通常下記のいずれかであ

Fig. 1 川崎病急性期治療のアルゴリズム  
 Risk score で層別化した場合、2nd line の☆印を 1st line に upgrade し、また 3rd line の \* 印を 2nd line に upgrade しても良い。

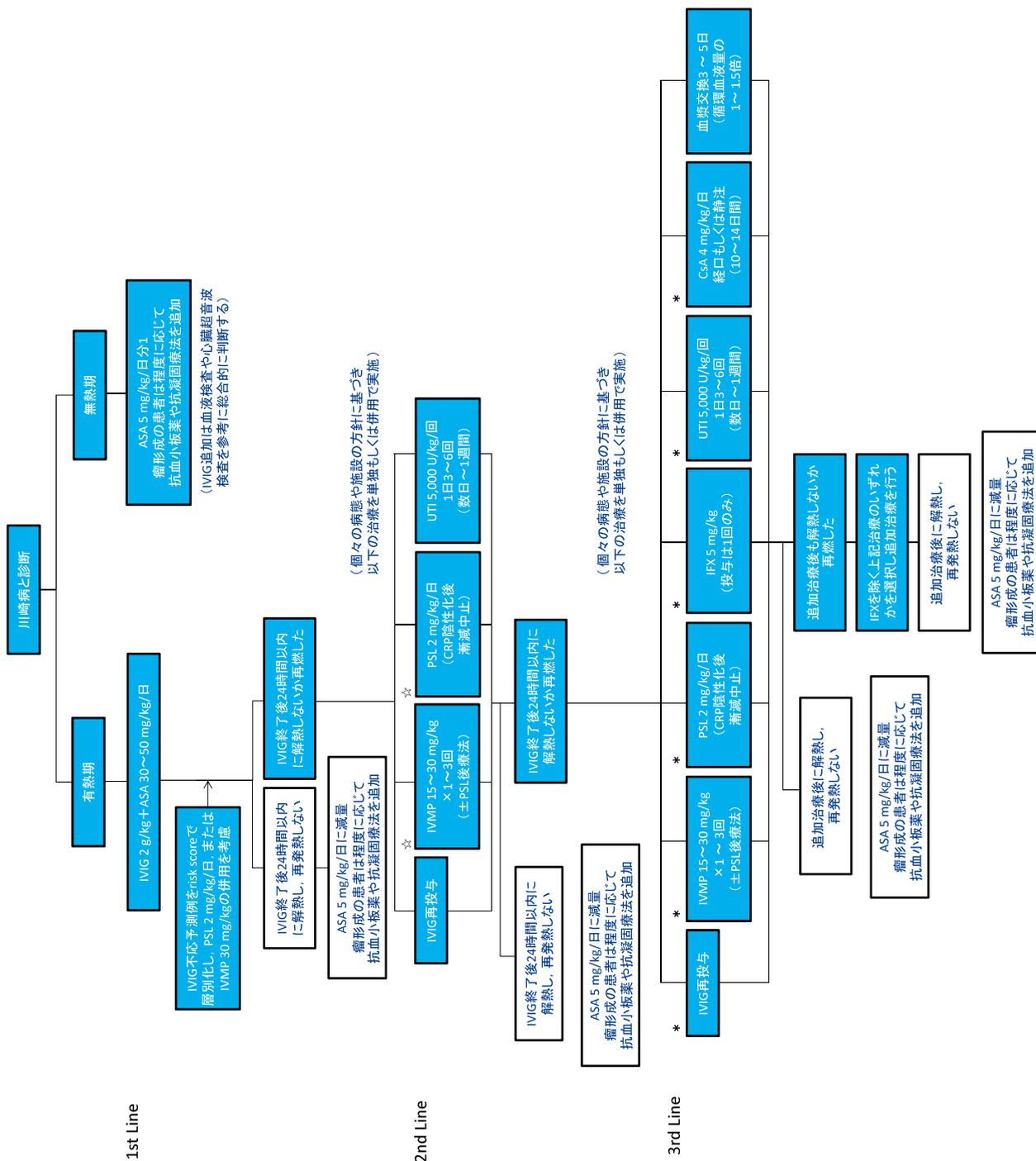


Table 1 IVIG の免疫調節作用<sup>(6-9)</sup>

<p><b>I. Fc 受容体を介する作用</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Fcγ受容体のブロック(マクロファージ, エフェクター細胞)</li> <li>・抗体依存性細胞障害</li> <li>・抑制性 FcγRIIB の誘導</li> <li>・FcRn をブロックした抗体クリアランス促進</li> </ul> <p><b>II. 抗炎症作用</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・補体を介する障害作用の軽減</li> <li>・免疫複合体を介する炎症の軽減</li> <li>・抗炎症性サイトカインの誘導</li> <li>・血管内皮細胞の活性化抑制</li> <li>・細菌性毒素・スーパー抗原の中和</li> <li>・ステロイドの必要性軽減</li> <li>・MMP 調節</li> </ul> <p><b>III. B 細胞と抗体への作用</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・骨髄 B 細胞の遊走調節</li> <li>・FcγR を介する Negative シグナル</li> <li>・抗体産生の選択的調節</li> <li>・抗 Idiotype 抗体による循環抗体の中和</li> </ul> <p><b>IV. T 細胞への作用</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Helper T 細胞のサイトカイン, ケモカイン産生の調節</li> <li>・T 細胞スーパー抗原の中和</li> <li>・アポトーシスの調節</li> </ul> <p><b>V. 樹状細胞への効果</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・分化・成熟の阻害</li> <li>・炎症性サイトカイン, ケモカイン産生の調節</li> </ul> <p><b>VI. その他</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・免疫学的分子との相互作用</li> <li>・血管内皮細胞に対する自己抗体産生抑制</li> <li>・好中球・マクロファージへの結合による食作用の亢進(オプソニン効果)</li> <li>・精製単球に発現する炎症関連遺伝子(S100)の mRNA の抑制</li> <li>・マクロファージが産生する MCP-1 受容体 CCR2・遺伝子発現抑制</li> </ul>
---

る。

- ① 2 g/kg/ 日(単回投与)。
- ② 1 g/kg/ 日を 1 日または 2 日連続(単回投与変法)。
- ③ 200 ~ 400 mg/kg/ 日を 3 ~ 5 日間(分割投与)。

国際的に、2 g/kg/ 日の単回投与は分割投与に比べて CAL の発症頻度が明らかに少なく、炎症マーカーを早期に沈静化させ、解熱効果も高いと認識されている<sup>4,5)</sup>。1 g/kg/ 日に関しては、1 日で明らかな効果が認められた場合には 2 日間の連続投与を必要としないこともある。

第 21 回川崎病全国調査の結果では、IVIG 施行例の約 85% は 2 g/kg/ 日単回投与であり、1 g/kg/ 日×1 日または 2 日の方法は、それぞれ 6.2%、7.7% と少数であった。

体重が大きな年長児での投与量の算出方法については意見の統一をみていない。

単回投与は製剤間に注入速度の若干の違いはあるが、米国では 12 時間で投与されている。日本では、

12 時間での投与が認められている製剤もあるが、おおむね 12 ~ 24 時間で 2 g/kg を点滴静注する。投与中は、急激な容量負荷による心不全の発症および心機能低下の増悪に十分留意し、投与速度が高過ぎないように注意する。

### (3)種類と使用法 (Table 2A, B)

現在、国内では完全分子型免疫グロブリン製剤として、承認が得られている製剤は、2 種類のポリエチレングリコール (PEG) 処理製剤、スルホ化製剤、pH4 (酸性) 処理製剤の 4 種類があり、それらの効果に明らかな差はないとされる。Table 2 には添付文書に基づく詳細を記載した。

主な相違点としては、以下の点があげられる。

- ①スルホ化製剤(献血ベニロン-I)は、血清アルブミンを少量含有しており、Na 濃度は生理食塩水と同じ 154 mEq/l である。
- ② PEG 処理製剤には凍結乾燥製剤(献血グロベニン

Table 2A IVIG 製剤の種類

商品名		献血ベニロンー I 静注用	献血グロベニロンー I 静注用
一般名		乾燥スルホ化人免疫グロブリン	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
会社名 (製造 - 販売)		化血研 - 帝人ファーマ	日本製薬 - 武田
剤形		凍結乾燥製剤	凍結乾燥製剤
組成 (2.5G 製剤)		スルホ化人免疫グロブリンG 2,500 mg グリシン 1,125 mg 人血清アルブミン 125 mg D-マンニトール 500 mg 塩化ナトリウム 450 mg	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 2,500 mg D-マンニトール 750 mg グリシン 225 mg 塩化ナトリウム 450 mg
用法・用量		通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 200 mg (4ml) /kg 体重を5日間点滴静注または直接静注、もしくは2,000 mg (40ml) /kg 体重を1回点滴静注する。なお、年齢および症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。	通常、1日に人免疫グロブリンGとして200 mg (4ml) /kg 体重を5日間点滴静注または直接静注、もしくは2,000 mg (40ml) /kg 体重を1回点滴静注する。なお、年齢および症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。
用法・用量に関連する使用上の注意		急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある (特に低または無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。 投与速度： 1) 初日の投与開始から30分間は0.01～0.02 ml/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03～0.06 ml/kg/分で徐々に投与速度を上げてよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。 2) 川崎病に対し2,000 mg (40ml) /kg を1回投与する場合には、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、目安としては12時間以上かけて点滴静注すること。	投与速度： ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯について特に注意すること。 1) 初日の投与開始から1時間は0.01 ml/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に速度を上げてよい。ただし、0.03 ml/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。 2) 川崎病の患者に対し、2,000 mg (40ml) /kg を1回で投与する場合は、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、20時間以上かけて点滴静注すること。
禁忌		本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者	本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
重要な基本的注意		川崎病の患者における追加投与は、本剤投与における効果不十分(発熱の持続等)で症状の改善が見られないなど、必要と思われる時のみに行うこと (本剤の追加投与に関しては有効性、安全性は確立していない)。	川崎病の患者における追加投与は、本剤投与における効果不十分(発熱の持続等)で症状の改善が見られないなど、必要と思われる時のみに行うこと (本剤の追加投与に関しては有効性、安全性は確立していない)。
副作用	総症例	1.24% (165 / 13,339)	8.8% (79 / 893)
	川崎病の急性期	1.08% (15 / 1,389)	5.6% (9 / 160)
川崎病の使用成績調査における副作用発現率		1.14% (12例 / 1,053例) で重篤な副作用の発現率は0% (0例0件) そのうちショック0% (0例0件)、ショックまたはショックが疑われる症状 (チアノーゼ、血圧低下等) 0.28% (3例4件)	6.62% (48例 / 725例) で重篤な副作用の発現率は1.93% (14例30件) そのうちショック0.14% (1例1件)、ショックまたはショックが疑われる症状 (チアノーゼ、血圧低下等) 2.07% (15例21件)
重大な副作用		ショック、アナフィラキシー様症状 (0.1%未満) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) 無菌性髄膜炎 (頻度不明) 急性腎不全 (頻度不明) 血小板減少 (頻度不明) 肺水腫 (頻度不明) 血栓塞栓症 (頻度不明) 心不全 (頻度不明)	ショック、アナフィラキシー様症状 (0.1～5%未満) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) 無菌性髄膜炎 (頻度不明) 急性腎不全 (頻度不明) 血小板減少 (頻度不明) 肺水腫 (頻度不明) 血栓塞栓症 (頻度不明) 心不全 (頻度不明)
その他の副作用	過敏症	発疹 (0.1～5%未満)、熱感、蕁麻疹、そう痒感、局所性浮腫等 (0.1%未満)、発赤、腫脹、水疱、汗疱 (頻度不明)	発疹、蕁麻疹、痒痒感、水疱、汗疱 (0.1～5%未満)、顔面潮紅、局所性浮腫、全身発赤、紫斑性皮疹、湿疹、丘疹 (0.1%未満)
	精神神経系		痙攣、振戦 (0.1～5%未満)、めまい、しびれ感 (0.1%未満)、意識障害 (頻度不明)
	循環器	血圧低下、血圧上昇 (頻度不明)	顔色不良、四肢冷感、胸部圧迫感 (0.1～5%未満)、血圧上昇、動悸 (頻度不明)
	肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇 (0.1～5%未満)	AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-Pの上昇等 (0.1～5%未満)
	呼吸器		喘息様症状、咳嗽 (頻度不明)
	消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛 (0.1%未満)	悪心、嘔吐 (0.1～5%未満)、下痢 (0.1%未満)、腹痛 (頻度不明)
	血液	白血球減少、好中球減少、好酸球増多、溶血性貧血、貧血 (頻度不明)	好酸球増多、好中球減少 (0.1～5%未満)、溶血性貧血 (0.1%未満)
その他	頭痛、発熱、悪寒、戦慄 (0.1～5%未満)、倦怠感 (0.1%未満)、胸痛、体温低下、CK (CPK) 上昇、喘息様症状 (頻度不明)	頭痛、発熱、悪寒、戦慄、血管痛 (0.1～5%未満)、倦怠感 (0.1%未満)、関節痛、筋肉痛、背部痛、CPK 上昇、はてり、不機嫌、結膜充血、体温低下 (頻度不明)	
適用上の注意		他の製剤との混注は避けること。 溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。 一度溶解したものはできるだけ速やかに使用を開始すること。 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと。	5%ブドウ糖液、生理食塩液などの中性に近い輸液・補液以外の他剤との混合注射をさけること。 不溶物の認められるものは使用しないこと。 一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと。
貯法		30℃以下に凍結を避けて保存	
		2010年5月改訂添付文書参照	2011年4月改訂添付文書参照

Table 2B IVIG 製剤の種類

商品名		献血ヴェノグロブリン I H 5% 静注	日赤ポリグロブリン N 5% 静注
一般名		ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	pH4 処理酸性人免疫グロブリン
会社名 (製造 - 販売)		ベネシス - 田辺三菱	日本赤十字社
剤形		液状製剤	液状製剤
組成 (2.5G 製剤)		人免疫グロブリン G 2,500 mg D-ソルビトール 2,500 mg 水酸化ナトリウム 適量 塩酸 適量	人免疫グロブリン G 2.5 g マルトース水和物 5 g 水酸化ナトリウム 適量 塩酸 適量
用法・用量		通常、人免疫グロブリン G として 1 日 400 mg (8ml) /kg 体重を 5 日間点滴静注または直接静注、もしくは人免疫グロブリン G として 2,000 mg (40ml) /kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢および症状に応じて適宜減量する。	通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 200 mg (4ml) /kg 体重を 5 日間点滴静注または直接静注、もしくは 2,000 mg (40ml) /kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢および症状に応じて 5 日間投与の場合は適宜増減、1 回投与の場合は適宜減量する。
用法・用量に関連する使用上の注意		急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある (特に低または無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。 投与速度： ショックなどの副作用は初日の投与開始 1 時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯について特に注意すること。 1) 初日の投与開始から 1 時間は 0.01 ml/kg/分 で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に速度を上げてよい。ただし、0.03 ml/kg/分 を超えないこと。2 日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。 2) 川崎病の患者に対し、2,000 mg (40ml) /kg を 1 回で投与する場合は、基本的には 1) の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、20 時間以上かけて点滴静注すること。	投与速度： 1) 初日の投与開始から 30 分間は 0.01 ~ 0.02 ml/kg/分 で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03 ~ 0.06 ml/kg/分まで徐々に投与速度を上げてよい。2 日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。 2) 川崎病に対し 2,000 mg (40ml) /kg を 1 回投与する場合には、基本的には 1) の投与速度を遵守することとするが、目安としては 12 時間以上かけて点滴静注とすること。
禁忌		本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者 遺伝性果糖不耐症の患者	本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
重要な基本的注意		川崎病の患者における追加投与は、本剤投与における効果不十分 (発熱の持続等) で、症状の改善がみられないなど必要と判断される場合のみに行うこと (本剤の追加投与の有効性及び安全性は確立していない)。 川崎病の患者では特に 1 歳未満の乳幼児群に投与した場合、AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので、投与後の観察を十分に行うこと。	川崎病の患者における追加投与は、本剤投与における効果不十分 (発熱の持続等) で症状の改善がみられないなど、必要と思われる時のみに行うこと (本剤の追加投与に関しては有効性、安全性は確立していない)。
副作用	総症例	11.46% (285 / 2,486)	5.11% (269 / 5,260)
	川崎病の急性期	—	8.30% (95 / 1,144)
川崎病の使用成績調査における副作用発現率		10.96% (224 例 / 2,044 例) で重篤な副作用の発現率は 2.89% (59 例 84 件) そのうちショック 0.78% (16 例 18 件)、ショックまたはショックが疑われる症状 (チアノーゼ、血圧低下等) 2.74% (56 例 67 件)	8.97% (78 例 / 870 例) で重篤な副作用の発現率は 1.15% (10 例 11 件) そのうちショック 0% (0 例 0 件)、ショックまたはショックが疑われる症例 (チアノーゼ、血圧低下等) 0.23% (2 例 2 件)
重大な副作用		ショック、アナフィラキシー様症状 (0.1 ~ 5% 未満) 肝機能障害 (0.1 ~ 5% 未満)、黄疸 (頻度不明) 無菌性髄膜炎 (0.1 ~ 5% 未満) 急性腎不全 (頻度不明) 血小板減少 (頻度不明) 肺水腫 (頻度不明) 血栓塞栓症 (頻度不明) 心不全 (頻度不明)	ショック、アナフィラキシー様症状 (0.1 ~ 5% 未満) 肝機能障害、黄疸 (0.1 ~ 5% 未満) 無菌性髄膜炎 (頻度不明) 急性腎不全 (頻度不明) 血小板減少 (頻度不明) 血栓塞栓症 (頻度不明) 心不全 (頻度不明)
その他の副作用	過敏症	発疹、蕁麻疹 (0.1 ~ 5% 未満)、顔面潮紅、局所性浮腫 (0.1% 未満)、痒痒感、全身発赤等 (頻度不明)	発熱、発疹 (0.1 ~ 5% 未満)、そう痒等 (0.1% 未満)
	精神神経系	振戦、痙攣 (0.1 ~ 5% 未満)、傾眠 (0.1% 未満)、意識障害、不穏 (頻度不明)	
	循環器	顔色不良、四肢冷感 (0.1 ~ 5% 未満)、血圧上昇、徐脈 (0.1% 未満)	
	肝臓	肝機能検査値の異常 [AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALP の上昇等] (5% 以上)	
	呼吸器	咳嗽 (0.1% 未満)、喘息様症状、低酸素血症 (頻度不明)	
	消化器	悪心、嘔吐、下痢 (0.1 ~ 5% 未満)、腹痛 (0.1% 未満)	
	血液	好中球減少 (0.1% 未満)、白血球減少、好酸球増多、溶血性貧血 (頻度不明)	好中球減少、好酸球増多 (0.1 ~ 5% 未満)、溶血性貧血 (0.1% 未満)
その他	頭痛、発熱、悪寒、戦慄、体温低下 (0.1 ~ 5% 未満)、四肢痛 (0.1% 未満)、倦怠感、関節痛、背部痛、CK (CPK) 上昇、ほてり、不機嫌 (頻度不明)	頭痛、嘔気 (0.1 ~ 5% 未満)	
適用上の注意		他剤との混合注射を避けること。 不溶物の認められるものまたは混濁しているものは使用してはならない。 室温程度に戻した後投与すること。 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと。	他剤との混合注射を避けること。 不溶物の認められるものまたは混濁しているものは使用しないこと。 凍結した溶液は使用しないこと。 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと。 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れないよう注意すること (乳幼児において、点滴静注時に血管外へ漏れ、投与部位を中心に皮膚潰瘍、皮膚壊死があらわれた例が報告されている)。
貯法		凍結を避け 10℃ 以下に保存 2011 年 9 月改訂添付文書参照	凍結を避け 10℃ 以下で保存すること 2012 年 6 月改訂添付文書参照

-I)と液状製剤(献血ヴェノグロブリン IH5%静注)がある。PEG 処理製剤は、より緩徐な投与が指示されている。前者はNa濃度が154 mEq/lである。特に液状製剤は冷蔵保存されているので、投与前には室温程度に戻してから投与することが必要である。

③ pH4 処理(日赤ポリグロビン N5%)は、液状化製剤で、室温に戻してから投与すべきである。静脈内投与に際しては、薬剤が血管外に漏れないよう注意が必要である。また、マルトースを添加しているため、投与後の血糖測定時に影響を受けるGDH法を用いた血糖測定法は使用しないよう注意する。

いずれの製剤でも、アナフィラキシーなどの副作用は投与開始1時間以内、また投与速度が速いときに起こる可能性があるため、投与開始後30分～1時間の時間帯については、特に注意が喚起されている。異常がなければ、2 g/kgを12～20時間以上かけて投与する。

#### (4) IVIG 不応例に対する免疫グロブリン追加投与

IVIGはKDの第1選択治療案であることは確立しているが、おおむね15～20%(第21回川崎病全国調査では16.6%)に、1回目の総量2 g/kgの投与で解熱効果が十分でない症例(IVIG不応例)が存在し、その対応方法が長く検討されている。第21回川崎病全国調査の結果では、初回IVIG不応例3,231例についての追加治療の内訳は、IVIG再投与を行った例が91.5%と大多数であり、次いでIVIGとの併用を含めてステロイド投与29.0%、IFX投与4.3%、免疫抑制薬投与3.7%、PE2.2%であった。IVIGの再投与によって不応例の約半数には症状改善効果がみられるとされる<sup>14)</sup>。

このようなIVIG不応例をKD診断時に予測するスコアが近年提唱された。代表的なもの<sup>15-17)</sup>をTable 3に示す。それぞれが提唱した不応例予測スコアにより判定されたハイリスク例に対しては、初期治療からIVIG 2 g/kg単回投与およびアスピリンに加えて、小林らのRAISE Study<sup>15, 18)</sup>では通常量のPSL(2 mg/kg/日から5日ずつ漸減)を併用する方法、また江上、緒方

Table 3 代表的なIVIG不応例の予測スコア

群馬大学(小林ら)のスコア<sup>15)</sup>(5点以上;感度76%,特異度80%)

	閾値	点数
血清 Na	133 mmol/l 以下	2 点
治療開始(診断)病日	第 4 病日以前	2 点
AST	100 IU/l 以上	2 点
好中球比率	80%以上	2 点
CRP	10 mg/dl 以上	1 点
血小板数	$30.0 \times 10^4/\text{mm}^3$	1 点
月齢	12 カ月以下	1 点

久留米大学(江上ら)のスコア<sup>16)</sup>(3点以上;感度78%,特異度76%)

	閾値	点数
ALT	80 IU/l 以上	2 点
治療開始(診断)病日	第 4 病日以前	1 点
CRP	8 mg/dl 以上	1 点
血小板数	$30.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下	1 点
月齢	6 カ月以下	1 点

大阪川崎病研究グループ(佐野ら)のスコア<sup>17)</sup>(2点以上;感度77%,特異度86%)

	閾値	点数
AST	200 IU/l 以上	1 点
総ビリルビン	0.9 mg/dl 以上	1 点
CRP	7 mg/dl 以上	1 点

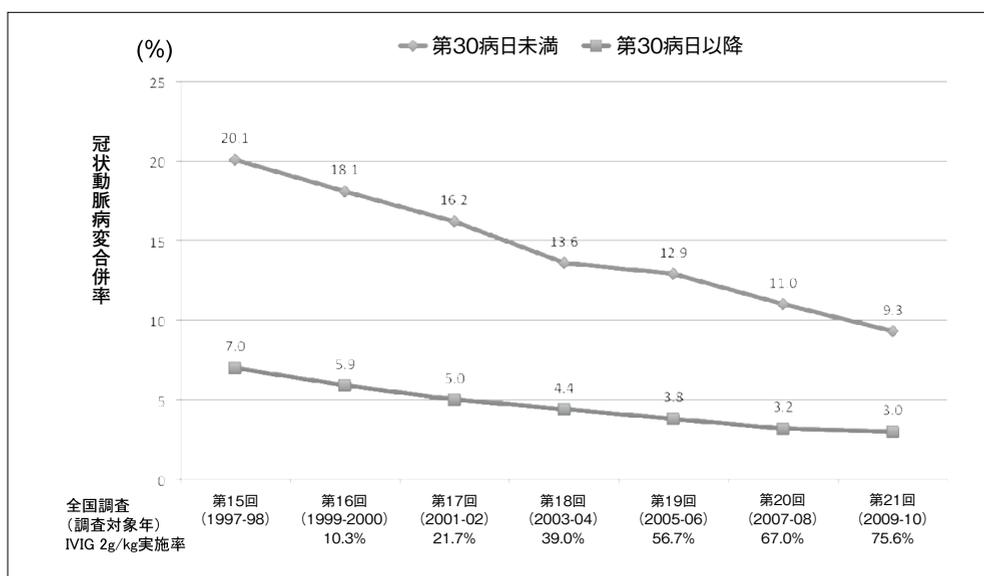


Fig. 2 IVIG 2g/kg 投与実施率と冠状動脈病変合併率

ら<sup>16, 19)</sup>および佐野, 岡田ら<sup>17, 20)</sup>らの研究ではメチルプレドニゾン(IVMP 30 mg/kg/回) × 1 ~ 3回を併用する方法が推奨されている。これらの併用により, 従来のIVIG 2 g/kg単回投与およびアスピリンによる治療に比べて, 有意に解熱効果を改善させ, CALの発生率を低下させることが示された。これら臨床研究の検証が必要ではあるが, 今後各症例の重症度をあらかじめ層別化して併用療法を選択することによってIVIG不応例を減少させ, CALの発生率をさらに低下させることが期待される。

## 5. 有用性

IVIGは安全性も高く, 現時点で最も信頼性の高い治療法である。IVIGの有用性はすでに日本と欧米で広く認められており, 多くの教科書にも記載されている<sup>2-5)</sup>。

発病1カ月までの急性期心障害の割合は9.3% (拡大7.26%, 弁膜病変1.19%, 瘤1.04%, 巨大瘤0.24%, 狭窄0.03%, 心筋梗塞0.01%), 発病1カ月以降も残存する後遺症の割合は3.0% (拡大1.90%, 瘤0.78%, 弁膜病変0.29%, 巨大瘤0.22%, 狭窄0.03%, 心筋梗塞0.02%)であり, 心障害全体の発生率は2 g/kgの単回投与がほとんど行われていなかった時期(1997 ~ 1998年)と比較して半分以下に減少した(Fig. 2)。また, 発生から2年以内の死亡例数も, 1991 ~ 2000年の51人から2001 ~ 2010年の19人へと半分以下に減少した<sup>12)</sup>。

## 6. 副作用 (Table 4)

血液製剤であるIVIGは, 副作用は非常に少なく安全性の高い治療法であるが, 使用に際しては, 患者や家族に十分に説明し, 同意を得ることが必須である。

わが国において, これまで完全分子型免疫グロブリンによるウイルス感染の報告はない。献血者の血液については, HBs抗原, 抗HCV抗体, 抗HIV-1抗体, 抗HIV-2抗体および抗HTLV-I抗体陰性で, かつALT (GPT)値でスクリーニングを実施している。さらに, プールした試験血漿については, HIV, HBV, HCV, HAVおよびヒトパルボウイルスB19について核酸増幅検査(NAT)を実施し, 適合した血漿を使用している。現在の各製剤の製造工程では, 異常プリオンと, ヒトパルボウイルスB19など, 当該NATの検出限界以下のウイルス混入による感染の可能性を否定できないが, 過去の経験で, 投与後に感染が発生した報告はない。

これまで報告されている副作用としては, 頻度は高くないが, 投与による悪寒戦慄, ショック(チアノーゼ, 血圧低下), アナフィラキシー様反応, 無菌性髄膜炎<sup>21)</sup>, 溶血性貧血<sup>22)</sup>, 肝障害, 黄疸, 急性腎不全, 血小板減少, 肺水腫などがあり, それらの出現に対して十分な観察が必要である。特に, 点滴静注開始直後と, 投与速度上昇後に, 悪寒戦慄, 意識障害, 不穏, 振戦, チアノーゼ, 血圧低下, ショックの状態に注意することと, 急性期には潜在的な心筋障害や心不全の可能性があり, 急激な循環血液量の増大, バイタルサインに注意しながら点滴静注する。

Table 4 免疫グロブリンの一般的副作用<sup>23,24)</sup>

	高頻度	稀
総合的	疲労感, 発熱, 顔面発赤, 悪寒	アナフィラキシー
全身的副作用	食欲不振, 筋痛, 関節痛, 関節腫脹	感冒症状, アナフィラキシー, 眼瞼浮腫
神経学的	頭痛, 片頭痛, めまい	無菌性髄膜炎, 脱力, 感覚異常
呼吸器	息切れ, 咳, 気管支攣縮	胸水, 輸血関連肺障害, 肺水腫
心血管系	低血圧, 高血圧, 胸痛	不整脈, 心筋梗塞
消化器	食欲不振, 嘔気, 嘔吐, 腹痛, 下痢	味覚異常
腎臓系		尿細管障害, 腎不全
皮膚	蕁麻疹, 紅斑, 丘疹, 瘙痒症	多形滲出性紅斑
血液系	溶血	血栓塞栓症, 過粘度症候群, 白血球減少

そのほかに注意点として, 次のものには慎重に投与する。

- ① IgA 欠損症の患者: 抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こす恐れがある。
- ② 腎障害のある患者: 腎機能を悪化させる恐れがある。
- ③ 脳・心臓血管障害またはその既往歴のある患者: 大量投与による血液粘度の上昇などにより脳梗塞または心筋梗塞などの血栓塞栓症を起こす恐れがある。
- ④ 血栓塞栓症の危険性の高い患者: 大量投与による血液粘度の上昇などにより血栓塞栓症を起こす恐

れがある。

- ⑤ 溶血性・失血性貧血の患者, 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者: ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には, 発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状, 持続性の貧血を起こすことがある。
  - ⑥ 心機能の低下している患者: 大量投与により, 心不全を発症または悪化させる恐れがある。
- 川崎病における大規模使用成績調査によれば, 副作用は使用総数 7,259 例中 484 例 697 件(9.6%)で, 重篤な有害事象は 68 例 78 件(1.1%)であった(Table 5)<sup>25)</sup>。

Table 5 川崎病の免疫グロブリンに対する副作用の使用成績調査結果<sup>25)</sup>(使用総数 7,259 例)

・ 肝機能障害	69 件
・ 肝機能関連検査異常	40 件
・ 瘙痒症・発疹	78 件
・ 低体温	50 件
・ 低血圧	19 件
・ 無菌性髄膜炎	19 件
・ 蒼白	15 件
・ チアノーゼ	14 件
・ 心不全	13 件
・ ショック	13 件
・ 末梢冷汗	13 件
・ 溶血性貧血	4 件

#### 〈エビデンスレベル〉

初期治療としての IVIG 投与: Class I a, Grade A  
 IVIG 不応例に対する IVIG 再投与: Class III, Grade B  
 IVIG 不応予測例に対する IVIG・ステロイド初期併用療法: Class I b, Grade B

## 文 献

- 2) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al: High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. Lancet 1984; 2: 1055-1058
- 3) Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al: The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. N Engl J Med 1986; 315: 341-347
- 4) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al: A single

- intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; **324**: 1633-1639
- 5) Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al: Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): Published Online: January 21, 2009
  - 6) Leung DY, Cotran RS, Kurt-Jones E, et al: Endothelial cell activation and high interleukin-1 secretion in the pathogenesis of acute Kawasaki disease. *Lancet* 1989; **2**: 1298-1302
  - 7) Abe J, Jibiki T, Noma S, et al: Gene expression profiling of the effect of high-dose intravenous Ig in patients with Kawasaki disease. *J Immunol* 2005; **174**: 5837-5845
  - 8) Terai M, Jibiki T, Harada A, et al: Dramatic decrease of circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease after gamma globulin treatment. *J Leukoc Biol* 1999; **65**: 566-572
  - 9) Bayary J, Dasgupta S, Misra N, et al: Intravenous immunoglobulin in autoimmune disorders; An insight into the immunoregulatory mechanisms. *Int Immunopharmacol* 2006; **6**: 528-534
  - 10) 厚生労働省班会議：川崎病診断の手引き(改訂第5版)：2002
  - 11) Harada K: Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn.* 1991; **33**: 805-810
  - 12) 特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター 川崎病全国調査担当グループ：第21回川崎病全国調査成績。2011年9月 <http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyouto/20110915/mcls21report.pdf>
  - 13) Tse SM, Silverman ED, McCrindle BW, et al: Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002; **140**: 450-455
  - 14) Uehara R, Yashiro M, Oki I, et al: Re-treatment regimens for acute stage of Kawasaki disease patients who failed to respond to initial intravenous immunoglobulin therapy: analysis from the 17th nationwide survey. *Pediatr Int* 2007; **49**: 427-430
  - 15) 小林 徹, 小林富男, 荒川浩一：川崎病急性期治療の進歩. *循環器内科* 2011; **69**: 324-329
  - 16) Egami K, Muta H, Ishii M, et al: Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006; **149**: 237-240
  - 17) Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, et al: Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr* 2007; **166**: 131-137
  - 18) Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al: on behalf of the RAISE Study Group Investigators: Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease: a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2012; **379**: 1613-1620
  - 19) Ogata S, Ogihara Y, Nomoto K, et al: Clinical score and transcript abundance patterns identify Kawasaki disease patients who may benefit from addition of methylprednisolone. *Pediatr Res* 2009; **66**: 577-584
  - 20) Okada K, Hara J, Maki I, et al: Osaka Kawasaki Disease Study Group: Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2009; **168**: 181-185
  - 21) Boyce TG, Spearman P: Acute aseptic meningitis secondary to intravenous immunoglobulin in a patient with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1998; **17**: 1054-1056
  - 22) Nakagawa M, Watanabe N, Okuno M, et al: Severe hemolytic anemia following high-dose intravenous immunoglobulin administration in a patient with Kawasaki disease. *Am J Hematol* 2000; **63**: 160-161
  - 23) Bonilla FA: Intravenous immunoglobulin: Adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **122**: 1238-1239
  - 24) Nimmerjahan F, Ravetch J: Anti-Inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol* 2008; **26**: 513-533
  - 25) Saji T, Sonobe T, Hamaoka K, et al: Safety and effectiveness of intravenous immunoglobulin preparations for the treatment of Kawasaki disease. *Prog Med* 2012; **32**: 1369-1375

### III

## メチルプレドニゾロンパルス

(Table 6)

### 1. 目的

静注用メチルプレドニゾロンパルス(IVMP)療法は、強力な迅速な免疫抑制作用を目的として、ステロイド薬の中でも電解質作用が少ないメチルプレドニゾロン(MP)を大量に点滴静注する治療法である。小児のリウマチ性疾患や腎疾患などの重症例に広く用いられ、KDでもIVIG不応例や不応が予測される例に用いられている。

### 2. 作用機序

ステロイドは細胞質内の糖質コルチコイド受容体に結合し、核内でNF- $\kappa$ Bなどの遺伝子の発現を調節し抗炎症作用を示す(ゲノム作用)<sup>26)</sup>。大量のMPを静注するIVMPでは、細胞質内受容体の飽和量を大幅に上回るため、ゲノム作用以外の機序も関与すると予想される。この非ゲノム作用には、細胞質内受容体と複合体を構成する蛋白質による作用、細胞膜の糖質コルチコイド受容体を介する作用、細胞膜への陥入による膜結合蛋白質の機能変化があり、ゲノム作用よりも急速に発現する<sup>26,27)</sup>。

KDでは、IVMPは早期に効果を認めることから、

Table 6 IVIG 以外の急性期治療

一般名	作用機序	投与経路・用量用法	主な副作用	注意事項
メチルプレドニゾン	糖質コルチコイド受容体を介する炎症性蛋白質運伝子の転写活性の抑制 細胞膜の機能変化など非ゲノム作用による免疫細胞や炎症性サイトカインの抑制	初回免疫グロブリンとの併用：メチルプレドニゾン 30 mg/kg を 1 回投与 免疫グロブリン不応例に対する使用：メチルプレドニゾン 30 mg/kg を 1 日 1 回、1 ～ 3 日間、終了後にプレドニゾンの後療法 (1 ～ 2 mg/kg/日) で開始し 1 ～ 3 週間かけて漸減) を行う報告もある	洞性徐脈 (6 ～ 82%)、高血圧 (10 ～ 91%)、高血糖 (6 ～ 55%)、低体温 (6 ～ 9%) など。その他、まれであるが、ステロイド全般の副作用として、感染症、消化性潰瘍、精神障害、大腿骨頭壊死、副腎機能抑制など	心電図モニター、体温・血圧測定などによるバイタルサインの観察が必要
プレドニゾン	糖質コルチコイド受容体を介した炎症性蛋白質運伝子の転写活性の抑制	有熱期：PSL 2 mg/kg/日 を分 3 で経静脈的に投与 解熱期：解熱し全身状態が改善した後に経口に變更し、CRP が陰性化した後に同量で 5 日間継続する。再燃の兆候がなければ 1 mg/kg/日分 2 を 5 日間、0.5 mg/kg/日分 1 を 5 日間投与後中止する	ウイルス感染症への罹患 (数%)、満月様顔貌 (投与例の大部分)、解熱直後の低体温 (数%)、便潜血陽性 (1%程度)、高脂血症 (数十%)、好中球優位の白血球増多 (ほぼ全例) など ステロイド全般の副作用として、感染症、消化性潰瘍、精神障害、大腿骨頭壊死、副腎機能抑制など	
インフリキシマブ	可溶性 TNF- $\alpha$ の生物活性を中和 膜結合型 TNF $\alpha$ 発現細胞を補体依存性・抗体依存性細胞傷害により傷害 TNF- $\alpha$ 受容体に結合した TNF- $\alpha$ を解離	5 mg/kg を点滴静注 (投与回数は 1 回のみ)	本邦成人例 708 例中、鼻咽頭炎 (19.6%)、発熱 (11%)、発疹 (8.9%)、頭痛 (5.8%)、咳嗽 (5.1%)、ALT 増加 (12.6%)、AST 増加 (9.9%)、LDH 増加 (9.3%) など	
ウリナスタチン	好中球や血小板からの elastase の放出阻害と、放出後の不活化	5,000 単位/kg を 1 日 3 ～ 6 回、数日間点滴静注 1 回量は 50,000 単位を超えない	アナフィラキシー、肝機能異常 (0.5%)、白血球減少 (0.2%)、発疹、掻痒感などの過敏症状 (0.1%)、下痢 (0.1%)、血管痛 (0.1%)、過性 AST、ALT 上昇、好酸球増多、注射部位の血管痛など	IVIG 製剤との同一ルート内での混注は避ける
シクロスポリン A	転写因子 NFAT (nuclear factor of activated T cells) 阻害による IL-2 などのサイトカイン産生抑制	4 ～ 5 mg/kg/日、朝夕食前 2 回に分けて経口投与で開始 目標トラフ値：60 ～ 200 ng/ml で調整する	無症候性的高 K 血症 (血清より血漿で低値を示し、現在までに不整脈などの有害事象は認めない) 一般的な有害反応として血圧上昇、悪心・嘔吐、振戦、高血糖、高尿酸血症、高脂血症 (1 ～ 5%) など	
メトトレキサート	葉酸代謝拮抗薬として DNA 合成を阻害することで種々の免疫細胞の増殖を抑制	10 mg/体表面積 週 1 回経口投与	通常量によって現れる副作用 (胃腸障害、脱毛、骨髄抑制など) は、低容量では認められていない。	
血漿交換	炎症性サイトカイン等の物理的除去	置換液を 5% アルブミンとし、循環血漿量の約 1 ～ 1.5 倍を交換 通常 3 日間実施する (最大日数 6 日間)	低血圧・hypovolemia、ショック、アナフィラキシー様反応、低 Ca 血症、発熱・悪寒・戦慄、悪心・嘔吐、凝固系異常、カテーテル挿入時の気胸など	
アスピリン	アラキドン酸からのプロスタグランジン E <sub>2</sub> などのへ生成を阻害	有熱期：30 ～ 50 mg/kg/日 3 回に分けて経口投与 解熱後：3 ～ 5 mg/kg/日 1 回経口投与	出血、肝機能障害、消化性潰瘍、吐血、喘息発作の誘発、蕁麻疹、皮疹 (いずれも頻度不明)、食欲不振 (0.1 ～ 5%未満)、腎障害 (0.1%未満) など	水痘やインフルエンザ罹患時において Rye 症候群の発症に注意が必要

主に非ゲノム作用によって免疫細胞の動きや炎症性サイトカインを抑制すると推測される。IVIG 不応例あるいは不応予測例において、炎症や CAL にかかわるサイトカインの産生<sup>28)</sup>や遺伝子レベルの転写量<sup>29)</sup>が低下することが報告されている。

### 3. 適応

IVIG 不応予測例，または IVIG 不応例。  
KD に対する IVMP は off-label である。

### 4. 用法・用量

腎疾患や膠原病では，IVMP 20～30 mg/kg を 2～3 時間かけて 1 日 1 回点滴静注し，3 日間投与する方法が標準的である<sup>27)</sup>。KD では，初回 IVIG との併用では IVMP 30 mg/kg を 1 回のみ<sup>30-32)</sup>，IVIG 不応例に対する使用では同量を 1 日 1 回，1～3 日間とする文献<sup>28, 29, 33-37)</sup>が多い。IVMP の半減期が 3 時間と短いことから，終了後に PSL の後療法 (1～2 mg/kg/日 で開始し 1～3 週間かけて漸減) を行う報告<sup>36, 37)</sup>もある。

### 5. 有用性

KD 全例に対する初回 IVIG と IVMP の併用療法の有用性は証明されていないが，CAL 合併率を悪化させる否定的なデータもない<sup>38)</sup>。二重盲検無作為化比較試験<sup>30)</sup>による IVIG + IVMP 群と IVIG + placebo 群の比較では，発熱日数，IVIG 追加の割合，CAL 合併率，冠状動脈径などは有意差を認めなかった。ただし，IVIG 追加例の post hoc 解析では，IVIG + IVMP 群の CAL 合併率が有意に少なく，IVIG 不応例には有用である可能性も指摘されている<sup>30)</sup>。江上のスコア，佐野のスコアに基づいた IVIG 不応予測例に対する IVIG + IVMP 初期併用療法は，IVIG 単独投与例と比較して早期に解熱し，CAL 合併率も有意に少ないと報告されている<sup>31, 32)</sup>。

IVIG 不応例に対する治療として IVMP の効果を IVIG 追加投与と比較した場合，解熱効果は早く，CAL 合併率が同等で医療費が安価であることも示されている<sup>28, 34-36, 38)</sup>。しかし，いずれの検討でも非劣性検定による IVMP と IVIG 追加の同等性は証明されていない。IVIG 追加投与の不応例に IVMP を投与し PSL の後療法を行うことで，CAL 合併率をより低値にできたという報告もある<sup>37)</sup>。

### 6. 副作用

KD における IVMP の副作用の検討では<sup>36, 39)</sup>，洞性徐脈 (6～82%)，高血圧 (10～91%)，高血糖 (6～

55%)，低体温 (6～9%) などが指摘されている。よって，施行時には，心電図モニター，血圧測定などによる注意深いバイタルサインの観察が必要である。消化性潰瘍の予防にヒスタミン H<sub>2</sub> ブロッカーなどの抗潰瘍剤，血栓症の予防にヘパリンを併用する報告もあるが<sup>36, 37)</sup>，その必要性は確立していない。

### 〈エビデンスレベル〉

初期治療としての IVIG + IVMP 併用：Class I b, Grade C

IVIG 不応予測例に対する IVIG + IVMP 初期併用療法：Class I b, Grade B

IVIG 不応例に対する追加治療：Class II b, Grade B

## 文 献

- 26) Stahn C, Buttgerit F: Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; **4**: 525-533
- 27) Sinha A, Bagga A: Pulse steroid therapy. *Indian J Pediatr* 2008; **75**: 1057-1066
- 28) Miura M, Kohno K, Ohki H, et al: Effects of methylprednisolone pulse on cytokine levels in Kawasaki disease patients unresponsive to intravenous immunoglobulin. *Eur J Pediatr* 2008; **167**: 1119-1123
- 29) Ogata S, Ogihara Y, Nomoto K, et al: Clinical score and transcript abundance patterns identify Kawasaki disease patients who may benefit from addition of methylprednisolone. *Pediatr Res* 2009; **66**: 577-584
- 30) Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al: Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 663-675
- 31) Okada K, Hara J, Maki I, et al: Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2009; **168**: 181-185
- 32) Ogata S, Ogihara Y, Honda T, et al: Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics* 2012; **129**: e17-23
- 33) Wright DA, Newburger JW, Baker A, et al: Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed dose of corticosteroids. *J Pediatr* 1996; **128**: 146-149
- 34) Hashino K, Ishii M, Iemura M, et al: Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int* 2001; **43**: 211-217
- 35) Ogata S, Bando Y, Kimura S, et al: The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *J*

Cardiol 2009; 53: 15-19

- 36) Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, et al: Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. Arch Dis Child 2008; 93: 142-146
- 37) Miura M, Tamame T, Naganuma T, et al: Steroid pulse therapy for Kawasaki disease unresponsive to additional immunoglobulin therapy. Paediatrics & Child Health 2011; 16: 479-484
- 38) Zhu BH, Lv HT, Sun L, et al: A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease. Eur J Pediatr 2012; 171: 571-578
- 39) Miura M, Ohki H, Yoshida S, et al: Adverse effects of methylprednisolone pulse therapy in refractory Kawasaki disease. Arch Dis Child 2005; 90: 1096-1097

## IV

## プレドニゾン (Table 6)

### 1. 目的

KD 血管炎を強力な抗炎症作用を持つ PSL を投与することによってより早期に血管炎を鎮静化させ、結果として生じる冠状動脈のリモデリングを抑制することが主たる目的である。

### 2. 作用機序

PSL は最も一般的に使用される合成副腎皮質ホルモンである。コルチゾールと比べて糖質コルチコイド作用が強く、細胞質に存在するステロイド受容体を介して炎症性蛋白質遺伝子の転写活性を抑制し、抗炎症蛋白質遺伝子の転写を亢進することにより強力な抗炎症作用を有する。PSL は腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-6、IL-8 といった各種の炎症性サイトカインやケモカインや細胞接着分子の産生を抑制し、lipocortin, interleukin-1 receptor antagonist,  $\beta_2$  受容体, I $\kappa$ B などの抗炎症性蛋白質の産生を亢進させることによって血管炎を鎮静化する<sup>40)</sup>。

### 3. 適応

IVIG 不応例または IVIG 不応予測例。

KD に対する PSL 投与は off label である。

### 4. 用法・用量

初期治療として IVIG と併用する場合は PSL 2 mg/kg/日 を分 3 で経静脈的に投与する<sup>41)</sup>。解熱し全身状態が改善した後に経口に変更し、CRP が陰性化した後に同量で 5 日間継続する。再燃の兆候がなければ 1

mg/kg/日分 2 を 5 日間、0.5 mg/kg/日分 1 を 5 日間投与後中止する。漸減中に再燃の兆候を認めた場合は減量の中止や再増量、免疫グロブリンの追加投与などの治療を行う。再燃は PSL 投与開始後 4～5 日目、もしくは 1 mg/kg/日減量後に発生することが多い。

IVIG 不応例に対する追加治療として使用する場合も基本的には初期治療に準じて行う。

### 5. 有用性

PSL は KD 症例に対して広く使用された時期があったが、死亡例の疫学調査では PSL 投与症例が多い傾向にあったこと<sup>42)</sup>、PSL 単独療法は CAL の発生頻度を増すと結論した後方視的研究<sup>43)</sup>、アスピリン、フルビプロフェン、PSL + ジピリダモールの 3 治療群による前方視的無作為化比較試験<sup>44)</sup>によって PSL の有用性が証明されなかったことなどから長らく禁忌とされてきた。一方で 1990 年代に PSL + アスピリン併用療法の有用性を示した後方視的検討が報告され<sup>45)</sup>、その有用性が再評価されるようになった。2006 年に IVIG + PSL 初期併用療法と IVIG 療法を比較する前方視的無作為化比較試験<sup>46)</sup>が報告され、IVIG + PSL 初期併用療法は IVIG 療法に比べ CAL 合併頻度を有意に減少することが明らかとなった。また、小林のスコア<sup>47)</sup>を用いて定義された重症患者に対して PSL はより CAL 抑制効果が高いことが想定されたため<sup>48)</sup>、重症患者に対する IVIG + PSL 初期併用投与の有用性を検討する無作為化比較試験 (RAISE Study) が実施された。RAISE Study の結果、小林のスコア 5 点以上の重症患者に対する IVIG + PSL 初期併用療法は CAL 合併頻度と治療抵抗例を有意に減少させることが証明され、初期治療層別化の有用性が明らかとなった<sup>41)</sup>。追試の結果によっては今後標準的治療として確立される可能性がある。

IVIG 不応例に対する追加治療としても PSL は有用であるといった報告<sup>49)</sup>もある一方、不応例に対し病日が進んだ段階で PSL を投与することは CAL 形成を促進する可能性があるといった報告<sup>50)</sup>もある。不応例に対する無作為化比較試験が実施されていないため、現時点では一定の見解が得られていない。

### 6. 副作用

PSL に起因する副作用として添付文書にはショック (0.08%)、循環性虚脱 (頻度不明)、不整脈 (頻度不明)、感染症 (2.54%)、続発性副腎皮質機能不全 (頻度不明)、骨粗鬆症 (頻度不明)、骨頭無菌性壊死 (0.36%)、胃腸穿孔 (0.02%)、消化管出血 (0.80%)、消化性潰瘍

(0.02%)、ミオパチー(頻度不明)、血栓症(頻度不明)、頭蓋内圧亢進(頻度不明)、痙攣(頻度不明)、精神変調(0.06%)、糖尿病(3.95%)、緑内障(頻度不明)、後のう白内障(0.09%)、中心性漿液性網脈絡膜症(頻度不明)、膝炎(0.03%)、うっ血性心不全(0.02%)、食道炎(頻度不明)、肝機能障害(1.21%)、黄疸(頻度不明)などが記載されており、①有効な抗菌薬の存在しない感染症、全身の真菌症の患者、②腎機能低下および慢性腎不全のある重症感染症の患者、③急性心筋梗塞を起こした患者は原則禁忌とされている。

#### 〈エビデンスレベル〉

IVIG 不応予測例に対する IVIG + PSL 初期併用投与：Class I b, Grade B

IVIG 不応例に対する追加治療：Class II b, Grade C

## 文 献

- 40) Stahn C, Buttgerit F: Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; **4**: 525-533
- 41) Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al: Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012; **379**: 1613-1620
- 42) 大川澄雄, 川崎富作, 神前章雄, ほか: 急性皮膚粘膜リンパ節症候群(MCLS)死亡例の検討. *小児診療* 1975; **38**: 608-614
- 43) Kato H, Koike S, Yokoyama T: Kawasaki disease: Effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979; **63**: 175-179
- 44) 草川三治, 多田羅勝義: 川崎病の急性期治療研究(第3報)- Aspirin, Flurbiprofen, Prednisolone + Dipyridamole の3治療群による prospective study. *日小児会誌* 1986; **90**: 1844-1849
- 45) Shinohara M, Sone K, Tomomasa T, et al: Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 1999; **135**: 465-469
- 46) Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, et al: A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr* 2006; **149**: 336-341
- 47) Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al: Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006; **113**: 2606-2612
- 48) Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, et al: Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy of Kawasaki disease.

*Pediatr Infect Dis J* 2009; **28**: 498-502

49) 日比野健一, 芦田実華, 岩島 覚, ほか: 川崎病治療に関する多施設共同研究. *日小児会誌* 2008; **112**: 1227-1232

50) Millar K, Manlhiot C, Yeung RS, et al: Corticosteroid administration for patients with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease may be associated with impaired regression. *Int J Cardiol* 2012; **154**: 9-13

## V

## 生物学的製剤(インフリキシマブ)

(Table 6)

### 1. 目的

KD では血中の TNF- $\alpha$  が高値で, CAA 合併症例で有意に高く, 疾患重症度と CAA 発症頻度に有意な相関があると報告されている. IFX は TNF- $\alpha$  と特異的に結合することによって炎症経路を抑制し血管炎を鎮静化させる.

### 2. 作用機序

IFX はヒト TNF- $\alpha$  をマウスに免疫して得られた, マウス由来特異的抗体である V 領域(25%)と, ヒト IgG $_1$   $\kappa$  鎖の C 領域(75%)を結合して作られた“キメラ型モノクローナル抗体”である. 1 分子あたりマウスの蛋白質を約 25% 含むため, 抗キメラ抗体(中和抗体)がおおむね 40% で出現し, 慢性投与では効果の減弱やアレルギー反応が生じることがある. 関節リウマチ(RA)では MTX と併用することで中和抗体の産生が抑制される. IFX は体内で特異的に TNF- $\alpha$  と結合するが, TNF- $\beta$  には結合しない. その結合様式は, (1) 可溶性 TNF- $\alpha$  を中和し TNF- $\alpha$  と TNF レセプター(p55 と p75)との結合を阻害する. (2) TNF- $\alpha$  産生細胞表面に発現されている膜型 TNF- $\alpha$  と結合し, 補体との CDC や抗体との ADCC を介してアポトーシスを誘導し産生細胞を阻害する. (3) 受容体結合 TNF- $\alpha$  の解離作用があり, 結果的に産生細胞の活性化や IL-1, IL-6 などのサイトカイン産生などを抑制する.

### 3. 適応

IVIG 不応例.

KD に対する使用は off-label である.

### 4. 用法・用量

現在 IFX は, わが国では成人で(1)RA, (2)炎症性腸疾患(Crohn 病, 潰瘍性大腸炎), (3)Behçet 病の難治性ぶどう膜炎, (4)乾癬, (5)強直性脊椎炎で成人領域での

み承認されている。欧米では小児 Crohn 病(6 歳以上)で承認されている<sup>51)</sup>。

小児では 5 mg/kg を 1 回投与量とすることが多いが、Crohn 病では 3 mg/kg または 6 mg/kg が使用されている。投与経路は経静脈的であり、成人 RA では 3 ~ 10 mg/kg を 8 週間に 1 回である。血中半減期は 9.5 日で、通常 200 ~ 500 ml の生理食塩水に混ぜ、2 時間以上かけて点滴静注する。KD では、急性疾患であることや、また通常 MTX やステロイドを併用しないことなどからも、RA と異なり 1 回のみ使用が安全で適切であろう。

米国における臨床試験では年齢の下限が設定されていないが、特に乳幼児への安全性は確立されていない。

## 5. 有用性

2004 年 Weiss らは、IVIG と IVMP 不応の 3 歳児に対して IFX を第 45 病日に用い、その有効性を最初に報告した<sup>52)</sup>。その後 IVIG と IVMP 不応例で、有効性・安全性とも短期的にはおおむね満足できる報告が散見される<sup>53, 54-63)</sup>。血清中 IL-6 が IFX 投与により低下し<sup>54)</sup>、さらに、CRP や可溶性 TNF- $\alpha$  受容体 1 などの炎症性マーカーも抑制する<sup>64)</sup>。英国でも 2009 年までに 39 例(1 カ月から 13 歳)が報告されたが、22 例で CAA を合併しており、その多くは IVIG 不応や IVMP 不応例である<sup>59)</sup>。全米の主要 27 病院における報告では、IVIG 不応例に対して IFX は 4,811 症例中 1% で使用され、2001 年の 0% から 2006 年の 2.3% へ増加してきている<sup>65)</sup>。最近の Review においても、IVIG 不応例には、IVIG 追加投与か 3 日間の IVMP または IFX 投与との推奨がある<sup>66)</sup>。実験的 KD 類似血管炎でも抗 TNF- $\alpha$  製剤の効果が示されている<sup>67)</sup>。

わが国でも IVIG 不応例に対して off-label 薬として使用されてから約 6 年が経過した<sup>54)</sup>。日本川崎病学会が 2006 ~ 2011 年の間に計 6 回の使用実態全国調査を行ってきたが、計 192 症例で使用されていた。そのうちおおむね 80% 近くでは有効があるが、10 ~ 15% で解熱していなかった。重篤な副作用は経験されておらず、比較的安全に使用されていた。使用時期が第 10 病日未満であれば、CAA を形成する頻度が低いとする結果がまとめられている<sup>63)</sup>。

## 6. 副作用 (Table 7)<sup>71-81)</sup>

5,000 例に及ぶわが国の成人 RA における市販後調査では、投与後 6 カ月までの副作用発現率は 28%、重篤な副作用 6.2% で、細菌性肺炎 2.2% (108 例)、

ニューモシスチス肺炎 0.4% (22 例)、敗血症 0.2% (10 例)、結核 0.3% (14 例)で、重篤な投与時反応 (infusion reaction) は 0.5% (24 例)であった。若年性特発性関節炎 (JIA) では、かえって 3 mg/kg のほうが 6 mg/kg よりも副作用が多かったとの海外での報告もある<sup>71)</sup>。しかし、生物学的製剤の使用における小児の安全性の報告が少なく、症例ごとの適応と risk/benefit が優先されている。

### (1) 投与時反応 (infusion reaction)

IFX は特にキメラ型抗体のため、アナフィラキシー反応が起こりやすい。点滴開始後、発熱、発疹、痒痒感、頭痛などに注意し、頻回にバイタルサインを確認する。投与中ないし投与後 2 時間以内は、重篤なアナフィラキシー様症状である、呼吸困難、気管支痙攣、血圧変動、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素、発熱、蕁麻疹などの出現の可能性があり十分注意する<sup>72)</sup>。

アナフィラキシー反応出現予防のためのアセトアミノフェンや抗ヒスタミン薬の前投与は無効であったと報告されている<sup>72)</sup>。長期投与では、JIA 163 例 (IFX 68 例、etanercept 95 例：平均年齢 17 歳) の 6 年間の観察において、平均 22.9 カ月の使用期間中 71 回の副作用があり、その 62.9% は IFX 使用例である。しかし一方では、安全で耐忍性が高く副作用も少ないとの報告もある<sup>76)</sup>。JIA では、1 年間の投与後に 3 mg/kg 投与群 3.3%、6 mg/kg 投与群では 7% で infusion reaction がみられており<sup>77, 78)</sup>、その多くでは中和抗体 HACA が出現していた。小児期 Crohn 病でも 7.1 ~ 12.1% で認められている<sup>79)</sup>。

再投与の遅発性過敏症として、投与後 3 日以上 (24 時間以後 ~ 3 週間以内) 経過後に遅発性過敏症 (筋肉痛、発疹、発熱、倦怠感、多関節痛、痒痒、手・顔面の浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛など) が出現することが報告されている。最近の抗 TNF- $\alpha$  製剤の小児期の使用に対する注意を Table 7 に示す。

### (2) 心不全増悪

成人では NYHA III ~ IV で左室駆出率 50% 以下に低下している状態では心不全が増悪する。NYHA II では投与は慎重にする。KD 急性期では、潜在的な心筋炎、心機能低下、心嚢液貯留、房室弁逆流などが存在するため、心筋ストレスマーカーである BNP が上昇している病初期は使用を控えるほうが安全である<sup>72)</sup>。

### (3) 感染症増悪

特に BCG を接種していない可能性のある乳幼児に

Table 7 抗 TNF- $\alpha$  製剤の小児領域での副作用と禁忌<sup>71-81)</sup>

<p><b>I. 重篤な副作用</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与部位の過剰反応</li> <li>・infusion reaction</li> <li>・水痘感染</li> <li>・潜伏期にある感染症(Tbc など)</li> <li>・神経脱髄疾患(MS など)</li> <li>・精神神経系副作用</li> <li>・疲労感, 頭痛, めまい, 抑うつ, 不安</li> <li>・疼痛増幅症候群 pain amplification syndrome</li> <li>・悪性腫瘍</li> <li>・免疫原性</li> </ul>
<p><b>II. 使用禁忌</b></p> <p>(1) 絶対禁忌</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・活動性感染症</li> <li>・反復性感染症と慢性感染症の既往</li> <li>・既感染・未治療 Tbc</li> <li>・多発性硬化症, 視神経炎</li> <li>・anakinra(抗 IL-1 受容体拮抗薬)の併用</li> <li>・活動性が最近(過去 10 年)の悪性腫瘍(皮膚腫瘍以外)</li> </ul> <p>(2) 比較的禁忌</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・妊娠, 授乳</li> <li>・HIV, HBV, HCV 感染症</li> </ul>

は要注意である。クオンティフェロン(QFT-TB ゴールド)検査は、BCG 接種、抗酸菌感染の影響を受けないが、過去の感染の影響を受ける。小児期には偽陰性を示すことが多いが、意味のない検査ではない。注意深い問診、家族内感染の有無、結核感染の BCG 接種の有無、胸部 CT、胸部 X 線写真などによる検討が重要となる。また生ワクチン接種後は BCG 以外(ロタワクチンなど)では 2 カ月、MR、ムンプス水痘では 1 カ月の猶予が必要とされている。活動性感染症の場合は原則禁忌である。

#### (4) 悪性腫瘍の発症

JIA においては、etanercept を使用した 1,200 例中 5 例で悪性腫瘍が報告されている。その内訳は Hodgkin や Non-Hodgkin リンパ腫、甲状腺癌、卵黄嚢癌、子宮頸部 dysplasia、である。しかし、全例他の免疫抑制薬を併用されており、うち 2 例は adalimumab、IFX も併用されていた。使用に関しては十分な説明と同意が必要である<sup>73)</sup>。また FDA の副作用報告システムによれば、抗 TNF- $\alpha$  製剤の使用後に小児で 48 例の悪性腫瘍の報告があり 11 例が死亡し、半数は悪性リンパ腫であった。原因薬剤では、31 例は IFX 投与後、15 例が etanercept 後、2 例が adalimumab 後である。全体の 88% は免疫抑制薬(azathioprine, MTX)を併用されてい

た<sup>74)</sup>。悪性腫瘍の発症頻度に関しては、現時点では十分な結論が得られていない。

#### (5) B 型および C 型肝炎キャリア<sup>80,81)</sup>

成人領域のリウマチ性疾患では、HBV の無症候性キャリアや慢性肝炎における再活性化や de novo 肝炎の発症が報告されているため、使用前の HBs 抗原ならびに HBs 抗体、HBc 抗体検査は必須である。

慢性ウイルス性肝炎、B 型肝炎ウイルスキャリアは危険因子であり、TNF- $\alpha$  阻害薬投与に伴うウイルスの活性化および肝炎悪化が報告されている。原則禁忌であり極力回避するか、投与すべきではない、と日本リウマチ学会からの提言が報告されている<sup>77)</sup>。

C 型肝炎ウイルス感染者に対しては使用前には検索を行い、HCV の活動性感染があれば禁忌である。陽性者には注意深い観察が必要である。一定の見解は得られていないが、海外でも増悪の報告はない。いずれにしても小児肝臓専門医に相談することが重要である。

#### (6) その他

禁忌としては、過敏性症例、脱髄疾患症例がある。KD では主に、単回投与で再投与はなく、活動性感染症の合併は比較的少ないため重篤な合併症の頻度はさらに低いと思われるが、好発年齢が 1 歳前後と感染症

好発時期であり、慎重な適応決定と長期観察が必要である。巨大CAAに伴うその後の虚血性心疾患のriskと、IFX使用に伴う副作用の可能性を十分に熟慮し、使用を決定するべきであろう。

生ワクチン使用後の期間については、エビデンスに乏しい。専門家の意見として2～3カ月は空けていたほうが安全と考えられている。

#### 〈エビデンスレベル〉

IVIg 不応例に対する追加治療：Class IIb, Grade C

## 文 献

- 51) Breda L, Del Torto M, De Sanctis S, et al: Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *Eur J Pediatr* 2010; **170**: 157-167
- 52) Weiss JE, Eberhard A, Chowdhury D, et al: Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004; **31**: 808-810
- 53) Burns JC, Mason WH, Hauger SB, et al: Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005; **146**: 662-667
- 54) Saji T, Kemmotsu Y: Infliximab for Kawasaki syndrome [reply]. *J Pediatr* 2006; **149**: 426
- 55) Stenbog EV, Windelborg B, Horlyck A, et al: The effect of TNFalpha blockade in complicated, refractory Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol* 2006; **35**: 318-321
- 56) O'Connor MJ, Saulsbury FT: Incomplete and atypical Kawasaki disease in a young infant: Severe, recalcitrant disease responsive to infliximab. *Clin Pediatr* 2007; **46**: 345-348
- 57) Oishi T, Fujieda M, Shiraishi T, et al: Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease with coronary artery aneurysm. *Circ J* 2008; **72**: 580-852
- 58) Girish M, Subramaniam G: Infliximab treatment in refractory Kawasaki syndrome. *Indian J Pediatr* 2008; **75**: 521-522
- 59) Burns JC, Best BM, Mas PD, et al: Infliximab treatment of Intravenous immunoglobulin - Resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008; **153**: 833-838
- 60) Brogan RJ, Eleftheriou D, Gnanapragasam J, et al: Infliximab for the treatment of intravenous immunoglobulin resistant Kawasaki disease complicated by coronary artery aneurysms: a case report. *Pediatric Rheumatology* 2009; **7**: 1-5
- 61) 佐地 勉, 中川雅生, 小川俊一, ほか: 委員会報告: 急性期川崎病のIVIg不応例に対する生物学的製剤 infliximab(レミケード)使用の調査報告-その安全性と有用性について-. *日小児循環器学会誌* 2009; **25**: 268-269
- 62) Mori M, Imagawa T, Hara R, et al: Efficacy and limitation of infliximab treatment for children with Kawasaki disease intractable to intravenous immunoglobulin therapy: report of an open-label case series. *J Rheumatol* 2012; **39**: 864-867
- 63) Shirley DA, Stephens I: Primary treatment of incomplete Kawasaki disease with infliximab and methylprednisolone in a patient with a contraindication to intravenous immune globulin. *Pediatr Infect Dis J* 2010; **29**: 978-979
- 64) Hirono K, Kemmotsu Y, Wittkowski H, et al: Infliximab reduces the cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2009; **65**: 696-701
- 65) Son MB, Gauvreau K, Ma L, et al: Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics* 2009; **124**: 1-8
- 66) Rowley AH, Shulman ST: Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; **8**: 197-203
- 67) Hii-Yuen JS, Duong TT, Yeung RSM: TNF- $\alpha$  is necessary for induction of coronary artery inflammation and aneurysm formation in an animal model of Kawasaki disease. *J Immunol* 2006; **176**: 6294-6301
- 68) Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, et al: A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009; **36**: 635-641
- 69) Molloy ES, Langford CA, Clark TM, et al: Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2008; **67**: 1567-1569
- 70) Koh MJ, Tay YK: An update on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Curr Opin Pediatr* 2009; **21**: 505-510
- 71) Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al: Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaboratives Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; **56**: 3096-3106
- 72) Saag KG, Teng GG, Patkar M, et al: American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2008; **59**: 762-784
- 73) Horneff G: Malignancy and tumor necrosis factor inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *Z Rheumatol* 2010; **69**: 516-526
- 74) Diak P, Siegel J, Grenade L, et al: Malignancy in children and tumor necrosis factor-alpha blockers: Forty-right cases reported to the food and drug administration. *Arthritis Rheum*. 2010 Apr 13. Epub.
- 75) Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al: American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic

drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis&Rheumatism* 2008; **59**: 762-784

76) Lahdenne P, Wikstrom Am, Aalto K, et al: Prevention of acute adverse events related to infliximab infusions in pediatric patients. *Arthritis Care Res* 2010; **62**: 785-790

77) Gerloni V, Pontikaki I, Gattinnara M, et al: Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Am Rheum Dis* 2008; **67**: 1145-1152

78) Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al: Long-term Efficacy and safety of Infliximab plus Methotrexate for the treatment of polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis: Findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 718-722

79) de Rodder, L, Rings EH, Damen GM, et al: Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease. long-term follow-up of an unselected cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2008; **14**: 353-356

80) Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al: 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology: Recommendations for the use of Disease-Modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* 2012; **60**: 625-639

81) <http://www.ryumachi-jp.com/info/news/110906.html>

## VI

## ウリナスタチン (Table 6)

### 1. 目的

主に蛋白分解，浮腫，壊死，出血による炎症性血管病変の軽減化に作用する<sup>82)</sup>。

### 2. 作用機序

UTIはヒト尿性 trypsin inhibitor で，ヒト尿から高度精製され，trypsin を始めとする種々の蛋白融解酵素(膵酵素)に対して阻害作用を有する分子量 67,000 の多価酵素阻害剤(セリンプロテアーゼインヒビター)である。由来は血中の inter- $\alpha$ -trypsin inhibitor であると考えられている。全身諸臓器(肝，腎，膵，肺，心，副腎，胃，大腸，脳，精巣)で産生が確認されている。

#### (1) TNF- $\alpha$ 抑制作用

多くのサイトカイン抑制作用を有する。多核白血球からの TNF- $\alpha$ ，IL-6，IL-8 の遊離を抑える。単球からの TNF- $\alpha$  の産生と分泌を抑制する<sup>83)</sup>。また TNF- $\alpha$  により活性化される血管内皮細胞(EC)上の ICAM-1 の発現を抑制し，EC 保護機能がある。

#### (2) 好中球エラストラーゼ阻害

特に好中球や血小板からのエラストラーゼの放出阻害と放出後の不活化の両方に作用し，結果的に酸素ラジカルの除去，サイトカイン・接着因子の活性を低下させる。ライソゾーム膜の安定化作用により各種の蛋白分解酵素の遊離を抑制する。また TNF- $\alpha$  を含む心筋抑制因子の遊離阻害作用，凝固阻害作用もある<sup>84)</sup>。

### 3. 適応

IVIG 不応例，初期治療として IVIG との併用。  
KD に対する使用は off-label である。

### 4. 用法・用量

小児用量は確立されていない。通常 5,000 単位/kg/回を 3～6 回/日(1 回投与量は 50,000 単位を越えない)で使用されることが多い。半減期は，30 万単位/10ml 静注で 40 分である。治療薬としての適応症は，(1) 肺炎初期(成人量：2.5 万～5 万単位，1～3 回/日点滴静注，以降漸減)，と(2) 急性循環不全(成人量：10 万単位，1～3 回/日静注，点滴静注)の 2 つである。

### 5. 有用性

急性期 KD では，多核白血球でプロスタグランジン H<sub>2</sub> とトロンボキサン A<sub>2</sub> の mRNA の亢進を抑制する<sup>85)</sup>。さらに好中球により誘導される EC 障害を防衛する<sup>86)</sup>。最初の使用報告例は，1993 年でその後 90 年代に症例報告が相次ぎ，(1) 軽症例での単独の効果，(2) 併用による IVIG の減量効果，(3) IVIG 無効例・不応例・抵抗例，および(4) 再燃例への一部での有効性等が報告されている<sup>87, 88)</sup>。いずれも少数例の検討であり，デザインされた臨床試験の結果は存在しないが，長らく不応例に対する代替治療薬のひとつとして位置付けられてきた<sup>89)</sup>。最近，初期治療として UTI と IVIG とを併用することにより，不応例として追加治療の頻度が減少し，また CAA 発症の相対危険度も低いと報告された<sup>90)</sup>。

### 6. 副作用

重大な副作用として，アナフィラキシーショックがある。警告事項として，(1) 薬剤に過敏症の既往歴の患者，(2) 過敏性素因患者，(3) 過去に UTI の投与を受けた患者，(4) ゼラチン含有製剤に対して過敏症のある患者，には投与禁忌である。そのほかの副作用として，肝機能異常(0.5%)，白血球減少(0.2%)，発疹，瘙癢感などの過敏症状(0.1%)，下痢(0.1%)，血管痛(0.1%)，一過性 AST，ALT 上昇，好酸球増多，注射

部位の血管痛がある。また IVIG 製剤との同一ルート  
の混注は白濁を生じる。そのため複数の静脈路を確保  
するか、UTI 投与時は一時的に IVIG 投与を停止して  
UTI 投与前後に生理食塩水等を用いて静脈路をフラッ  
シュするなどの配慮が必要である。

#### 〈エビデンスレベル〉

初期治療としての IVIG + UTI 併用：Class II a,  
Grade B

IVIG 不応例への追加治療：Class II b, Grade C

## 文 献

- 82) 佐地 勉：蛋白融解酵素阻害薬ウリナスタチン療法。日  
本臨床 2008; **66**：343-348
- 83) Aosasa S, Ono S, Mochizuki H, et al: Mechanism of the  
inhibitory protease inhibitor on tumor necrosis factor alpha  
production of monocytes. Shock 2001; **15**: 101-105
- 84) Aosasa S, Ono S, Seki S, et al: Inhibitory effect of protease  
inhibitor on endothelial cell activation. J Surg Res 1998; **80**:  
182-187
- 85) Zaitsu M, Hamasaki Y, Tashiro K, et al: Ulinastatin, an elastase  
inhibitor, inhibits the increased mRNA expression of  
prostaglandinH2 Ssynthase-type2 in Kawasaki disease. J  
Infect Dis 2000; **181**: 1101-1109
- 86) Nakatani K, Takeshita S, Tsujimoto H, et al: Inhibitory effect  
of serine protease inhibitors on neutrophil-mediated  
endothelial cell injury. J Leukoc Biol 2001; **69**: 241-247
- 87) 岡田昌彦, 中井伸一, 大門和枝, ほか：ショック症状を  
呈した重症川崎病に対するウリナスタチンおよびアン  
チトロンビン III 製剤の効果。日児誌 1993; **97**: 43-48
- 88) 佐地 勉, 小澤安文, 竹内大二, ほか：川崎病における  
ウリナスタチン療法。小児科 1999; **40**: 1049-1054
- 89) 中谷圭吾, 竹下誠一郎, 川村陽一：川崎病急性期におけ  
るウリナスタチンの作用機序と、その臨床効果について  
教えてください。小児内科 2003; **9**: 1578-1581
- 90) Kanai T, Ishiwata T, Kobayashi T, et al: Ulinastatin, a urinary  
trypsin inhibitor, for the initial treatment of patients with  
Kawasaki disease: A retrospective study. Circulation 2011,  
**124** : 2822-2828

## VII

## 免疫抑制薬 (Table 6)

### A. シクロスポリン A

#### 1. 目的

イノシトール三リン酸を基質とするリン酸化酵素の  
イソ酵素 C (*ITPKC*) が KD 感受性遺伝子であることが  
2008 年に報告された<sup>91)</sup>。 *ITPKC* はカルシニューリン /  
NFAT (nuclear factor of activated T cells) カスケードによ  
る T 細胞の活性化を抑制する機能を持つ。 *ITPKC* の  
機能が抑えられた患者では IL-2 などのサイトカイン  
産生が高まる。このように、 *ITPKC* は IVIG 不応例や  
CAA 合併に関与するひとつの遺伝的因子と考えられ  
ている。カルシニューリンの機能を阻害しサイトカイン  
産生を抑制する薬剤が CsA である。

CsA は IVIG 不応例に散発的に使用されてきたが<sup>92)</sup>、  
その有効性が注目され多施設観察研究が国内外で行わ  
れ、安全性、忍容性が報告されている<sup>93, 94)</sup>。

#### 2. 作用機序

CsA は、T 細胞活性化のシグナル伝達において重要  
な役割を担っているカルシニューリンに結合し、その  
活性化を阻害する。IL-2 遺伝子などの転写因子 NFAT  
の脱リン酸化による核内移行を阻害し、IL-2 などのサ  
イトカイン産生を抑制する<sup>95)</sup>。

#### 3. 適応

IVIG 不応例。

KD に対する使用は off-label である。

#### 4. 用法・用量

経口的にネオオーラル<sup>®</sup> を 4 mg/kg/日、朝夕食前に 2  
回に分けて投与する<sup>93)</sup>。具体的には、1 ml の注射筒に  
1 回必要量を採取し、注射筒を患者の口腔内に入れ確  
実に投与する。海外では、急性期の吸収低下を考慮し  
て、経静脈的に 3～5 mg/kg/日を 2 回分割投与で開始、  
解熱後は経口的にネオオーラル<sup>®</sup> 10 mg/kg/日を 12 時間  
間隔 (1 回量 5 mg/kg) で投与している<sup>94)</sup>。原則として、  
3 日目 (5 回目) の投与前にトラフ値を測定し、60～  
200 ng/ml の至適濃度の範囲内であることを確認する  
が、目標トラフ値に届かず解熱していない場合は 5～  
8 mg/kg/日に増量する<sup>93)</sup>。投与期間は確立されていな  
いが、CRP の陰性化もしくは 10 日から 2 週間をおよ  
その目安とする。漸減する場合は長期投与となる<sup>94)</sup>。  
アスピリンは解熱が確認されるまでは治療量の投与

(30～50 mg/kg/日)を行う。

## 5. 有用性

前方視的無作為化試験の研究は実施されていない。2回のIVIG不応例にCsAを投与した国内外の観察研究では、多くの例で解熱が治療後72時間以内に得られ、CRPなどの炎症マーカーが改善する<sup>93,94)</sup>。しかしながら、CsA不応例もみられ3回目のIVIGが有効である場合も経験されている<sup>93)</sup>。4カ月未満の乳児への使用経験は報告されていない<sup>93,94)</sup>。

## 6. 副作用

KDでの使用では、現在まで重篤な副作用は報告されていない。血清検体による高K血症が約40%に投与後3～7日に認めるが無症候性である。血漿検体では高K血症はみられず、偽性高K血症の可能性があり<sup>93)</sup>。低マグネシウム血症が報告されている<sup>94)</sup>。電解質異常に伴う不整脈は報告されていない。その他長期使用で多毛、血圧上昇が少数例で報告されている。

〈エビデンスレベル〉

Class III, Grade C.

## B. メトトレキサート

### 1. 目的

Lee TJら<sup>96)</sup>が、IVIG不応例への解熱および炎症反応抑制を目的として2008年に発表した。

### 2. 作用機序

MTX(4-amino-N10-methylpteroyl glutamic acid)の作用機序は、葉酸拮抗である。その薬理作用には、①プリン体合成障害、②アデノシン遊離増進、③催炎性サイトカイン産生抑制、④リンパ球増殖や好中球の遊走・接着の抑制、⑤血清免疫グロブリン抑制などがあるが、低用量MTXが炎症を抑制するメカニズムの詳細は不明である。

### 3. 適応

IVIG不応例。

KDに対する使用はoff-labelである。

### 4. 用法・用量

10 mg/m<sup>2</sup>経口投与で、週1回である。

葉酸補充は行わない。解熱するまで投与する。Leeらの成績では、投与総量は中間値20 mg/m<sup>2</sup>(投与回数:

2回)で、10～50 mg/m<sup>2</sup>、投与回数は1～5回であった。

## 5. 有用性

前方視的無作為化試験は実施されていない。17例のIVIG不応例に使用した成績では、17例中3例がMTX服用後7日目に、1例が14日目に発熱が再燃した。しかし、4例ともにMTXの2回目または3回目投与に反応して解熱した。MTX中止後の再発熱例はなかった。

## 6. 副作用

通常量のMTXによる胃腸障害、脱毛、骨髄抑制などの副作用は、低容量MTXによっては認められなかった。一般的な副作用には、ショック・アナフィラキシー、骨髄抑制、感染症、肝機能障害、急性腎不全などがある。

〈エビデンスレベル〉

Class III, Grade C

## 文 献

- 91) Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al: ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet* 2008; **40**: 35-42
- 92) Raman V, Kim J, Sharkey A, et al: Response of refractory Kawasaki disease to pulse-steroid and cyclosporine A therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001; **20**: 635-637
- 93) Suzuki H, Terai M, Hamada H, et al: Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J* 2011; **30**: 871-876
- 94) Tremolet AH, Pancoast P, Franco A, et al: Calcineurin inhibitor treatment of IVIG-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2012; **161**: 506-512
- 95) 天崎吉晴: カルシニューリン・NFAT系とその阻害. *日本臨床免疫学会会誌* 2010; **33**: 249-261
- 96) Lee TJ, Kim KH, Chun JK, Kim DS: Low-dose methotrexate therapy for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Yonsei Med J* 2008; **49**: 714-718

### 1. 目的

サイトカインやケモカインを血中より直接除去し、高サイトカイン血症の早期改善を図る。

### 2. 作用機序

病態に血管炎および高サイトカイン血症が関与していると考えられ、除去することによって、IVIG 不応の強い炎症反応を鎮静化することである。血中サイトカインやケモカインは、IL-6、可溶性 TNF 受容体が PE 後に著明に低下する。

### 3. 適応

IVIG 不応例。

### 4. 用法・用量

置換液を 5% アルブミンとし、循環血漿量 (ml) [体重 (kg)/13 × (1-Hct/100) × 1,000]: [Hct = ヘマトクリット値 (%)] の約 1 ~ 1.5 倍を交換量とする。大腿静脈、鎖骨下静脈、内・外頸静脈、6-7 Fr 小児透析用ダブルルーメンカテーテルを留置する。施行中にはヘパリン (開始時 15 ~ 30 U/kg ワンショット静注し、その後持続で 15 ~ 30 U/kg/時) を抗凝固薬として使用し、ACT (Activated Clotting Time) を 180 ~ 250 秒にするように調整する。また、患児は十分な鎮静を行う必要がある。

### 5. 有用性

小児疾患での前方視的無作為化試験は実施されていない。本疾患の有効率が報告されている<sup>97, 98)</sup>が、後方視的研究は 2 報告しかみられていない。Villain<sup>99)</sup>は、発症後 15 日以内の 20 例に対し PE 療法あるいは IVIG 療法を行い統計学的根拠はないが、全症例で CAL の発症はみられず安全性についても問題なかったと判断している。

PE の安全性と CAL 発症の予防効果については<sup>100, 101)</sup>、多変量解析の結果、PE 療法は IVIG 追加療法と比較してオッズ比 0.052 ( $p=0.0012$ ) と、CAL の発症頻度を有意に低下させている。また PE 不応例 (PD 1 例, GA 2 例) は、すでに CAL が生じていたか、10 病日以降に PE を実施した例であった。また、PE 施行例で 1 カ月時に CAL 拡張が持続していた例でも、発症 1 年以降では約 85% で CAL が消失している。CAL が出現する前に開始することができればその効果は大きい<sup>102)</sup>。

## 6. 副作用

一般的副作用として、体外循環によると考えられる低血圧・血液量減少、ショック、置換液 (FFP の場合) によると考えられる蕁麻疹・アレルギー、アナフィラキシー様反応、低 Ca 血症のほか、発熱・悪寒・戦慄、悪心・嘔吐、凝固系異常などが報告されている<sup>103)</sup>。

特に小児の場合、体外循環容量が循環血液量と比べ相対的に大きくなるため、体外循環容量の減少により低血圧のリスク軽減を図る必要がある。

〈エビデンスレベル〉

Class III, Grade C

## 文 献

- 97) Joh K: Effects of plasma exchange in Kawasaki disease. In: Oda T, (ed). Therapeutic plasmapheresis (IV). New York, Schattauer, 1985, pp519-524
- 98) Takagi N, Kihara M, Yamaguchi S, et al: Plasma exchange in Kawasaki disease. Lancet 1995; **346**: 1307
- 99) Villain E, Kachaner J, Sidi D, et al: [Trial of prevention of coronary aneurysm in Kawasaki's disease using plasma exchange or infusion of immunoglobulins]. Arch Fr Pediatr 1987; **44**: 79-83
- 100) Imagawa T, Mori M, Miyamae T, et al: Plasma exchange for refractory Kawasaki disease. Eur J Pediatr 2004; **163**: 263-264
- 101) Mori M, Imagawa T, Katakura S, et al: Efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease intractable to intravenous gamma-globulin. Mod Rheumatol 2004; **14**: 43-47
- 102) Hokusaki T, Mori M, Nishizawa T, et al: Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease. Pediatr Int 2012; **54**: 99-103
- 103) 日本アフェレシス学会学術委員会. アフェレシスの現状 (2002 年分調査結果より). 日本アフェレシス学会 2005; **24**: 110-116

### A. アスピリン

#### 1. 目的

アスピリンは用量によりその作用メカニズムが異なるが、KD 急性期の吸収低下や低アルブミン血症を考

Table 8 抗血小板薬、抗凝固薬と血栓溶解薬

薬剤名 (商品名)	作用機序	用量・投与方法	副作用 (%)	注意点
フルルビプロフェン	シクロオキシゲナーゼ阻害による抗炎症作用	3～5 mg/kg 分3	胃部不快感 (1.56%), 食欲不振 (1.03%), 発疹 (0.24%), まれに血小板減少など	
ジピリダモール	ホスホジエステラーゼ阻害	2～5 mg/kg 分3	頭痛 (0.91～4.37%), 心悸亢進 (0.43～0.56%), 重大な副作用として狭心症状の悪化 (0.1%未満), 出血傾向 (頻度不明) など	
チクロピジン	抗血小板凝集抑制作用 血小板アデニレートシクラーゼ活性を増強	2～5 mg/kg 分3	血栓性血小板減少性紫斑病, 無顆粒球症, 重篤な肝障害 (いずれも頻度不明) など	投薬の適応を慎重に行う。 投与初期には2週間ごとに血液検査が必須。
未分画ヘパリン	凝固因子 (II, VII, IX, X, XI, XII) の生理的阻止因子であるアンチトロンビンIII (ATIII) に結合し抗凝固作用を示す	初回用量として50単位/kgを10分間以上かけて静注し, その後20～25単位/kg/時で持続静注	出血が最大の副作用 (頻度不明) ヘパリン惹起血小板減少症 (頻度不明), 肝機能障害 (0.1～5%未満), 発疹 (頻度不明), 脱毛・白斑 (頻度不明) など	APTTを60～85秒 (対照の1.5～2.5倍) が目安
低分子ヘパリン	アンチトロンビンIIIを介して間接的に抗凝固作用を発揮する	・12か月未満の乳児 治療:300単位/kg/日 を分2(12時間毎) 予防:150単位/kg/日 を分2(12時間毎) ・小児/思春期 治療:200単位/kg/日 を分2(12時間毎) 予防:100単位/kg/日 を分2(12時間毎) 皮下注	未分画ヘパリンよりも出血の副作用は少ない 皮下出血 (3.8%), ヘパリン惹起血小板減少症 (0.4%), 頭痛・めまい (1～10%未満), 便秘・下痢 (1～10%未満), 肝機能異常 (1～10%未満) など	APTTを60～85秒 (対照の1.5～2.5倍) が目安
フルファリン	ビタミンK依存性凝固因子である第II, VII, IX, X因子の生合成を阻害し抗凝固作用を呈する	0.05～0.12 mg/kg/分1 経口	出血 (頻度不明), 過敏性 (頻度不明), 肝機能障害・黄疸 (頻度不明) など	PT/INRを1.6～2.5, トロンボテストを10～25%に調節 フルファリンは胎盤を通過するので妊娠初期の母体への投与は禁忌
ウロキナーゼ	プラスミンへの変換を促進しフィブリンを分解する	・全身投与 1～1.6万単位/kg (最大96万単位) を30～60分かけて点滴静注 ・冠動脈内注入 (ICT) 0.4万単位/kgを10分間で注入, 最大4回まで。	出血性脳梗塞 (0.1～0.5%未満), 脳出血 (0.1%未満), 消化管出血 (0.1%未満), 肝機能障害 (0.1%未満), 発疹等の過敏症 (0.1%未満) など	他の血栓溶解薬, 血液凝固阻止薬, 抗血小板薬などとの併用により出血の危険性が増大する
アルテプララーゼ	プラスミンへの変換を促進しフィブリンを分解する	29～43.5万単位/kg, 総投与量の10%を1～2分で静注し, 残りを60分間で点滴静注	脳出血 (0.4%), 消化管出血 (0.6%), 肺出血 (0.08%) などの出血傾向 再灌流後の心室期外収縮, 心室頻拍, 心室細動などの不整脈 (頻度不明), ショック・アナフィラキシー様症状 (0.1%), 肝機能異常 (0.1%～0.5%未満) など	
モンテプララーゼ	アルテプララーゼよりも半減期の延長, フィブリン親和性の増強, プラスミンノーゲンアククチナーゼ活性が増強されている	2.75万単位/kgを2～3分間で静注	脳出血・消化管出血 (0.1～5%未満), 肺出血 (頻度不明) などの出血傾向 心破裂・心室中隔穿孔 (0.1～5%未満), 再灌流後の心室期外収縮・心室頻拍・心室細動 (0.1～5%未満) などの不整脈, ショック・アナフィラキシー様症状 (頻度不明), 肝機能異常 (0.1～5%未満) など	同上
パミテプララーゼ	同上	6.5万単位/kgを1分間で静注	脳出血・後腹膜出血・消化管出血などの重篤な出血 (0.1～5%未満), 心破裂・心タンポナーデ (0.1～5%未満), 心室頻拍・心室細動 (0.1～5%未満), ショック (0.1%未満) など	同上

慮して、また抗炎症効果を期待して中～高用量を用いることが多い。一方、急性期以後やCAA合併例の遠隔期においては血小板凝集抑制効果を期待して低用量を用いる。

## 2. 作用機序

アスピリンはシクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)を阻害することにより、トロンボキサン<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)の合成を阻害し、血小板凝集抑制作用を示す。血小板におけるCOX-1阻害作用は不可逆的である。また、プロスタグランジン(PG)の合成過程でアラキドン酸からPGE<sub>2</sub>などの合成を阻害し、抗炎症作用を示す。

## 3. 適応

すべての症例で承認されている。

## 4. 用法・用量

経口で投与する。米国では、初期治療としてIVIGに併用して80～100 mg/kg/日の高用量を用いることが多い<sup>104)</sup>。わが国では、30～50 mg/kg/日の中等量を分3/日でIVIG治療と併用する。その後、48～72時間の解熱を確認し3～5 mg/kg/日の低用量、分1/日に減量する。CAAがない症例においても発症後6～8週まで続けることが一般的である。

## 5. 有用性

1990年後半に2つのメタアナリシスの報告がなされている<sup>105, 106)</sup>。CAA発生に関しては、アスピリンの投与量ではなくIVIGの投与量と治療成績に相関があることが示されている。

## 6. 副作用

重大な副作用は出血、喘息発作の誘発、肝機能障害、消化性潰瘍(いずれも頻度不明)。その他として吐血、蕁麻疹、皮疹(いずれも頻度不明)、食欲不振(0.1～5%未満)、腎障害(0.1%未満)などがある。このなかで、肝機能障害はよく遭遇する。アスピリンを長期に使用する場合は適宜、肝機能検査を行う。異常が認められた場合には、減量、休薬など適切に対応する。水痘やインフルエンザ罹患時においてReye症候群の発症に注意が必要である。KDの遠隔期に低用量アスピリンを長期服用している患児がどの程度Reye症候群発症のリスクがあるかはエビデンスがないが、予防的にインフルエンザワクチンの接種を勧める<sup>104)</sup>。

## 〈エビデンスレベル〉

IVIG + アスピリンの初期治療：Class I a, Grade A

## B. その他の抗血小板薬

### (1) フルルピプロフェン(フロベン<sup>®</sup>)

3～5 mg/kg/日分3。

肝機能障害が強い場合、アスピリンの代替薬として用いられる場合があるがその有用性に関するエビデンスはない。KD急性期の肝機能障害は、多くはIVIG治療により多くは軽快する。副作用として胃部不快感(1.56%)、食欲不振(1.03%)、発疹(0.24%)、稀に血小板減少がある。

### (2) ジピリダモール(ペルサンチン<sup>®</sup>錠, アンギナール<sup>®</sup>)

2～5 mg/kg/日分3。

CAA合併例においてアスピリンと併用されることがある。主な副作用として頭痛(0.91～4.37%)、心悸亢進(0.43～0.56%)、重大な副作用として狭心症状の悪化(0.1%未満)、出血傾向(頻度不明)などがある。

### (3) チクロピジン(パナルジン<sup>®</sup>)

2～5 mg/kg 分3。

CAA合併例において用いられることがある。副作用として頻度は不明だが、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、無顆粒球症、重篤な肝障害が投与後2カ月以内にみられることがあり、死亡に至る例も報告されている。適応を慎重に検討することが望まれる。投与初期には2週間ごとに血液検査が必要となる。

### (4) クロピドグレル(プラビックス<sup>®</sup>)

1.0 mg/kg/日分1(0～24カ月齢0.2 mg/kg/日分1)。

CAA合併例において用いられることがある。作用機序はチクロピジンに類似するが、肝障害はより少ない。0～24カ月の乳幼児に対する研究では、0.2 mg/kg/日の投与量で十分な血小板抑制効果が得られた<sup>107)</sup>。25カ月以上の小児では、同様の研究はなく、1.0 mg/kg/日が用いている施設がある。

\* 付記：これら(1)～(4)の4剤はoff-labelである

## 文 献

104) Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease,

Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association Circulation 2004; **110**: 2747-2771

- 105) Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, et al: The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: A meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. Pediatrics 1995; **96**: 1057-1061
- 106) Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. J Pediatr 1997; **131**: 888-893
- 107) Li JS, Yow E, Berezny KY, et al: Dosing of clopidogrel for platelet inhibition in infants and young children. Primary results of the platelet inhibition in children on clopidogrel (PICOLO) trial. Circulation 2008; **117**: 553-559

## X その他の心血管治療薬

### A. 抗凝固薬

急性期 KD では凝固線溶系の活性化が認められるので CAA を形成した症例は抗凝固療法が必要になる。一方、CAL を合併していない症例には原則として抗凝固薬は必要ない。経口薬としてはワルファリンが用いられ、緊急性を要する場合は経静脈的に未分画ヘパリンを投与し、その後ワルファリンに移行する。

#### A-1 ワルファリン

##### 1. 目的

凝固線溶系の活性化亢進に伴う CAA 内血栓形成予防。

##### 2. 作用機序

ワルファリンは肝臓においてビタミン K 依存性凝固因子である第 II, VII, IX, X 因子の生合成を阻害する。

最近ワルファリン代謝酵素の網羅的遺伝子解析により、多くの遺伝子多型が見いだされた。肝代謝酵素 CYP2C9 の遺伝子は多型が多く現在 30 変異アレルが報告されている。その中で主な多型である 2 型と 3 型はワルファリンの投与量に大きく影響を及ぼす。日本人には 3 型が多く、その酵素活性が弱いため、ワルファリンの血中半減期が減少し、血中濃度が高濃度のまま維持されるので、投与量を少な目にする必要がある<sup>108)</sup>。

##### 3. 適応

中～巨大 CAA、急性心筋梗塞発症既往例、CAA 内

血栓形成既往例。

### 4. 用法・用量

維持量は 0.05～0.12 mg/kg/日分 1 より開始し、4～5 日で至適域に到達させる。プロトロンビン時間 (PT) は第 II, V, VII, X 凝固因子のスクリーニング検査であり、ワルファリンの抗凝固作用をモニタリングするうえで有用である。現在は国際標準比 (PT/INR) が用いられている。KD では PT-INR を 1.6～2.5 (トロンボテスト: 10～25%) になるように投与量を調整する<sup>109)</sup>。なお、AHA ガイドラインでは 0.05～0.34 mg/kg、PT/INR を 2.0～2.5 を目標に調整することが勧められている<sup>110)</sup>。

### 5. 有用性

急性期におけるワルファリンの有効性を大規模研究にて検討した報告はない。ただし CAA 内、特に巨大 CAA 内では shear stress が有意に低下し<sup>111)</sup>、血管内皮機能は低下し、さらに血小板数の増加、血小板凝集能亢進が加わり容易に血栓が形成される状態となる。そのような症例では全身状態も悪く、ワルファリンの内服が困難な場合が多い。まず、未分画ヘパリンの持続点滴静注を行い、確実な抗凝固療法後にワルファリンの内服に移行させる。納豆、クロレラ、緑黄野菜などはビタミン K を多く含有しワルファリンの効果を減弱させる。また、ビタミン K 強化の人工乳も同様である。一方、母乳栄養児ではワルファリンの作用が増強される。薬剤もワルファリンの作用に影響を及ぼす。作用増強薬には ST 合剤、アセトアミノフェン、抗菌薬 (エリスロマイシン)、抗真菌薬 (フルコナゾールなど)、蛋白同化ステロイド、アミオダロン、スタチン製剤なども含まれ、作用減弱薬として、フェノバルビタール、カルバマゼピン、リファンピシンなどがある。

### 6. 副作用

出血が最大の副作用である。鼻出血、歯肉出血が多い。頭蓋内、腹腔内出血にも十分注意する。また、ワルファリンは胎盤を通過するので妊娠初期の母体への投与は、胎芽病としての骨・軟骨形成不全、中枢神経障害、小頭症等の原因となり禁忌である。ただし発生頻度は 5% 内外とされ、さらに、1 日量が 5 mg 以下ではリスクが低いとされている<sup>112)</sup>。

〈エビデンスレベル〉

Class II b, Grade C

## A-2 未分画ヘパリン(unfractionated heparin : UFH)

未分画ヘパリンは健康食用獣の小腸粘膜、肝、肺より抽出される。多くの凝固因子(II, VII, IX, X, XI, XII)の生理的阻止因子であるアンチトロンビン III(AT III)と特異的に結合し抗凝固作用を示す。有効半減期は1~2時間である。初回用量として50単位/kgを10分以上かけて静注し、その後20~25単位/kg/hrでAPTTが60~85秒(対照の1.5~2.5倍)を目安に維持する。乳幼児では年長児や成人に比し必要量が多いことに留意する。急性期における未分画ヘパリンの使用に関する確たるエビデンスはない。ただし、CAAを合併し、血栓形成が早期に惹起されることが危惧される場合には、まず、ヘパリンの持続点滴静注を行う。その後、経過とともにワルファリンの内服に移行させる。最大の副作用は出血である。さらに、ヘパリン惹起血小板減少症(HIT)、肝機能障害、発疹、下痢、脱毛などにも注意する。長期投与例では骨粗鬆症の合併に注意が必要である。

〈エビデンスレベル〉

Class III, Grade C

## A-3 低分子ヘパリン

(low molecular weight heparin : LMWH)

低分子ヘパリンは未分画ヘパリンと同様にAT IIIを介して間接的に抗凝固作用を発揮する。未分画ヘパリンに比し、トロンビン抑制効果が少ない。また、HITや骨粗鬆症といった副作用も少ない。海外の成人例においては低分子ヘパリンのうちエノキサパリンナトリウムは急性冠症候群の際の冠動脈インターベンション・血栓溶解療法において安全性と有効性が明らかになっている<sup>113)</sup>。

〈エビデンスレベル〉

Class III, Grade C

## B. 血栓溶解薬

### 1. 目的

特に巨大CAA合併症例では、新鮮血栓の形成およびそれによる血栓閉塞性心筋虚血を合併する危険がある。急性心筋梗塞はKD発症より2年以内が最も多く、それらの多くは新鮮血栓による急性冠動脈閉塞である。

CAA内血栓を認めた場合や血栓閉塞性心筋梗塞を合併した場合などには血栓溶解療法が必要となる。急

性心筋梗塞を合併した場合、成人領域では、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)が第一選択治療法となっている。現状では血栓溶解療法の臨床的意義は大きく、治療開始が早期であるほどその治療効果が期待される。ACC/AHAガイドラインでは血栓溶解療法の適応は発症後12時間以内とされている<sup>114)</sup>。

### 2. 作用機序

血栓溶解薬は、線溶系の活性化酵素であるplasminogen activator(PA)に属する蛋白製剤である。線溶系の活性化は、プラスミノゲンをプラスミンにすることにより開始され、プラスミン酵素活性を発現し、血栓の構成成分であるフィブリンを分解することにより血栓溶解が起こる。一方、プラスミンはフィブリン前駆体であるフィブリノゲンも分解するので、場合によっては出血傾向が惹起される。

①第1世代の血栓溶解薬：ウロキナーゼ(urokinase : UK)。

②第2世代の血栓溶解薬：第1世代よりも血栓を構成するフィブリンに対する親和性が強く血栓溶解率が高い組織型プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)であるチソキナーゼや、その遺伝子組み替えであるアルテプラナーゼ、さらに線維素溶解薬・ウロキナーゼ前駆物質であるナサルプラナーゼ。

③第3世代の血栓溶解薬：半減期の延長、フィブリン親和性の増強、プラスミノゲンアクチベーター活性が増強された改変型t-PA(モンテプラナーゼ)。

現在、血栓溶解療法には全身投与方法と冠動脈内注入法(intra coronary thrombolysis : ICT)があるが、まず全身投与にて経過を観察し、必要に応じてICTを行う方法が推奨される。

### 3. 適応

急性心筋梗塞および瘤内血栓、さらに急激に拡大する冠動脈内の血栓。KD小児に対する使用はoff-labelである。

### 4. 用法・用量

いずれも「小児に対する安全性は確立されていない」とされている。さらに、小児における適応基準、使用量、使用方法についてのエビデンスはなく、成人量を参考値とする。

①ウロキナーゼ

急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解療法が成人では保険適応となっている。また、ウロキナー

ゼは冠動脈内注入療法の保健適応となっている唯一の薬剤であるが、ほとんど使用されていない。全身静脈内投与法：ウロキナーゼ1～1.6万単位/kg(最大96万単位)を30～60分かけて点滴静注。

冠動脈内注入法：ウロキナーゼ0.4万単位/kgを10分間で注入。最大4回まで。

- ②アルテプラゼ(アクチバシン<sup>®</sup>, グルドパ<sup>®</sup>)  
全身静脈内投与法で行う：29～43.5万単位/kg。総投与量の10%を1～2分で静注し、残りを60分間で点滴静注。
- ③モンテプラゼ(クリアクター<sup>®</sup>)  
全身静脈内投与法で行う：2.75万単位/kgを2～3分間で静注。

## 5. 有用性

KDでの血栓溶解療法に関する大規模試験は行われておらず、有用性に関する確たるエビデンスはない。成人と同様にできるだけ早期に再灌流に向けた血栓溶解療法を開始することが急性期治療として重要となる<sup>115-117</sup>。静脈投与での再開通率は70～80%、冠動脈内投与を追加すると10%程度開通率が上がるといわれる<sup>109</sup>。

## 6. 副作用

急性心筋梗塞では、再灌流に伴う心室期外収縮、心室頻拍、心室細動などの不整脈や心破裂などの副作用報告がある。その他、カテーテル穿刺部位からの出血、血尿、歯肉出血などの出血傾向、嘔気、嘔吐などの消化器症状が認められることがある。また、ウロキナーゼは安定剤として精製ゼラチン含有しており、t-PA使用時も含めショックやアナフィラキシー様症状が出現することがあり、使用前には十分な問診を行い、投与後の嚴重経過観察が必要である。

血液凝固阻止作用のあるヘパリン、ワルファリン、血小板凝集抑制作用のあるアスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、およびほかのt-PA製剤との併用は相加作用により出血傾向が増大する恐れがある。したがって、併用する場合には、出血時間、プロトロンビン時間などの血液凝固能等の検査、臨床所見の観察を十分に行う。また、アプロチニン製剤との併用ではウロキナーゼの線維素溶解作用を減弱させる恐れがあるので要注意である。

〈エビデンスレベル〉

Class IIb, Grade C

## C. 抗狭心薬と冠拡張薬

急性期に狭心症状を呈することは稀である。また、発症患者の年齢は1～2歳前後が多く、狭心症状を訴えることは困難である。成人領域においては、狭心症は症状の出現様式から安定狭心症と不安定狭心症に分類されている。

狭心症の治療の主体は心拍数を低下させ(心仕事量の低下)、前・後負荷の軽減、および冠血流量の増加を図ることにあり、そのためには、 $\beta$ 遮断薬、Ca拮抗薬、硝酸薬などが有効である。

- ① $\beta$ 遮断薬は安定労作性狭心症の第一選択薬である。心臓以外の臓器の副作用を軽減するために $\beta_1$ 選択性遮断薬が有効。心筋の仕事量を減少して酸素消費量を抑制するとともに、拡張期延長に伴い冠血流量を増加させて心筋虚血の発生を予防する。アテノロール、ビソプロロール、メトプロロールが有用<sup>118</sup>。ただし冠攣縮が存在すると考えられる状況では $\alpha$ 受容体作用が優位となり、冠トーンを亢進させ冠攣縮性狭心症を増悪させ、予後を悪化させる<sup>119</sup>。カルベジロールは $\alpha_1$ 遮断効果を有する非選択性 $\beta$ 遮断薬であり、冠状動脈の末梢抵抗を減少させ冠血流量を増加させる<sup>120</sup>。
- ②Ca拮抗薬は血管平滑筋細胞内 $Ca^{2+}$ 流入を抑制し、冠攣縮予防に極めて有効であり冠攣縮性狭心症の治療の第一選択薬である<sup>121</sup>。KDの心筋梗塞は安静時または睡眠時にも発症しており、冠攣縮を合併していると考えられる場合がある<sup>122</sup>。Ca拮抗薬の心血管保護作用はNO産生増加を伴っている。ただし、ジルチアゼムは心筋細胞L型 $Ca^{2+}$ チャネルのブロック作用も有するので乳児期早期までの患者には使用禁忌とする。
- ③硝酸薬は冠状動脈拡張と、前負荷減少による冠状動脈血流量増加と、前・後負荷減少による左室仕事量減少により心筋虚血を改善させる。ただし、急性期ではEC障害が残存しており硝酸薬による冠動脈拡張作用はあまり期待できない。狭心症発作時には、ニトログリセリンの舌下錠やニトログリセリンまたは二硝酸イソソルビドのスプレートの口腔内投与が症状の改善に有効である。緑内障、ホスホジエステラーゼ阻害薬の併用、心原性ショック、重篤な低血圧、高度貧血には投与禁忌である。
- ④ニコランジルは硝酸薬とATP感受性Kチャンネル開口薬のハイブリッドである。選択的な冠状動脈拡張作用と抗冠攣縮作用を有する<sup>123</sup>。狭心症発作予防に有用である。また、ミトコンドリアに作

用して心筋虚血のプレコンデショニング様作用を發揮する。

〈エビデンスレベル〉

Class II b, Grade C

〈適応〉

小児や、KD に対する使用はいずれも off-label である。

## 文 献

- 108) Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, et al: Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenet Genomics* 2006; **16**: 101-110
- 109) 川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン (2008 改訂版) In; 2008. (Accessed at [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008\\_ogawasy\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ogawasy_h.pdf))
- 110) Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al: Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics.: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004; **110**(17): 2747-2771
- 111) Ohkubo T, Fukazawa R, Ikegami E, et al: Reduced shear stress and disturbed flow may lead to coronary aneurysm and thrombus formations. *Pediatr Int* 2007; **49**: 1-7
- 112) Hanania G. Management of anticoagulants during pregnancy. *Heart* 2001; **86**: 125-126
- 113) Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al: Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; **292**: 89-96
- 114) Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al: AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; **113**: 2363-2372
- 115) Shiraishi J, Sawada T, Tatsumi T, et al: Acute myocardial infarction due to a regressed giant coronary aneurysm as possible sequela of Kawasaki disease. *J Invasive Cardiol* 2001; **13**: 569-572
- 116) Kato H, Inoue O, Ichinose E, et al: Intracoronary urokinase in Kawasaki disease: treatment and prevention of myocardial infarction. *Acta Paediatr Jpn* 1991; **33**: 27-35
- 117) Tsubata S, Ichida F, Hamamichi Y, Miyazaki A, Hashimoto I, Okada T. Successful thrombolytic therapy using tissue-type plasminogen activator in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 1995; **16**: 186-189
- 118) Onouchi Z, Hamaoka K, Sakata K, et al: Long-term changes in coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease: comparison of therapeutic regimens. *Circ J* 2005; **69**: 265-272
- 119) Ito A, Fukumoto Y, Shimokawa H: Changing characteristics of patients with vasospastic angina in the era of new calcium channel blockers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; **44**: 480-485
- 120) Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, et al: Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: an initial multicenter experience. *J Pediatr* 2001; **138**: 505-511
- 121) Kimura E, Kishida H: Treatment of variant angina with drugs: a survey of 11 cardiology institutes in Japan. *Circulation* 1981; **63**: 844-848
- 122) Tsuda E, Yasuda T, Naito H: Vasospastic angina in Kawasaki disease. *J Cardiol* 2008; **51**: 65-69
- 123) Aizawa T, Ogasawara K, Kato K: Effects of nicorandil on coronary circulation in patients with ischemic heart disease: comparison with nitroglycerin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; **10**: S123-129

平成 24 年版第 1 版第 1 刷における修正箇所一覧

s8 ページ

Table 3 代表的な IVIG 不応例の予測スコア

大阪川崎病研究グループ(佐野ら)のスコア

誤) AST 200 IU/l 以上 ~~2~~点 → 正) AST 200 IU/l 以上 1点

s17 ページ 左カラム 下から 9 行目

(4)悪性腫瘍の発症

誤) 免疫抑制~~薬~~ → 正) 免疫抑制薬

s17 ページ 左カラム 下から 2 行目・8 行目

(4)悪性腫瘍の発症

誤) adalimum~~ab~~ → 正) adalimumab

s20 ページ 右カラム 下から 14 行目

VII 免疫抑制薬 A. シクロスポリン A 4. 用法・用量

誤) 朝夕食前に~~2~~回で投与する → 正) 朝夕食前に2回に分けて投与する

複製される方へ

本誌に掲載された著作物を複製したい方は、(社)日本複製権センターと包括複製許諾契約を締結されている企業の従業員以外、図書館も著作権者から複製権等の行使の委託を受けている次の団体から許諾を受けて下さい。著作物の転載・翻訳のような複製以外の許諾は、直接本会へご連絡下さい。

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 学術著作権協会

TEL: 03-3475-5618 FAX: 03-3475-5619 E-mail: info@jaacc.jp

アメリカ合衆国における複製については、次に連絡して下さい。

Copyright Clearance Center, Inc.

222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA

Phone: (978) 750-8400 FAX: (978) 646-8600



日本小児循環器学会雑誌

Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery

第28巻 Supplement 3 2012年12月1日 第1版第1刷発行

第1版第2刷発行

※第1版第1刷を印刷・製本後に本頁上段に掲載した修正が生じたので第1版第2刷として発行する。

編集室 〒105-0004 東京都港区新橋2-20-15 新橋駅前ビル1号館

株式会社協和企画内

E-mail pccs@kk-kyowa.co.jp

電話：03-3571-3134 FAX：03-3289-7227

発行者 中西 敏雄

発行所 〒102-0074

東京都千代田区九段南2-1-30 イタリア文化会館ビル8階

株式会社メディカルトリビューン内

特定非営利活動法人日本小児循環器学会

電話：03-3239-7264 FAX：03-3239-7225

学会ホームページ：http://JSPCCS.umin.ac.jp/