



日本小児循環器学会
川崎病急性期治療のガイドライン
(2020年改訂版)

JSPCCS

The Guidelines on Acute Stage Kawasaki Disease Treatment

日本小児循環器学会学術委員会
川崎病急性期治療ガイドライン作成委員会

委員長	三浦 大	東京都立小児総合医療センター 循環器科
委 員	鮎澤 衛	日本大学医学部 小児科
	伊藤 秀一	横浜市立大学医学部 小児科
	池田 俊也	国際医療福祉大学医学部 公衆衛生学
	金井 貴志	防衛医科大学校 小児科
	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
	鈴木 啓之	和歌山県立医科大学 小児科
	濱田 洋通	東京女子医科大学八千代医療センター 小児科
	深澤 隆治	日本医科大学 小児科
	山村 健一郎	九州大学医学部 小児科
協力委員	宮田 功一	東京都立小児総合医療センター 循環器科
	横山 詩子	東京医科大学 細胞生理学分野
外部評価委員	市田 茜子	順和会山王病院 小児科
	寺井 勝	千葉市立海浜病院 小児科
	三谷 義英	三重大学医学部 小児科

目 次

はじめに	S1.1
総論	S1.2
A. 急性期治療の概要	S1.2
B. 医療経済	S1.4
各論	S1.5
I. 免疫グロブリン	S1.5
II. ステロイド	S1.10
A. プレドニゾロン	S1.10
B. メチルプレドニゾロンパルス	S1.12
III. 免疫抑制剤	S1.13
A. シクロスボリンA	S1.13
B. メソトレキセート	S1.14
IV. 生物学的製剤	S1.14
A. インフリキシマブ	S1.14
B. その他	S1.15
V. 蛋白分解酵素阻害剤	S1.16
A. ウリナスタチン	S1.16
B. その他	S1.16
VI. 血漿交換療法	S1.17
VII. 抗血小板薬	S1.18
A. アスピリン	S1.18
B. その他	S1.18
VIII. その他の心血管治療薬	S1.21
A. 抗凝固薬	S1.21
B. 血栓溶解薬	S1.23
C. 抗狭心症薬と冠拡張薬	S1.23

Abbreviations

ADP	Adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ASA	Aspirin (acetyl salicylic acid)	アスピリン (アセチルサリチル酸)
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
CAA	Coronary artery aneurysm	冠動脈瘤
Ca	Calcium	カルシウム
CI	Confidence interval	信頼区間
COX	Cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CsA	Cyclosporine A	シクロスボリン A
DOAC	Direct oral anticoagulants	直接経口抗凝固薬
FFP	Fresh frozen plasma	新鮮凍結血漿
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HAV	Hepatitis A virus	A型肝炎ウイルス
HBV	Hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HTLV	Human T-cell leukemia virus	ヒトT細胞白血病ウイルス
HIT	Heparin-induced thrombocytopenia.	ヘパリン起因性血小板減少症
ICAM	Intercellular adhesion molecule	細胞接着分子
IFX	Infliximab	インフリキシマブ
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IL	Interleukin	インターロイキン
IVIG	Intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注
IVMP	Intravenous methylprednisolone pulse	メチルプレドニゾロンパルス静注
KD	Kawasaki disease	川崎病
KDSS	Kawasaki disease shock syndrome	川崎病ショック症候群
MCP	Monocyte chemoattractant protein	単球走化因子
MMP	Matrix metalloproteinase	マトリックスメタロプロテアーゼ
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NAT	Nucleic and amplification test	核酸増幅検査
NFAT	Nuclear factor of activated T cells	活性化T細胞核内因子
NF-κB	Nuclear factor-kappa B	核内因子κB
PA	Plasminogen activator	プラスミノーゲン活性化因子
PCI	Percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PE	Plasma exchange	血漿交換療法
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
PSL	Prednisolone	プレドニゾロン
SSH	Silveste stat sodium hydrate	シベレスタットナトリウム水和物
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UTI	Ulinastatin	ウリナスタチン

はじめに

川崎病（KD）は乳幼児に好発する原因不明の血管炎で、冠動脈瘤（本ガイドラインでは拡大病変も含めてCAAと表記）などの心合併症をきたすため、小児の後天性心疾患の最大の原因である。日本川崎病研究センターと自治医科大学公衆衛生学教室による第25回全国調査によれば¹⁾、KDの患者数は増え続け、2018年には過去最高の17,364人に達した。小児人口が減少しているので罹患率はより急増し、2018年には0～4歳人口10万人対359.1であった。同調査における発症1か月以降の心合併症は、2年間の計32,528人のうち845人（2.6%）に生じ、このうち730人（2.2%）にCAAを認めた。CAAの発生率は経年的に減少しており、ガイドラインに基づく急性期治療の進歩の成果と考えられる。

2003年、佐地勉らを中心とした日本小児循環器学会（本学会）学術委員会によって、「川崎病急性期治療のガイドライン」が発表された²⁾。このガイドラインは、平成10～12年度厚生省科学研究小児医薬品調査研究班（大西 鐘壽班）「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」と協力して作成され、免疫グロブリン静注（IVIG）の単回投与の公知申請による用法・用量の追加承認に結びついた。2012年に佐地勉を代表とした本学会学術委員会によって改訂された旧ガイドラインは³⁾、エビデンスレベルも示した本格的なガイドラインとなり、プレドニゾロンの公知申請による薬事承認取得等によってKDの臨床に大きな影響を与えた。

その後の8年間の経過中、プレドニゾロン（PSL）の臨床試験（RAISE Study）⁴⁾を追試した前向きコホート研究（Post RAISE）⁵⁾、ステロイドに対する系統的レビュー^{6,7)}、インフリキシマブ（IFX）の臨床試験^{8,9)}と系統的レビュー¹⁰⁾、シクロスルピリンA（CsA）の臨床試験（KAICA Trial）¹¹⁾などの研究結果が報告された。これらの薬剤は血漿交換（PE）とともにKDに対する保険適用を得るに至った。第25回全国調査によれば¹⁾、IVIG以外にPSL、メチルプレドニゾロンパルス（IVMP）、IFX、CsA、PEなど種々の治療がKDの実臨床に使用されている。また、2017年にアメリカ心臓協会（AHA）¹²⁾、2019年にヨーロッパ小児リウマチ学会（SHARE）¹³⁾がKDの新しいガイドラインを発表した。このような進歩を踏まえ、本学会によるガイドラインの改訂作業が必要と判断され、改

訂に至った。

クラス分類とエビデンスレベルは、日本循環器学会のガイドラインに準じて以下のように掲載した。過去の公表論文と保険適用の有無に基づいて各執筆者が初案を提示し、最終的には班員の相互評価と外部評価員の査読により承認されたものである。近年、前述のように川崎病の臨床研究の水準は向上しているが、成人領域や小児の他領域に比べ、臨床試験の数は十分とはいえず、レベルAに相当する治療は少ない。レベルCに相当する治療も多いが、可能な限り科学的な根拠を示すように努めた。また、KDでは、投与回数は少ないものの血液製剤のIVIGや生物学的製剤など高額の薬剤を用いることから、今回のガイドラインには医療経済的な評価も取り入れた。なお、本ガイドラインで示した方針は強制されるものではなく、選択肢を示す参考資料であって、医療者は患者・家族と協働して最良の診療を行う裁量が認められるべきである。

今後、川崎病が発見され圧倒的な多数例を有する日本から、世界に向けて質の高いエビデンスが引き続き発信されることを期待したい。

〈クラス分類〉

クラスI：手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがあるか見解が広く一致している。

クラスII：手技・治療の有効性・有用性に関するエビデンスあるいは見解が一致していない。

クラスIIa：エビデンス・見解から有用・有効である可能性が高い。

クラスIIb：エビデンス・見解から有用性・有効性がそれほど確立されていない。

クラスIII：手技・治療が有効、有用でなく、ときに有害であるとのエビデンスがあるか見解が広く一致している。

〈エビデンスレベル〉

レベルA：複数の無作為介入臨床試験またはメタ解析で実証されたもの。

レベルB：単一の無作為介入臨床試験または大規模な無作為介入でない臨床試験で実証されたもの。

レベルC：専門家の見解、小規模臨床試験、後向き研究などで意見が一致したもの。

用語は原典に則し、無作為介入臨床試験はランダム化比較試験、メタ解析はメタアナリシスと同義である。

緒論

A. 急性期治療の概要

1. 適応

KDの診断は、2019年に改訂された「川崎病診断の手引き改訂6版」¹⁴⁾に基づいて行う。6つの主要症状のうち経過中に5症状以上を呈する場合はKDと診断する。このような典型例は、発熱があればIVIGとアスピリン(ASA)を含む標準治療が推奨される。手引きによれば、4主要症状でも他の疾患が否定され心エコーでCAAを呈する場合はKDと診断し、4主要症状でCAAがないか3主要症状以下の場合は鑑別診断を行った上で不全型KDと診断する。不全型KDはCAA合併のリスクが典型例と同等(全国調査ではより高値)という報告もあるため¹⁵⁾、他の疾患を否定した上で典型例と同様に標準治療を行うことが推奨される。

2. 病態に基づく治療目標

系統的血管炎症候群の定義ではKDは中型血管炎に分類され¹⁶⁾、炎症は大動脈・小動脈にも及ぶが、主に中型筋型動脈の冠動脈に生じる。冠動脈炎の病理組織学的検討によれば¹⁷⁾、発症後第6~8病日には、中膜が水腫のため離開し、単球/マクロファージを主体とした炎症細胞は内膜と外膜に限局している。第8~10病日には、炎症細胞が内膜と外膜から中膜に浸潤し、動脈壁全層に及ぶ汎動脈炎を呈する。炎症細胞が産生するサイトカイン、蛋白分解酵素、活性酸素などによって、内弾性板の断裂や中膜平滑筋層の傷害が生じて血管が脆弱化する。第10~12病日には、脆弱化した血管に血圧がかかり、風船が膨れるように遠心性に拡大しCAAを形成する。

KD急性期治療の目標は、炎症を早期に終息させCAAの発生を抑制することなので、可能な限り汎動脈炎が始まる前の第7病日までにIVIGを投与することが望ましい。IVIG不応で発熱が持続・再燃する場合でも一般に冠動脈拡大が始まる前の第9病日までに治療が奏功することを目指す^{2,3)}。追加治療は、CAAが出現した後に実施しても拡張を抑制できない場合があり、IVIG不応例の判定を早期に行なうことが勧められる。

3. 急性期治療の方針

(1) 治療のアルゴリズム (Fig. 1)

新たに追加された研究結果に基づき、旧ガイドライン³⁾に提示された急性期治療のアルゴリズムを改訂した。改訂に当たっては各治療法のクラス分類ならびにエビデンスレベル、さらに薬事承認や保険適用の有無を参考として、急性期治療における各時相(lineと表示)の標準的な治療、推奨する治療、考慮する治療の3種類に分類した。IVIGとASAによる初期治療以外では、適応・使用法・組み合わせ・順番の優劣は十分確立していないため、実際の治療に当たっては本文中のクラス分類やエビデンスレベルを参考に、各施設で治療法を選択することが望ましい。また、本ガイドラインは、各施設が独自の経験的治療法を行うことを制限するものではないが、実施する場合は患者・家族に十分に説明し同意を得て治療するだけでなく、必要に応じて臨床研究審査委員会や倫理審査委員会等の承認を受けて行なうべきである。

(2) 初期治療

①標準治療

初期治療の1st lineでは、発熱があればIVIG 2 g/kgの点滴静注とASA 30~50 mg/kg/日の中等量による標準治療を行う(クラス分類I、エビデンスレベルA;以下クラス、レベルと表示)。発熱がなければASA 3~5 mg/kg/日の経口投与のみでもよいが、注意深く経過観察し、微熱の持続・血液検査上の炎症反応の悪化・心エコー検査上のCAAの徵候などがあれば、いわゆる「くすぶり型」と診断して¹⁸⁾ IVIGの投与を考慮することが望ましい。

初期治療後に解熱し、再発熱しない場合は、ASAを3~5 mg/kg/日に減量する。IVIG投与終了後24~36時間の時点で、発熱(腋下体温で37.5度以上または深部体温で38.0度以上)を認める場合は不応例と判定して¹⁹⁾、2nd lineの追加治療を行うことが推奨される。IVIG不応例は、旧ガイドラインではIVIG投与終了後24時間で判定していたが、製剤の種類が増え投与時間が異なっている現状を踏まえ、IVIG不応を判断するタイミングは投与終了後24~36時間¹⁹⁾(基本は投与開始後48時間の判定)とした。追加治療の必要性については、発熱以外の症状や血液検査なども勘案し、総合的に判定することが望ましい。いったん解熱した後、主要症状の増悪・再出現を認める再燃例も、他の発熱性疾患が否定的であれば、不応例と同様に2nd line以降の追加治療を行うことが推奨される。

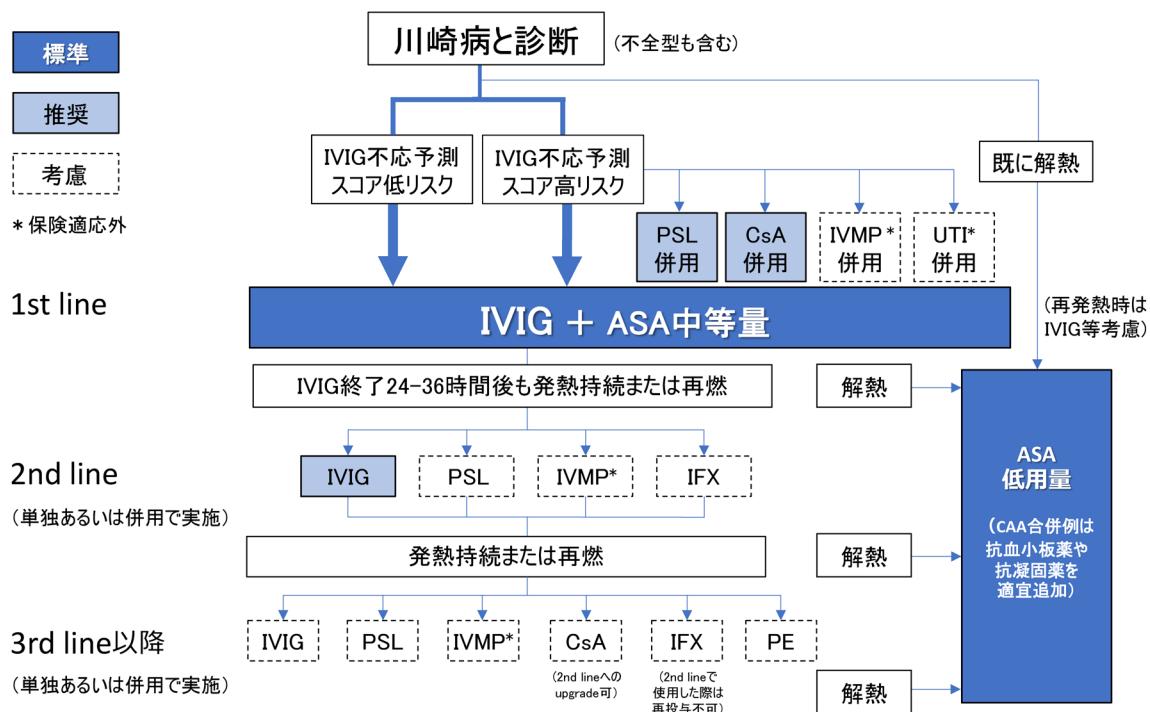


Fig. 1 川崎病急性期治療のアルゴリズム

各時相 (line) における標準的な治療, 推奨する治療, 考慮してもよい治療を示した。それぞれの治療のクラス分類とエビデンスレベルは本文参照。

ASA: アスピリン, CsA: シクロスルピド, IFX: インフリキシマブ, IVIG: 免疫グロブリン療法, IVMP: ステロイドパルス, PE: 血漿交換, PSL: プレドニゾロン, UTI: ウリナスタチン

②初期併用治療

日本では、年齢・診断病日・血液検査結果を組み合わせ、IVIGによる初期治療前に標準治療への反応性を予測するリスクスコアが提唱されている (Table 1)²⁰⁻²²。IVIG不応予測例の治療として Kobayashi スコア²⁰の高リスク例に対する通常量の PSL (2 mg/kg/日から開始し漸減)⁴ または CsA (5 mg/kg/日, 5 日間)¹¹ の併用、Egami スコア²¹、Sano スコア²²の高リスク例に対する IVMP (30 mg/kg/回, 1 回)^{23,24} の併用によって、不応例も CAA の割合も低下することが示された。後方視的研究であるが、UTI (5000 単位/kg/回 3~6 回/日) の併用によっても同様の効果が報告されている²⁵。

よって、本ガイドラインでは、IVIG不応予測例に対しては、保険適用のある PSL (クラス I, レベル A) あるいは CsA (クラス IIa, レベル B) の併用を推奨する。保険適応外ではあるが、IVIG不応予測例に対する IVMP (クラス IIa, レベル B), UTI (クラス IIb, レベル C) の併用を考慮してもよい。なお、国外では日本で開発された予測スコアの感度が悪いことが課題となっている。米国では初期治療前の冠動脈拡大 (Zスコア 2.0~2.5 以上) などによって 6 週後の

CAA を予測する方法が提唱され²⁶、このような症例に対して標準治療に PSL や IFX を併用する初期治療の有用性が報告されている²⁷。

(3) 追加治療

2nd line の追加治療としては、IVIG 再投与が推奨される (クラス I, レベル C)。PSL (IVIG との併用としてクラス IIa, レベル C), IVMP (クラス IIa, レベル B), IFX (5 mg/kg/回; クラス IIa, レベル B) の単独投与あるいは IVIG との併用も考慮される。PSL, CsA, UTI を初期併用していた場合は同薬を継続使用して他の追加治療を行う場合が多い。初期治療に CsA を使用しなかった患者に対しては、十分な経験はないものの、CsA (クラス IIb, レベル C) を 2nd line の追加治療として使用することも可能である。2nd line の追加治療終了後に解熱し再発熱しない場合は、ASA を 3~5 mg/kg/日の低用量に減量する。

発熱が持続または再燃した場合は、3rd line の追加治療として IVIG, PSL, IVMP, CsA, IFX, 血漿交換 (PE; クラス IIa, レベル C) を選択する。2nd line で IFX を使用した患者には、3rd line 以降での再投与は控えるべきである (クラス III, レベル C)。IVIG は追加治療のいずれの時相でも選択肢となるが、初期治

Table 1 代表的な IVIG 不応例予測スコア

1. Kobayashi (群馬) スコア ²⁰⁾ : 5点以上; 感度 76%, 特異度 80%	閾値	点数
血清ナトリウム 133mmol/L 以下		2点
治療開始 (診断) 病日 第4病日以前		2点
AST 100IU/L 以上		2点
好中球比率 80%以上		2点
CRP 10mg/dL 以上		1点
血小板数 $30.0 \times 10^4/\text{mm}^3$		1点
月齢 12か月以下		1点
2. Egami (久留米) スコア ²¹⁾ : 3点以上; 感度 78%, 特異度 76%	閾値	点数
ALT 80IU/L 以上		2点
治療開始 (診断) 病日 第4病日以前		1点
CRP 8mg/dL 以上		1点
血小板数 $30.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下		1点
月齢 6か月以下		1点
3. Sano (大阪) スコア ²²⁾ : 2点以上; 感度 77%, 特異度 86%	閾値	点数
AST 200IU/L 以上		1点
総ビリルビン 0.9mg/dL 以上		1点
CRP 7mg/dL 以上		1点

療や 2nd line の追加治療で使用していない薬剤を 3rd line で使用する意義はある。3rd line にも不応であれば、さらに本ガイドラインで提示された治療法を患者の状態に応じて選択することが望ましい。

(4) 補完的治療

CAA 以外にも心筋炎、心膜炎、弁膜症、不整脈、ショックなどの循環器系合併症が生じることがあり、病態に応じて適切な補完的治療を行うことが推奨される。心不全、浮腫²⁸⁾、抗利尿ホルモン不適切分泌症候群 (SIADH) による低ナトリウム血症²⁹⁾ を呈している際は、体液量が過剰にならないように輸液量に注意する。一方、脱水徴候がある場合は十分な輸液を要する。麻痺性イレウス、胆嚢炎、膵炎、脳炎・脳症、血球貪食症候群など全身臓器の合併症に対する対症療法も重要である。

いわゆる川崎病ショック症候群 (KDSS) は^{30,31)}、低血圧を伴い集中治療が必要な患者群と考えられる。年長児・女児に好発し、炎症反応高値・血小板数減少・低ナトリウム血症などを呈し、IVIG 不応で CAA も合併することが多く、積極的な初期強化療法の選択や追加治療も想定した厳重な全身管理が必要となる。このほか、等張晶質液の輸液、カテコラミン投与、人工呼吸器といったショックの一般的治療を行う場合がある。報告例は欧米が主体で日本ではまれで、人種差

が関係している可能性があり、KDSS の実態と適切な治療法は今後の検討課題である。

4. 全国調査からみた急性期治療の実態

第 25 回川崎病全国調査によれば¹⁾、初期治療として IVIG は 94.6% に投与されていた。ステロイドの初期併用は 13.2% に行われ、このうち PSL は 84.6%, IVMP は 17.1% であった。初期 IVIG 投与例に対する追加治療として、IVIG 追加が 21.6%, ステロイドが 6.3%, IFX が 2.6%, CsA (免疫抑制剤と表記) が 1.5%, PE が 0.5% など種々の治療が使用されていた。発症 1か月未満の急性期の異常は、巨大瘤 (0.1%) や拡大 (6.5%) を含む CAA が計 7.6% で、冠動脈狭窄・心筋梗塞・弁膜病変を含めると計 8.9% であった。発症 1か月以降の心後遺症は、巨大瘤 (0.1%) や拡大 (1.5%) を含む CAA が計 2.2% で、冠動脈狭窄・心筋梗塞・弁膜病変を含めると計 2.6% であった。死亡例は 6 例 (0.002%) あり、以前に比べ死亡率は減少しているが、少数ながら発生していることに留意するべきである。

B. 医療経済

KD の治療には IVIG 等の高額治療を要することが多いことから、海外では急性期入院医療費用に関する報告がなされている。

Belay et al. は³²⁾ 米国における 1997 年～1999 年の 5 歳以下の KD 入院症例 7,431 例の医療費を調査したところ、中央値が 6,169 ドルであり、RS ウイルス細気管支炎、下痢症、ロタウイルス感染症における入院費用よりも高額であったと報告している。比較的最近の報告として、Ghimire et al. は³³⁾ 米国における 2009 年～2012 年の入院症例 10,486 例の入院期間と入院医療費を調査したところ、入院期間は週末入院だと 4.10 日、平日入院だと 3.72 日であった。CAA を有する症例では 5.95 日であり、有しない症例 3.76 日よりも長かった。入院費用は週末入院で平均 31,294 ドル、平日入院で 34,303 ドルであった。CAA を有する症例では 56,089 ドルで、有しない症例 31,178 ドルよりも高額であった。人種や医療保険の種類によっても在院日数や費用に違いが認められており、米国の医療システム固有の課題が示唆された。

複数の治療戦略の医療費比較に関する研究もみられる。Klassen et al. は³⁴⁾ カナダにおける ASA のみによる治療、低用量の IVIG、高用量の IVIG の 3 通りの治療戦略を比較したところ、高用量の IVIG が CAA の形成が最も少なく、しかも医療費の期待値が最も安

くなると推計している。長期的な医療費削減効果について推計した研究は数少ない。Arj-ong et al. は³⁵⁾タイにおけるIVIGの費用便益分析を実施しており、急性期ではIVIG群の方が高額となるが、長期的にはむしろ低額になると推計している。

我が国のSato et al.による医療経済研究によれば³⁶⁾、1991年～1995年に入院した原田スコア4点以上のKD患者145名のうち72名のIVIG2 g/kgの1回投与例では、73名の400 mg/kg/日の5日間投与例に比較し、CAAの発生率が減少するとともに、在院日数と医療費も有意に少なかった。Ogata et al. は³⁷⁾2004年4月～2007年5月にIVIG投与に不応のKD患者27例を対象に、IVMP追加投与(14例)とIVMP療法(13例)を比較したところ、CAAの発生率および追加入院期間に有意差はなかったが、平均医療費は各々918,300円と290,610円であり、IVMP群の方が有意に低かったことを報告している。一方、IVMP後の追加治療の必要性のため、医療費も有意差がなかったという検討もある³⁸⁾。

最近ではOkubo et al. が³⁹⁾2010年7月～2015年3月のDPCデータを用いて24,517人の入院患者を対象に、急性期治療ガイドライン導入前後におけるステロイド早期使用の実施状況に基づき病院を分類し、医療費の推移を比較している。その結果、ガイドライン導入前はステロイド早期使用をしていなかったが導入後に早期使用を開始した17病院については入院医療費が289,294円から266,495円に減少していた。IVIG不応予測例に対し、初期併用治療を行うことは、IVIG追加投与やCAA合併率を減らすことで医療費の軽減に寄与すると思われる。

以上より、KDの急性期治療は高額ではあるが、診療ガイドライン等に基づき適切かつ効率的な治療を実施することにより、急性期における医療費を削減できることが示されている。一方、長期的な費用対効果に関する研究は限られていることから、今後はKDへの適切な治療介入によりCAAの発生を減少させることによる患者のQOLや生命予後について、改善効果や長期的な医療費への影響についてさらに研究を行い、治療の有効性に加えその価値を示していく必要があると考えられる。

各論

I. 免疫グロブリン

1. 目的

現時点でも最も信頼できる抗炎症療法で、早期に大量の完全分子型のIVIGを開始することでCAAを減少させることが可能である⁴⁰⁻⁴³⁾。

2. 作用機序

疾患の原因が不明なため推測であるが、Table 2に示すような機序により免疫異常を調節する可能性が考えられている⁴⁴⁻⁴⁷⁾。

3. 適応 (Fig. 2)

CAA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改訂6版に示された基準¹⁴⁾を満たし、KDと診断された典型的な有熱例はほぼ全例が適応である。また、診断方法での記載のように、主要症状が4つ以下で拡大病変を含むCAAが見られない患者や、3症状以下の場合でも他疾患が除外されて不全型と診断される患者ではCAAを合併することがある¹⁵⁾ため、鑑別診断を踏まえ可能な限り早期にIVIGを開始することが推奨される。Fig. 2に示すように、1980年代後半以降、IVIGの投与が全国的に普及し、最近ではほぼ全例に実施されており、第25回川崎病全国調査の結果では、全症例の94.6%がIVIGの投与を受けた¹⁾。軽症例や自然に解熱した例では、各施設での重症度基準⁴⁸⁾を参考にして投与

Table 2 IVIGの免疫調節作用³⁰⁻³³⁾

- 1. Fc受容体を介する中和抗体としての抗炎症作用
 - ・補体を介する障害作用の軽減
 - ・免疫複合体を介する炎症の軽減
 - ・抗炎症性サイトカインの誘導
 - ・血管内皮細胞の活性化抑制
 - ・細菌性毒素・スーパー抗原の中和
 - ・Matrix metalloproteinase (MMP) の調節
- 2. 免疫細胞と抗体への作用
 - ・T細胞のサイトカイン、ケモカイン産生の調節
 - ・T細胞スーパー抗原の中和
 - ・樹状細胞の分化・成熟阻害と炎症性サイトカイン、ケモカイン産生の調節
 - ・血管内皮細胞に対する自己抗体産生抑制
 - ・好中球・マクロファージの食作用亢進(オブソニン効果)
 - ・単球に発現する炎症関連遺伝子(S100)のmRNA抑制

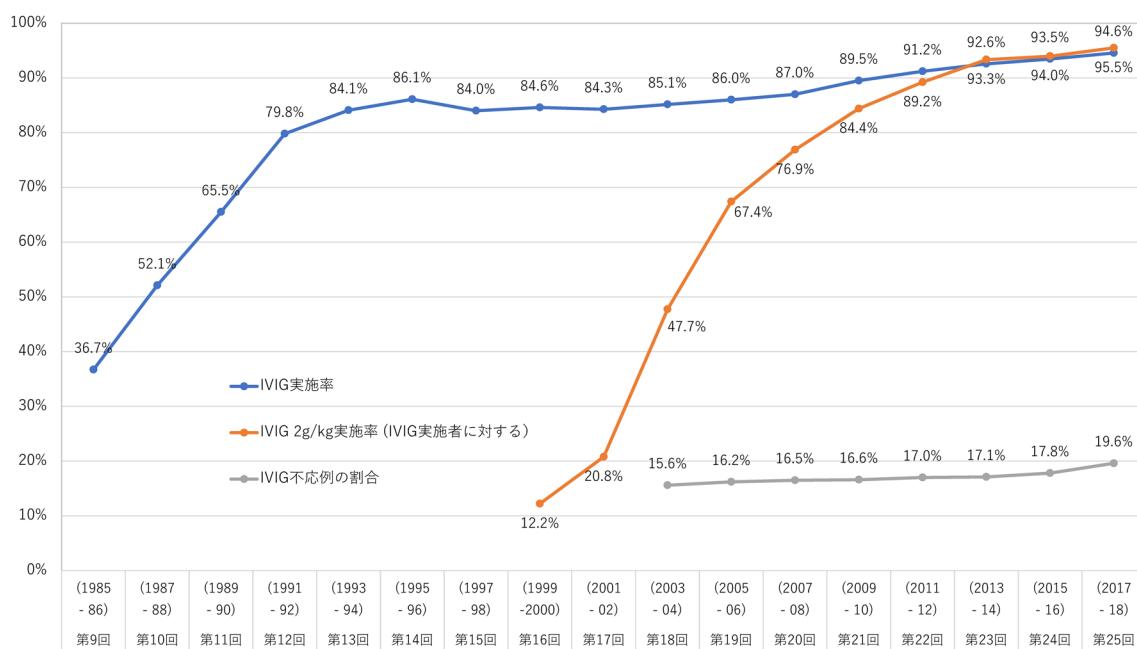


Fig. 2 全国調査によるIVIGの実施率および単回投与と不応例の割合

されない例も少數ある。

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CAAの出現が始まるとされる前の第9病日までに治療が奏効し、解熱を含め炎症が鎮静化することが重要である。具体的には、より早期に解熱し、CRPなど血管炎の炎症マーカーも低下することを目指す。

2019年の診断の手引き改訂6版では¹⁴⁾、早期診断例の増加を反映し、主要症状としての発熱の判断に日数の基準は削除された。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CAA合併率は少ないと報告されている⁴⁹⁾。

第25回川崎病全国調査の結果¹⁾では、IVIGを開始した病日として最も多かった順に、第5病日(34.8%)、第4病日(25.2%)、第6病日(16.4%)、第3病日(9.1%)、第7病日(7.3%)、第8病日(2.9%)、第2病日(1.6%)、第9病日(1.2%)、第1病日(0.1%)であった。

(2) 用量 (Fig. 2)

急性期のIVIG投与量は、添付文書状の記載では通常下記のいずれかである。

① 2g/kg/日（単回投与）

② 200～400mg/kg/日を3～5日間（分割投与）

2g/kg/日の単回投与は分割投与に比べてCAAの発生率が明らかに少なく、炎症マーカーを早期に鎮静化させ、解熱効果も高い^{42, 43)}。Fig. 2のIVIG 2g/kg実施率のグラフに示す様に、この10年ではほぼ90～95%の例でこの方法が用いられている。旧ガイドライン³⁾で記載した、1g/kg/日×1日または2日連続（単回投与変法）は2g/kg単回投与への移行段階で行われていたが、添付文書には記載されていない用法・用量で、現在では例外的である。体重が大きな年長児における用量については医療費が高額となるため意見の統一をみていながら、2.0g/kg単回投与で治療されていることが多い。

単回投与は、製剤間に注入速度の違いはあるが、一般に日本では12～24時間で、米国では10～12時間で2g/kgを点滴静注されている。IVIG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、投与速度が速過ぎないように注意する。分割投与が行われる場面は、現在では極めて少ないと思われる。

(3) 種類と使用法

現在、国内では完全分子型免疫グロブリン製剤として、薬事承認が得られている製剤として2種類のポリエチレンギリコール処理製剤、スルホ化製剤、pH 4（酸性）処理製剤の4種類がある。製剤間で効果に明らかな差はないとされている。Table 3に添付文書に基づいて詳細を記載した。

Table 3 IVIG 製剤の種類と用法・用量

商品名	献血ベニロニーI静注用 献血グロブロベニシーI静注用	献血グロブロブリンIH 5%静注	献血グロブロブリンIH 5%静注	献血ボリクロビンN 5%静注
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	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	pH 4 处理酸性人免疫グロブリン pH 4 处理酸性人免疫グロブリン pH 4 处理酸性人免疫グロブリン
会社名(製造・販売)	KMバイオロジクス・帝人ファーマ	日本製薬・武田	日本血液製剤機構	日本血液製剤機構
剤 形	凍結乾燥製剤	凍結乾燥製剤	液状製剤	液状製剤
組成(2.5G 製剤)	スルホ化人免疫グロブリン G 2,500mg, グリシン 975mg, 人血清アルブミン 125mg, D-マニトール 450mg, 塩化ナトリウム 500mg.	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G 2,500mg, D-ソルビトール 2,370mg, D-マニトール 750mg, グリシン 0.38g, 水酸化ナトリウム適量, 塩酸適量.	人免疫グロブリン G 2.5g, リシン 0.75g, 水酸化ナトリウム適量, 塩酸適量.	人免疫グロブリン G 2.5g, リシン 0.75g, 水酸化ナトリウム適量, 塩酸適量.
用法・用量	通常、1日に200mg(4mL)/kgを5日間点滴静注または直接静注、もしくは2,000mg(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200mg(4mL)/kgを5日間点滴静注または直接静注、もしくは2,000mg(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400mg(8mL)/kgを5日間点滴静注または直接静注、もしくは2,000mg(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200mg(4mL)/kgを5日間点滴静注または直接静注、もしくは2,000mg(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低下を起こす可能性がある(特に低までは無ガムマク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0.01~0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03~0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、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2,000mg(40mL)/kgを1回投与する場合は、基本的に1)の投与速度を遵守することとするが、以後は、前日に耐容した速度で投与する。2) 川崎病の患者に対して点滴静注すること。	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ので、これらの時間帯について特に注意を怠らないこと。1) 初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、前日に耐容した速度で投与することができない場合、2) 川崎病に対し2,000mg(40mL)/kgを1回投与する場合は、基本的に1)の投与速度を遵守することとするが、以後は、前日に耐容した速度で投与する。2) 川崎病の患者に対し、2,000mg(40mL)/kgを1回で投与する場合には1)の投与速度を遵守することとするが、液量の増大に注意し、12時間以上かけて点滴静注すること。	投与速度: ショックなどの副作用は初日の投与開始から30分間は0.01~0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03~0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、前日に耐容した速度で投与することができない場合、2) 川崎病に対し2,000mg(40mL)/kgを1回投与する場合は、基本的に1)の投与速度を遵守することとするが、以後は、前日に耐容した速度で投与する。2) 川崎病の患者に対し、2,000mg(40mL)/kgを1回で投与する場合には1)の投与速度を遵守することとするが、液量の増大に注意し、12時間以上かけて点滴静注すること。

各製剤の主な相違点としては、以下の点があげられる。

- ①スルホ化製剤は、5%の凍結乾燥製剤で、血清アルブミンを少量含有しており、ナトリウム濃度は生理食塩水と同じ154mEq/Lである。
- ②ポリエチレングリコール処理製剤には5%の凍結乾燥製剤と液状製剤(5%および10%)がある。前者は、ナトリウム濃度が154mEq/Lである。後者は冷蔵保存なので、注意点として投与前には室温程度に戻してから投与し、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。
- ③pH 4酸性処理製剤(5%および10%)は、液状化製剤で冷蔵保存なので、投与前には室温程度にしてから投与し、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、5%製剤では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グルコース脱水素酵素法を用いた血糖測定法は使用しないよう注意する。
- ④製剤の濃度について、10%製剤が使用され始めており、5%製剤に比べて投与液量が半分になり、投与時間を約2分の1に短縮することが可能で、解熱効果も早いという報告もあるが⁵⁰⁾、製剤間の相違は今後の検討を要する。これに伴い、IVIG不応例の判定は、従来はIVIGの終了後24時間で行われていたが、本ガイドラインでは終了後24~36時間とした¹⁹⁾。

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時間以内や、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、2g/kgの残量について、5%製剤は12~24時間、10%製剤は6~12時間かけて投与する。

(4) IVIG不応例に対するIVIG追加投与 (Fig. 2)

Fig. 2のIVIG不応例のグラフに示すように、IVIGとASAによる標準治療後、おむね15~20%(第25回川崎病全国調査では19.7%)に解熱効果が十分でない症例(IVIG不応例)が存在し、その割合は15年前の15%台からわずかに増加してきている。これらは、一般にIVIGの再投与によって治療されている。第25回川崎病全国調査の結果では¹⁾、初回IVIG不応例6,061例についての追加治療の内訳は、IVIG再投与を行った例が91.1%と大多数であった。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⁵¹⁾。

5. 有用性 (Fig. 3)

IVIGは安全性も高く、現時点で最も信頼性の高い治療法で、その有用性は世界的に広く認められており、多くの教科書やガイドラインにも記載されている^{40~43)}。IVIGはFurusho et al.⁴⁰⁾による非盲検ランダム化比較試験の後、Newburger et al.^{41, 42)}による2つの二重盲検ランダム化比較試験によって確立した。Cochrane Libraryの系統的レビュー・メタ解析によれば⁴³⁾、IVIGはプラセボに比較して、第30病日のCAA合併率を有意に抑制する(統合オッズ比0.74、95%信頼区間[CI] 0.61~0.90)。また、2g/kg

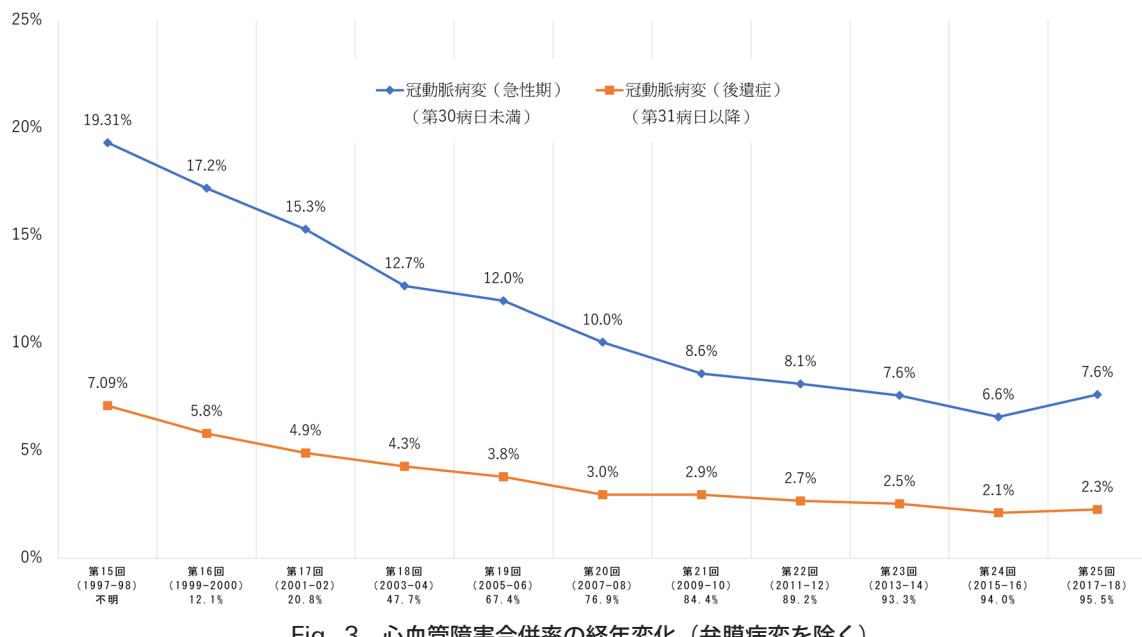


Fig. 3 心血管障害合併率の経年変化(弁膜病変を除く)

の単回投与は、400 mg/kg/日の5日間分割投与に比べ、CAA合併率をより抑制する（統合オッズ比4.47, 95% CI 1.55–12.86）ことが示されている。

KDに対するIVIGの有用性の指標としては、CAAを含む心合併症の発生率が最も重要であり、全国調査ではFig. 3のように2 g/kg/日の単回投与例の増加に伴い心合併症は減少し、第25回全国調査では、第30病日までの急性期冠動脈障害の割合は7.6%，第30病日以降も残存する冠動脈後遺症の割合2.3%であった。冠動脈以外に弁膜病変も第30病日以内に1～2%，第31病日以後に0.5%以下ではあるが合併する。冠動脈合併症の発生率は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）と比較しておおむね3分の1に減少した。

6. 副作用 (Table 4)^{52, 53)}

日本において、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値でスクリーニングが実施されている。さらに、プールした試験血漿は、HAV, HBV, HCV, HIVおよびヒトパルボウイルスB19について核酸増幅検査を実施し、適合した血漿のみが使用されている。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など核酸増幅検査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はできないが、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⁵⁴⁾、溶血性貧血⁵⁵⁾、肝障害、黄疸、急性腎不全、血小板減少、肺水腫などがあり、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。急性期には潜在的な心筋障害や心不全の可能性があることに留意し、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。そのほかの注意点として、次の場合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ともなう重篤な全身症状、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。

KD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⁵⁶⁾。このようにIVIGは副作用がまれで安全性の高い治療法であるが、血液製剤であるため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。

クラス分類とエビデンスレベル

治療法	クラス分類	エビデンスレベル
IVIGによる初期治療	I	A
IVIG不応例に対するIVIGによる追加治療	I	C

Table 4 IVIGの一般的副作用^{52, 53)}

	高頻度	まれ
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、感覺異常
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	荨麻疹、紅斑、丘疹、瘡瘍症	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

II. ステロイド (Table 5)

A. プレドニゾロン

1. 目的

川崎病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 は腫瘍壞死因子 (TNF)- α , インターロイキン (IL)-6, IL-8, IL-17, G-CSF 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, IL-1 受容体拮抗薬, β_2 受容体, NF- κ B 等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⁵⁷⁾。

3. 適応

KD の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）に対し保険適用がある。RAISE Study^{4, 20)} の治療法に基づき、IVIG 不応例を予測する Kobayashi スコア 5 点以上の重症例に対して、初期治療から IVIG 2 g/kg 単回投与および ASA 中等量に PSL を併用する施設が多い。

4. 用法・用量

初期治療として IVIG と併用する場合は RAISE Study⁴⁾ に準じた用法・用量を用いるのが一般的であり、IVIG 不応例に対する追加治療として使用する場合も初期治療に準じて行う。有熱期は PSL 2 mg/kg/日を分 3 で経静脈的に投与する。解熱し全身状態が改善した後に経口に変更する。RAISE Study では、CRP が陰性化した後に同量で 5 日間継続し、再発熱や他の主要症状の悪化、炎症マーカーの再上昇などの再燃の兆候がなければ 1 mg/kg/day 分 2 を 5 日間、0.5 mg/kg/day 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增量、IVIG の追加投与等の治療を行う。

また、PSL 投与中は、体温や CRP 値などの炎症性マーカーの変化等による再燃の判断が難しい場合もあ

る。そのため、PSL 投与中は血液検査や心臓超音波検査をより頻回に実施し、再燃が疑われる場合は適切な介入を行うことが望ましい。再燃は PSL 投与開始後 4~5 日目、もしくは 1 mg/kg/day への減量後に発生することが多い。

5. 有用性

PSL は KD 患者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⁵⁸⁾、PSL 単独療法は CAA の発生頻度を増すと結論した後方視的研究⁵⁹⁾、ASA、フルルビプロフェン、PSL+ジピリダモールの 3 治療群による前方視的ランダム比較試験⁶⁰⁾ 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く禁忌とされてきた。

2006 年に KD 患者全例に対する IVIG+PSL 初期併用療法と IVIG 療法の CAA 予防効果を検証するランダム化比較試験⁶¹⁾ が報告された。臨床試験はエントリー率低値により目標症例数まで到達しなかったものの、IVIG+PSL 初期併用療法は CAA 合併率を有意に減少することが明らかとなった。また、Kobayashi スコア²⁰⁾ を用いて定義された重症 KD 患者に対して PSL はより CAA 形成抑制効果が高いことが想定されたため⁶²⁾、これらの患者を対象とした IVIG+PSL 初期併用療法の有用性を検討するランダム化比較試験 (RAISE Study)⁴⁾ が実施された。RAISE Study の結果、Kobayashi スコア 5 点以上の重症川崎病患者に対する IVIG+PSL 初期併用療法は、IVIG 療法と比較して CAA 合併例と追加治療必要例の割合を有意に減少することが明らかとなった。Cochrane Library による系統的レビュー・メタ解析⁷⁾ では IVIG+PSL 併用療法は IVIG 療法と比較して CAA 合併リスクを下げる（統合オッズ比 0.13, 95%CI 0.05–0.32）中等度のエビデンスを有すると評価された。また、大規模前方視的コホート研究 (Post RAISE)⁵⁾ においては IVIG+PSL による初期治療成績は、RAISE Study の IVIG+PSL の成績とほぼ同等であったと報告されている。

IVIG 不応例に対する PSL の有用性は適切なデザインのランダム化比較試験が実施されていないため、因果効果は現時点では明確ではない。一方、追加治療としての IVIG+PSL 併用療法が IVIG 療法や PSL 療法と比較して CAA 形成リスクが低く、追加治療の必要性が少ないとの後方視的観察研究⁶³⁾ が報告されており、一定の有効性を有することが想定されている。ただし、病日が進んだ段階で PSL を投与することは

Table 5 IVIG 以外の急性期治療

一般名	作用機序	投与経路・用法用量	主な副作用	注意事項
ブレドニゾロン	ステロイド受容体を介した炎症性蛋白質遺伝子の転写活性抑制。	有熱期は 2mg/kg/日を分 3 で経静脈的に投与。解熱し全身状態が改善した後に同じ量で経口に変更。CRP が陰性化した後に同量で 5 日間継続。再燃の兆候がないれば 1mg/kg/日、分 2 を 5 日間、その後 0.5mg/kg/日、分 1 を 5 日間投与し中止。	ウイルス感染症の罹患（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 10%）、好中球優位の白血球增多（ほぼ全例）。	投与中は体温や CRP 値などの変化による再燃の判断が時に困難であるため、血沈検査や心エコーを慎重にモニタリングする。再燃が疑われる場合は適切な介入を行うことが望ましい。再燃は投与開始後 4~5 日目、もしくは 1mg/kg/day 減量後に発生することが多い。
メチルプレドニゾロン	上記のほか、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。	メチルプレドニゾロン 30mg/kg を 1 日 1 回点滴静注、1~3 日間。終了後にブレドニゾロンの後療法を行うこともある。	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。	無症候性の高カリウム血症（血清では認めることがあるが血漿では認めない）、低マグネシウム血症の報告があるが、現在までに不整脈などの有害事象は認めていない。
シクロスボリン A	転写因子 NFAT 阻害による IL-2 などのサイトカイン産生抑制。	5mg/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。	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。	発疹（2.7%）、ワイルス・細菌感染症（2.1%）、infusion reaction（1.4%）、白血球減少（0.3%）、肝機能障害（0.3%）など。
インフリキシマブ	可溶性 TNF- α の生物活性を中和、膜結合型 TNF- α 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- α 受容体に結合した TNF- α を解離。	5mg/kg を点滴静注（投与回数は 1 回のみ）。	投与前に結核、ワイルス性肝炎の検査を提出。投与時は心電図モニター、体温・血圧測定などによるバイタルサインの観察が必要。	アナフィラキシー（頻度不明）、肝機能異常（0.5%）、白血球減少（0.2%）、発疹、搔痒感などの過敏症状（0.1%）、下痢（0.1%）、血管痛（0.1%）、一過性 AST・ALT 上昇、好酸球增多、注射部位の血管痛など。
ウリナスタチン	好中球や血小板からのエラスターーゼ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 日量は 30 万単位を超えない。	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、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・恶心・嘔吐、凝固系異常、カテーテル挿入血管の血栓形成や損傷など。
血漿交換	炎症性サイトカイン等の物理的除去。			

CAA 形成リスクを下げる可能性^{63, 64)} も同様に指摘されているため注意が必要である。

6. 副作用

急性期の KD 患者に対する PSL 投与中に発生する副反応としては、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 10%）、好中球優位の白血球增多（ほぼ全例）などが認められる。これらは適切な治療、もしくは経過観察のみで改善する例がほとんどである。尿路感染症や敗血症といった細菌感染症への罹患（1%未満）にも注意が必要であり、川崎病の再燃とを鑑別した上で適切な抗菌薬投与を行う。重篤な副作用としての報告はないものの、PSL 投与による洞徐脈⁶⁵⁾ や副腎機能不全⁶⁶⁾ にも注意が必要である。

クラス分類とエビデンスレベル

治療法	クラス分類	エビデンス レベル
IVIG 不応予測例に対する IVIG+PSL による初期治療	I	A
IVIG 不応例に対する IVIG+PSL による追加治療	IIa	C

B. メチルプレドニゾロンパルス

1. 目的

IVMP は、強力で迅速な免疫抑制・抗炎症作用によって早期に血管炎を鎮静化することを目的として、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 不応例への追加治療や IVIG 不応が予測される重症例に用いられている。

2. 作用機序

ステロイドは細胞質内受容体に結合し、核内で NF- κ 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）⁵⁷⁾。IVMP では、細胞質内受容体の飽和量を大幅に上回る大量のステロイドを静注するため、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、細胞膜のステロイド受容体を介する作用、さらに大量投与ではステロイドの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^{57, 67)}。

KD では、IVMP は早期に効果を認めるところから、主に非ゲノム作用によって免疫細胞の働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、IVMP によって炎症や冠動脈病変に関わるサイトカインの産生⁶⁸⁾ や遺伝子レベルの転写量⁶⁹⁾ が低下することが報告されている。

3. 適応

KD に対する保険適用はない。IVIG 不応予測例に対する初期 IVIG との併用治療、または IVIG 不応例に対する追加治療として用いる。

4. 用法・用量

腎疾患や膠原病では、メチルプレドニゾロン 20～30 mg/kg を 1 日 1 回、2～3 時間かけて点滴静注し、3 日間投与する方法が標準的である⁶⁷⁾。KD では、初回 IVIG との併用では 30 mg/kg を 1 回のみ^{23, 24, 70)}、IVIG 不応例に対する使用では同量を 1 日 1 回、1～3 日間とする報告^{37, 68, 69, 71～73)} が多い。

5. 有用性

リスク層別化していない KD 全例に対する二重盲検ランダム化比較試験⁷⁰⁾ では、発熱日数、IVIG 追加の割合、CAA 合併率は、IVIG+IVMP 群と IVIG+プラセボ群で同等であった。ただし、IVIG 追加例の事後解析では、IVIG+IVMP 群の CAA 合併率は有意に少なかった。IVIG 不応予測例に対する IVIG+IVMP 初期併用療法について、Sano スコア（歴史対照比較研究）²³⁾、Egami スコア（非盲検化ランダム化比較試験）²⁴⁾に基づいた研究では、IVIG 単独投与と比べ早期に解熱し、CAA 合併率も有意に少なかった。Egami スコアによる IVIG 不応予測例に対する IVIG+IVMP 初期併用療法の前方視的コホート研究では⁷⁴⁾、2nd line に IVIG、3rd line に IFX か PE を用いて CAA を抑制できた。PSL または IVMP を含むステロイドと初期 IVIG の併用療法に対するメタ解析では^{6, 7)}、IVIG 単独に比べ CAA の発生率が有意に低下することが示されている。Cochrane Library によるランダム化比較試験の系統的レビュー・メタ解析における IVMP のみ（one-off steroid use）の感度解析では⁷⁾、CAA の抑制効果に統計学的な有意差は認めなかった（統合オッズ比 0.56, 95% CI 0.29～1.08）。

IVIG 不応例に対する追加治療として IVMP の効果を IVIG 追加と比較した場合、CAA 合併率が同等であることが複数の研究で示されている^{37, 38, 68, 71)}。

IVMP の半減期が 3 時間と短いことから⁶⁷⁾、終了後に PSL の後療法 (1~2 mg/kg/day で開始し 1~3 週間かけて漸減) を行う報告^{72,73)} もある。

6. 副作用

KD における IVMP の有害事象の検討では、洞徐脈 (6~82%)、高血圧 (10~91%)、高血糖 (6~55%)、低体温 (6~9%) などが報告されている^{72,75)}。よって、IVMP 実施時には、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望まれる。消化性潰瘍の予防に H₂ ブロッカーなどの抗潰瘍剤、血栓症の予防にヘパリンを IVMP と併用する報告もあるが^{72,73)}、その必要性は確立していない。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、副腎機能抑制などがあるが、短期投与の IVMP ではまれと考えられる。

クラス分類とエビデンスレベル

治療法	クラス分類	エビデンス レベル
IVIG 不応予測例に対する IVIG+IVMP による初期治療	IIa	B
IVIG 不応例に対する IVMP による追加治療	IIa	B

III. 免疫抑制剤 (Table 5)

A. シクロスボリン A

1. 目的

2008 年以降、T 細胞を含む免疫細胞の Ca²⁺/NFAT (nuclear factor of activated T cells) 経路に関連する複数の遺伝子が、KD 罹患感受性や CAA 発症など重症度への関与が報告され⁷⁶⁻⁷⁸⁾、KD 血管炎において Ca²⁺/NFAT 経路活性化が重要な役割を担うことが示唆されている。Ca²⁺/NFAT 経路を抑制する薬剤が CsA である。CsA による Ca²⁺/NFAT 経路抑制によって血管炎や血管壁破壊を阻止することが目的である。

2. 作用機序

CsA の作用機序は、T 細胞を含む免疫細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を持つカルシニューリンに結合して、転写因子 NFAT の脱リン酸化による核内移行を阻害し、IL-2 などの炎症性サイトカイン産生を抑制する⁷⁹⁾。

3. 適応

KD の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）、IVIG 不応予測例に対する初期 IVIG との併用治療、または IVIG 不応例に対する追加治療として用いる。経口液剤は 2020 年 2 月に KD に対する保険適用が得られたが、カプセルや静注製剤は適応外使用である。

4. 用法・用量

IVIG 不応予測例に対して初期強化療法として IVIG に併用し、通常、CsA 液剤を 5 mg/kg/日、朝夕の食前に 2 回に分けて経口投与し、原則 5 日間服用する¹¹⁾。3 日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し、投与量を調節することが可能である。なお、吸収の安定性から食前服用が推奨される。

IVIG 不応例への追加治療としても、CsA 液剤を 5 mg/kg/日、朝夕の食前に 2 回に分けて経口投与する^{80,81)}。開始 5 日間で効果を認めるようであれば CRP 陰性化もしくは 10~14 日間を目安として漸減・中止する場合もある^{80,81)}。静注用 CsA について、3~4 mg/kg/day を分 2 で静注や 3 mg/kg/day で持続静注し、適宜経口用 CsA に変更する^{81,82)} という報告がある。

5. 有用性

初期治療として、IVIG 不応予測例を対象として、IVIG+ASA による標準治療と比較して、標準治療に CsA を加える試験治療群が CAA 形成リスクを減少させるかを検証するランダム化比較試験 (KAICA Trial) が実施された。その結果、標準治療+CsA 群が有意に CAA の形成リスクが低いことが報告されている（リスク比 0.46, 95% CI 0.25~0.86）¹¹⁾。

IVIG 不応例に対する 3rd line としての CsA を投与した国内外の観察研究では、多くの例で治療後 5 日間以内に解熱が得られ、CRP などの炎症所見が改善していた^{80,81)}。しかし、CsA 不応例も存在し、その場合 3 回目の IVIG が有効である場合も経験される⁸⁰⁾。4 か月未満児への使用経験は少ない⁸³⁾。

6. 副作用

KD 児への使用では、今まで重篤な副作用の報告はないが、稀な副作用を検出できる十分な使用経験がないため注意が必要である。血清検体で高カリウム血症を約 40% に認めるが無症候性であり、血漿検体では認めず、偽性高カリウム血症の可能性が指摘され

ている⁸⁰⁾。低マグネシウム血症の報告もあるが⁸¹⁾、電解質異常にともなう不整脈の報告はない。その他、5%以上の頻度の副作用として多毛（長期使用）、1%から5%未満の副作用として血圧上昇、恶心・嘔吐、振戦が報告されている。CsAはCYP3A4で代謝されるため、同様にCYP3A4で代謝されるマクロライド系抗生物質はCsAの血中濃度を上昇させることがあるため併用には注意が必要である。一方、スタチンとの併用ではスタチンの血中からの消失が遷延するとされている。

CsAを川崎病治療に使用する際、生ワクチン接種後の期間の安全性に関する明確な根拠はない。主治医が個々のベネフィット・リスクを慎重に判断した上で、感染症の発現に十分注意して本剤を投与する必要があると考えられる。

B. メソトレキセート

血管炎を抑制することを目的とし、IVIG不応例に低用量のメソトレキセート（MTX）が有効であったという報告が海外である^{84, 85)}。その作用機序は、1) プリン代謝関連酵素の抑制、2) T細胞活性化抑制、3) 選択的B細胞抑制、4) メチルトランスフェラーゼ活性の抑制などが考えられるが詳細は明らかでなく、日本ではKDに対しては適応外使用である。体表面積あたり10mg/m²（最大16mg）、経口投与、週1回を解熱するまで投与する。ランダム化比較試験の成績はなく、従来の報告はいずれも後方視的検討である。低用量MTX投与後24時間以内に有意に最高体温は下降し、CRPは投与後1週間で有意に低下した⁸⁵⁾。通常量のMTXによって、よく認められる副作用（白血球減少、肝障害、潰瘍性口内炎など）は、低用量では少ないが嘔気・嘔吐が問題になることがある。

クラス分類とエビデンスレベル

治療法	クラス分類	エビデンス レベル
IVIG不応予測例に対する IVIG+CsAによる初期治療	IIa	B
IVIG不応例に対する CsAによる追加治療	IIb	C

IV. 生物学的製剤（Table 5）

A. インフリキシマブ

1. 目的

主にIVIG不応例や重症例に用いられ、TNF- α 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⁸⁶⁾

IFXは抗ヒトTNF- α 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。その作用機序は、可溶型TNF- α への結合・中和、受容体に結合したTNF- α の解離、TNF- α 産生細胞の傷害によるTNF- α の抑制とされている。

3. 適応

保険適用は、既存治療で効果不十分なKDの急性期であり、IVIG不応例に対する追加治療として用いる。

4. 用法・用量

通常は、IVIG不応のKDに対して5mg/kgを生食50～250mLで希釀して2時間以上かけて点滴静注する。投与終了後2時間で血中濃度はピークに達し、半減期は8～10日と長い。また頻回投与にともなう副作用の観点からも、急性疾患であるKDに対しては単回投与が原則である。米国では、2nd lineにおけるIFX 10mg/kg単回投与とIVIG追加のランダム化比較試験（KIDCARE trial）が進められている⁸⁷⁾。

5. 有用性

IVIG追加にも不応の3rd line以降での使用が主である。第10病日未満にIFXが投与されればCAA合併の頻度が低く³⁾、第9病日以内の投与が望ましい。約20%でIFX不応であり、不応の場合は速やかに追加治療を行う。2nd lineでも有効性が期待できるが、今後の検証を要し、3rd lineの使用に習熟した専門施設で行うべきである。2005年から2014年の全国調査では、2nd lineでの使用は434例中2.8%であったが²⁾、2015年の保険適用以後の特定使用成績調査（SAKURA Study）では、291例中11.3%が2nd lineであった⁸⁸⁾。IFX投与後解熱までの平均時間は16.6時間と短く、IFX投与後48時間後の解熱率は77.4～83.6%であった^{88, 89)}。後方視的研究であるが、IFX投与群は非投与群に比べて、その後のPEの有効率⁹⁰⁾やCAAの早期退縮率⁹¹⁾が高い可能性が示されている。3rd lineでのIFXと4th lineでのPEを主軸とした治療による低い遠隔期CAA合併率が、複数の後方視的研究において報告されている^{74, 92)}。

2nd lineでは1st lineのIVIG不応例に対するIVIG

追加と IFX 投与を比較した複数のランダム化比較試験において、IFX 群の解熱率が高いものの、CAA の発生率については有意差がないことが報告されている^{8, 93, 94)}。2019 年の Cochrane Library による TNF- α 阻害剤に関する系統的レビュー・メタ解析では¹⁰⁾、IVIG 不応例に対する投与は IVIG 追加と比較して、不応のリスクを下げる（統合リスク比 0.46, 95% CI 0.28–0.76）低いレベルのエビデンスを有し、CAA の合併リスクについては現時点では統計学的有意差を認めない（統合リスク比 0.48, 95% CI 0.11–2.06）と評価されている。

1st line での IVIG+IFX による初期治療強化療法は、ランダム化比較試験の報告はあるものの⁹⁾、CAA の合併率を有意に減少させた報告はなく、すべての KD 症例に推奨するエビデンスはない。

6. 副作用

IFX の主な副作用を下記に示す。KD に対する IFX 処方には、製薬会社が提供する e-learning により使用適正情報を理解した小児科専門医が要件とされている。

(1) Infusion reaction

KD では原則として単回投与であるため抗ヒスタミン薬等の前投薬の有無は施設により異なるが、投与開始後は頻回の観察、バイタルサインの確認を行うことは必須である。特定使用成績調査 (SAKURA Study) では infusion reaction は 294 例中 4 例 (1.4%) で認めた⁸⁷⁾。単施設で 55 例を検討した別の報告では⁹⁵⁾、前投薬使用下に infusion reaction は 1.8% でみられたが、その 1 例は川崎病再発による 7 か月間隔での 2 回目の IFX 投与であった。再発等の理由で IFX の再投与を行う場合は、特に注意が必要と思われる。

(2) 感染症増悪（結核、ウイルス性肝炎）

結核感染を除外するため、ていねいな問診と胸部レントゲン検査を IFX 投与前に実施することが推奨される。必要に応じ胸部 CT 撮影も考慮する。インターフェロン- γ 遊離試験またはツベルクリン反応は結果に時間を要するため、IFX 投与が想定される場合には事前に検査することが望ましい。HBs 抗原、HBs 抗体、HCV 抗体検査を IFX 投与前に実施することが推奨される。なお、IVIG 投与後には抗体が陽転化する可能性があるため、抗体検査は IVIG 治療前の血液検体で行うことが望ましい。

(3) 心不全増悪

成人ではニューヨーク心臓協会 (NYHA) 心機能分類 III, IV 度では IFX 投与による心不全増悪、死亡

の報告があり禁忌とされている。KD においても心不全をともなう症例では IFX 投与は避け、他の治療を検討することが望まれる。

(4) 1 歳未満への投与、生ワクチンとの間隔について

添付文書では、1 歳未満の乳児を対象とした国内臨床試験は実施されていないため、注意が必要とされている。また、日本川崎病学会、日本小児循環器学会、日本小児リウマチ学会が刊行した「既存治療で効果不十分な急性期川崎病に対するインフリキシマブの薬事承認と仕様の手引き」⁹⁶⁾ では、BCG 接種後 6 か月間以上、その他の生ワクチン接種後 3 か月間以上は投与を控えることが推奨されている。

(5) その他

他疾患における IFX 長期投与の場合は、悪性腫瘍の発症、脱髓性病変の増悪（髓鞘化の障害）も報告されているが、現在のところ KD に対する IFX の単回投与でこれらの副作用は報告されていない。IFX 投与川崎病患者 14 例の遠隔期（中央値 23 か月後）に頭部 MRI を施行した報告でも、髓鞘化の障害はみられていない⁹⁷⁾。

B. その他

KD に対する保険適用はなくエビデンスも不十分であるが、生物学的製剤として、可溶性 TNF α 受容体拮抗薬（エタネルセプト）、抗 IL-6 受容体抗体（トシリズマブ）、IL-1 受容体拮抗薬（アナキンラ）が報告されている。エタネルセプトは、半減期も短く副作用としての感染症罹患リスクが低いことが特徴である。予防接種時期が好発年齢である KD において今後有効な治療選択肢の一つとなる可能性が想定されている。2019 年に報告された 1st line での IVIG 単独と IVIG+エタネルセプト皮下注の併用を比較した二重盲検ランダム化比較試験では⁹⁸⁾、解熱率には有意差を認めなかったものの、冠動脈径の変化は IVIG+エタネルセプト群で有意に低かった。トシリズマブは IVIG 不応 KD の 4 例に使用され、全例で解熱は得られたものの、2 例に巨大瘤を生じたと報告されている⁹⁹⁾。アナキンラは、不応例における有効性がケースシリーズで報告されている¹⁰⁰⁾。アナキンラの安全性と有効性に関する Phase I/IIa 試験 (ANAKID trial) が米国で進行中である¹⁰¹⁾。

クラス分類とエビデンスレベル

治療法	クラス分類	エビデンス レベル
IVIG 不応例に対する IFX による追加治療	IIa	B

V. 蛋白分解酵素阻害剤 (Table 5)

A. ウリナスタチン

1. 目的

好中球から放出される蛋白分解酵素や炎症性サイトカインを抑制し、血管内皮細胞の傷害を軽減する。

2. 作用機序

ウリナスタチン (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分解酵素（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- α -trypsin inhibitor であると考えられている。全身諸臓器（肝、腎、胰、肺、心、副腎、胃、大腸、脳、精巣）で産生が確認されている。

(1) TNF- α 抑制作作用

多くのサイトカイン抑制作用を有する。好中球からの TNF- α 、IL-6、IL-8 の遊離を抑える。単球からの TNF- α の産生と分泌を抑制する¹⁰²⁾。また TNF- α により活性化される血管内皮細胞上の ICAM-1 の発現を抑制し、内皮細胞を保護する機能がある。

(2) 好中球エラスターーゼ阻害

好中球からはエラスターーゼをはじめ種々の蛋白分解酵素が放出される。UTI はライソゾーム膜を安定化させ、好中球からの各種酵素の放出を抑制する。また、放出された好中球エラスターーゼの不活化にも作用し、結果的にフリーラジカルの除去（抗酸化作用）、サイトカイン・接着分子の活性を低下させる。また TNF- α を含む心筋抑制因子の遊離阻害作用、凝固阻害作用も有する¹⁰³⁾。

3. 適応

KD に対しても小児に対しても保険適用はない。初期治療として IVIG との併用を考慮するほか、IVIG 不応例の追加治療として投与されることがある。

4. 用法・用量

小児の用法・用量は確立されていない。5,000 単位/kg/回を 3~6 回/日（1 日投与量は 30 万単位を超えない）で点滴静注することが多い。半減期は、30 万単位/10 mL 静注で 40 分である。

5. 有用性

急性期 KD では、好中球でプロスタグランジン

H₂ とトロンボキサン A₂ の mRNA の亢進を抑制する¹⁰⁴⁾。さらに好中球により誘導される血管内皮細胞の障害を防御する¹⁰⁵⁾。1993 年における最初の使用報告例¹⁰⁶⁾の後、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 不応例や再燃例の一部での有効性等が報告されている¹⁰⁷⁾。いずれも少数例の検討であり、前方視的な臨床試験は存在しないが、歴史的には不応例に対する代替治療薬として開発された³⁾。

その後、初期治療として UTI と IVIG 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（調整オッズ比 0.30, 95% CI 0.20~0.44）し、また CAA 発症率も低い（調整オッズ比 0.32, 95% CI 0.17~0.60）ことが報告された²⁵⁾。また、サブグループ解析では Kobayashi スコア 7 点以上のハイリスク例で、より効果が高い（CAA 発症の調整オッズ比 0.21, 95% CI 0.08~0.57）ことが示されている。IVIG 不応例に対する追加治療では、ケースシリーズ研究として、IVIG 再投与に UTI を併用した 7 例で CAA 発症を認めなかったことが報告されている¹⁰⁸⁾。

6. 副作用

慎重投与の対象として、(1)薬剤過敏症またはその既往歴のある患者、(2)過敏性素因患者、(3)過去に UTI の投与を受けた患者が添付文書に記載されている。副作用には、重大なものとしてアナフィラキシーショック（頻度不明）があり、そのほかに肝機能異常（0.5%）、白血球減少（0.2%）、発疹、瘙痒感などの過敏症状（0.1%）、下痢（0.1%）、血管痛（0.1%）、一過性 AST・ALT 上昇、好酸球增多、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。

B. その他

UTI 以外の蛋白分解酵素阻害剤として、好中球エラスターーゼを選択的に、より強力に阻害するシベレスタットナトリウム水和物（SSH）がある。適応症は、全身性炎症反応症候群にともなう急性肺障害であり、KD に対しては適応外使用である。初期治療における IVIG との併用、IVIG 不応例への追加治療としての使用等の報告がある^{109, 110)}。小児の用法・用量は確立されていないが、1 時間当たり 0.2 mg/kg 持続点滴静注での投与報告が多い。適応、用量、投与期間について

て、現時点で確立したエビデンスはない。

クラス分類とエビデンスレベル

治療法	クラス分類	エビデンス レベル
IVIG+UTI による初期治療	IIb	C
IVIG 不応例に対する IVIG+UTI による追加治療	IIb	C

VI. 血漿交換療法 (Table 5)

1. 目的

KD の病態に関与する炎症性サイトカインやケモカインを血液中より直接除去することにより、高サイトカイン血症を是正する。

2. 作用機序

TNF- α , IL-1 β などの炎症性サイトカインは、生物学的製剤の有効性や動物モデルより、KD の炎症病態の主座をなすことが示されている。PE により、TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17, G-CSF などが除去され、全身炎症を鎮静化させる¹¹¹⁾。一方、活性化単球の抑制効果や regulatory T 細胞の増加等の作用も報告されている¹¹²⁾。

3. 適応

IVIG 不応例が適応であるが、PE の実施にあたり、深鎮静ときに入呼吸器管理や集中治療室での管理を必要とし、侵襲が高い点に留意するべきである。したがって、IFX やステロイドを含む IVIG 不応例への標準治療が奏功しない、あるいは使用できない例、重症感染症合併例、KDSS などに主に考慮される。

4. 用法・用量

置換液は 5% アルブミンもしくは新鮮凍結血漿 (FFP) を用い、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 1 回あたりの置換量とする。外頸静脈、大腿静脈、鎖骨下静脈などに、小児透析用ダブル・ルーメンカテーテルを留置し、2 時間程度で実施する。KDSS の際には、初回治療時には長時間かけ、急激な循環動態の変動を防止する。抗凝固療法として、開始時にヘパリンナトリウム (15~30 U/kg) を静注し、その後 10~30 U/kg/時で、ACT (activated clotting time) を 200 秒前後に維持する。体重 10 kg 未満の児で低血圧が懸念される場合は、濃厚赤血球と

5% アルブミンを等比で混合した液で回路を充てんした後に開始する¹¹³⁾。FFP にはクエン酸ナトリウムが含有されており、主に FFP で置換すると、低血症 (口唇、手指の痺れ間、悪心、嘔吐、痙攣、意識障害) をきたしうる。FFP を用いた PE の施行中には定期的にイオン化を測定し、必要に応じグルコン酸 Ca で補正する。解熱が得られるまで、最大 6 日連続で実施する。

5. 有用性

PE の歴史は古く、IVIG の登場以前に遡る¹¹⁴⁾。全国調査によれば¹⁾、IFX が積極的に導入されるようになった現在も、年間 60~80 名の KD が本治療を受けており、他の治療法が無効な場合の最終的手段として試みられることが多い。本治療は重症例に限定された治療であり、有効性の検証を目的とした前方視的臨床試験は存在せず、後方視的コホート研究にとどまる^{115, 116)}。本治療を受けた 125 名の IVIG 不応患者のうち、PE 開始時に CAA を認めなかった 105 名のうち、急性期には 21 名に CAA を認めたが、約 1 年後の遠隔期では CAA は 0 名であった。PE 開始時に冠動脈拡張を認めた 14 名は、急性期は巨大瘤 1 名を含む瘤 3 名と拡大を 11 名に認めたが、遠隔期には巨大瘤と瘤を各 1 名に認めたのみであった。一方、開始時にすでに瘤を形成していた 6 名は、遠隔期では 2 名は CAA が消失したが、4 名は巨大瘤が残存した¹¹⁶⁾。PE 施行日数の中央値は 3 日 (1~6 日) であった。本治療は解熱まで平均 3 日程度を要し、その間に CAA が出現あるいは進行する可能性があるため、他の治療法と同様に CAA を生じる前に開始することが望ましい。また、治療法が未確立である IVIG 不応 KDSS への有効性も報告されている¹¹⁷⁾。

6. 副作用

体外循環にともなう低血圧・ショック、出血、貧血、低体温。アルブミン置換にともなう凝固障害、新鮮凍結血漿によるアレルギー反応と低 Ca 血症、感染症などのほか、カテーテル挿入血管の血栓形成や損傷、全身麻酔にともなう合併症が生じる可能性がある。

クラス分類とエビデンスレベル

治療法	クラス分類	エビデンス レベル
IVIG 不応例に対する PE による追加治療	IIa	C

VII. 抗血小板薬 (Table 6)

A. アスピリン

1. 目的

抗炎症作用を目的として中等量を解熱後数日まで用い、その後は抗血小板作用を期待して低用量に減量し、KD 発症後 2~3 か月間使用する。CAA を残した患者では継続し、遠隔期における抗血栓治療の重要な位置を占めている。

2. 作用機序

ASA は、シクロオキシゲナーゼを阻害し、トロンボキサン A₂ やプロスタグランジン E₂ (PGE₂) を抑制する。ASA がシクロオキシゲナーゼをアセチル化するため本来の基質であるアラキドン酸が結合できず、トロンボキサン A₂ の生成が抑制される。ASA はトロンボキサン A₂ の強力な血小板凝集作用を抑制し、その効果は低用量でも認められる。一方、低用量の ASA では PGE₂ 産生は抑制されない。

3. 適応

すべての剤型で川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）に対して保険適用がある。

4. 用法・用量

日本では急性期に中等量（30~50 mg/kg/日、1 日 3 回分割投与）が推奨され、この用法・用量で保険適用がある。抗血小板効果は低用量で十分であるが、抗炎症効果も考慮した用量設定である。米国で推奨されている 80~100 mg/kg/日の高用量では、日本人は肝機能障害を起こす頻度が高いため推奨されない。急性期には ASA の吸収が悪く、抗炎症作用としては十分な血中濃度にならないとの指摘もあるが、ASA を用いないと 2~4 病週にみられる血小板凝集能の亢進が 30~50 mg/kg 投与下で抑制される¹¹⁸⁾。

通常は、解熱から 48~72 時間経過し解熱が維持されている場合に低用量（3~5 mg/kg/日、1 日 1 回投与）に減量する。減量後は抗血小板薬として 2~3 か月間使用する。

5. 有用性

1970 年代に ASA が広く使われるようになってからの死亡率の改善¹¹⁹⁾ および、1980 年代前半の前方視的研究¹²⁰⁾ により、ASA の急性期から遠隔期にかけての CAA 改善に対する優位性が確立された。同じ

COX-1 抑制作作用を持つ抗炎症薬のフルルビプロフェンは本研究で成績が劣った。IVIG 治療が確立された 1980 年代後半以降、臨床試験には必ず ASA が併用されている^{40~42)}。ASA 単独では急性期における CAA 抑制効果は証明されていないものの、IVIG との併用によって CAA が抑制され遠隔期に改善するという有用性が示されている。

近年、急性期における CAA 抑制効果は IVIG の比重が高く¹²¹⁾、ASA は病初期から低用量でよいとする報告が散見される^{122~125)}。最近の 2 つのメタアナリシスでは、低用量は中等量・高用量に比して発熱期間（平均差 0.30, 95%CI 0.02~0.58）¹²⁶⁾ や追加治療の割合（統合リスク比 1.39, 95%CI 1.00~1.93）¹²⁷⁾ は増加する傾向であるが、CAA 合併率は上昇しない（統合リスク比 1.15, 95%CI 0.93~1.43）¹²⁶⁾、（リスク比 0.85, 95%CI 0.63~1.14）¹²⁷⁾。今後の前方視的試験の結果によって、初期治療の用量について再考される可能性がある。

6. 副作用

治療前に肝逸脱酵素上昇があっても、KD の胆道系浮腫によるうっ滯性肝障害によるものであり、ASA を使用しても問題はないと考えられている。回復期あるいは遠隔期に肝逸脱酵素の上昇が認められた場合には、減量・休薬などで適切に対応する。

その他の副作用として出血、消化性潰瘍があり、頻回の鼻出血や黒色便として認められる。頻度は不明だが小児でも経験し、減量や休薬を要することがある。Reye 症候群の頻度は減少したが、水痘やインフルエンザ罹患時においてはなお注意が必要である。インフルエンザ、水痘の罹患中および回復期に KD を発症した場合、ASA は用いず IVIG 単独、あるいは他の抗炎症薬、抗血小板薬で治療を行う。低用量使用と Reye 症候群の発症は関連がないとされているが¹²⁾、服用中の児に対しては予防的にインフルエンザワクチンの接種が望ましい。

B. その他

作用機序が異なる抗血小板薬として、ジピリダモール（ホスホジエステラーゼ阻害血小板内 cAMP 濃度上昇）、チクロピジン、クロピドグレル（ともに ADP 受容体阻害→血小板アデニル酸シクラーゼ活性増強→血小板内 cAMP 濃度上昇）があるが、KD でのエビデンスは少なく保険適応外である（ジピリダモールは保険償還を受けることができる）。CAA の患者に対して、ASA に加えて抗血小板薬をもう 1 効果併用するか、

Table 6 抗血小板薬, 抗凝固薬, 血栓溶解剤, 抗挾心症薬など

一般名	作用機序	投与経路・用法用量	主な副作用	注意事項
アスピリン	シクロオキシゲナーゼ-阻害	30~50mg/kg/日, 分3, 解熱から48~72時間経過し解熱が維持されている場合に3~5mg/kg分1に減量。	肝機能障害, 出血(頭蓋内出血, 消化管出血, 鼻出血等), ショック, アナフィラキシー, 中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群, 喘息の悪化, 消化性潰瘍・消化器症状など。	
ジビリタモール	抗血小板凝集抑制作用 ADP受容体阻害による血小板アデニル酸シクラーゼ活性増強	2~5mg/kg/日, 分3.	頭痛(0.9~4.4%), 心悸亢進(0.4~0.6%), 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。	小児の保険適用はないが保険償還あり。
チクロビジン	抗血小板凝集抑制作用 ADP受容体阻害による血小板アデニル酸シクラーゼ活性増強	0.2~1mg/kg/日, 分1.	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。	投薬の適応は慎重に行う。投与初期には2週間ごとに血液検査が必要。小児は保険適応外。
クロビドグレル	抗血小板凝集抑制作用 ADP受容体阻害による血小板アデニル酸シクラーゼ活性増強		出血(頭蓋内出血1%以下, 消化管出血1%以下, 他頻度不明), 胃十二指腸潰瘍, 血栓性血小板機能低下症, 間質性肺炎, 外血球減少, 中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群, 横紋筋融解症など。	チクロビジンに比して肝機能障害や無顆粒球症の副作用が少ない。小児は保険適応外。
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)を活性化し抗凝固作用を示す。	10~20単位/kg/時を持続静注(初めに50単位/kgを単回静注してもよい)。	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APTT 46~70秒(対照の1.5~2倍)が目(0.1~5%未満), 糖尿(頻度不明), 脱毛・安. 小児は保険適応外。	
低分子ヘパリン (ダルテヘパリン)	アンチトロンビンIIIを介して主にXa因子を阻害することで抗凝固作用を発揮する。	日を24時間かけて持続静注。血液透析時では開始時に15~20単位/kgを投与後, 7.5~10単位/kg時を持続点滴静注下注。	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。	
ワルファリン	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。	12か月未満では0.16mg/kg/日, 1歳以上から15歳未満では0.04~0.10mg/kg/日を1日1回投与。	PTINR 2.0~2.5, トロンボテスト10~25%を目標に調節。ワルファリンは脂盤を通じ催奇形性があるので、妊娠初期の母体への投与は禁忌。小児の保険適用あり。	

Table 6 つづき

一般名	作用機序	投与経路・用法用量	主な副作用	注意事項
ウロキナーゼ	プラスミンへの変換を促進しフィブリリンを分解する。	全身投与では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）では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）、冠動脈機能障害（0.1%未満）、発疹等の過敏症（0.1%未満）など。 児は保険適応外。	ヘパリン、ワルファリン、アスピリン、ジピリダモール、塩酸チクロビシン、および他の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可能性あり。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可能性がある。小児は保険適応外。
アルテプラーゼ	同上。	29.0～43.5万単位/kg（0.5～0.75mg/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、心室細動などの重篤な不整脈（0.08%）、ショック・板障などとの併用により出血の危険性が増大する。小児は保険適応外。	他の血栓溶解薬、血液凝固阻止薬、抗血小板薬などの併用は相加作用により出血の危険性がある。
モンテプラーゼ	同上。	アルテプラーゼよりも半減期の延長、フィブリン親和性の增强、プラスミノーゲンアクトベーター活性が增强されている。	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。小児は保険適応外。
プロプラノロール	β受容体（ $\beta_{1,2}$ 非選択性）競合的遮断。	1日0.5～2.0mg/kgを低用量から開始し、1日3～4回に分割投与。効果不十分なときは1日4.0mg/kgまで增量可。1日90mgを超えないこと。	未梢性虚血（レイノー様症状等）、房室ブロック（0.1～5%未満）、失神を伴う起立性低血压（0.1%未満）、無顆粒球症、血小板減少症、紫斑病（0.1%未満）、気管支痙攣（0.1～5%未満）、呼吸困難、喘鳴（0.1%未満）など。	作用発現が早く短時間作用。レニン分泌抑制作用が強い。心筋虚血をともなう冠動脈狭窄、心筋梗塞後、心不全に小児適用あり（ただし挾心症は適応外）。
カルベジロール	同上。	0.05mg/kg/回 1日2回から開始し、0.1～0.5mg/kg/回1日2回までゆっくり增量。成人の最大量（20mg）を超えない、	めまい（8.9%）、心不全の悪化（9.4%）、動悸（2.7%）、余脈（2.7%）、血圧低下（1.9%）、糖尿病悪化（2.3%）、全身倦怠感（1.9%）など。	α_1 受容体遮断作用あり、 β 遮断作用は軽度。小児の慢性心不全に対して保険償還がある。
メトプロロール	β受容体（ β_1 選択性）競合的遮断。	0.5～1.0mg/kg/回 1日2回。	（頻度不明）心原性ショック、うつ血性心不全、房室ブロック、余脈、洞機能不全、肝機能障害など。	小児は保険適応外。

あるいは抗凝固療法を併用するかについては、明確な基準やリスクベネフィットを含めたエビデンスレベルの高い報告はない。

それぞれの用量・用法は Table 6 を参照されたい。ジピリダモールは古くから使用経験があり、頻度の多い副作用として頭痛がある。チクロピジンは、血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、重篤な肝障害といった副作用が投与後 2 か月以内にみられることがあり、慎重に使用する。クロピドグレルは成人の冠動脈疾患の血栓予防において ASA 併用のエビデンスが蓄積されており、小児の用量設定の報告もある¹²⁸⁾。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。成人において、ASA との併用は心筋梗塞予防には効果があるが出血イベントも増加し、心血管死亡の予後改善には至らなかった¹²⁹⁾。

クラス分類とエビデンスレベル

治療法	クラス分類	エビデンス レベル
IVIG+ASA による初期治療	I	A
CAA に対する ASA 投与	I	C
CAA に対する ASA 以外の 抗血小板薬投与	IIb	C

VIII. その他の心血管治療薬 (Table 6)

A. 抗凝固薬

急性期 KD では、血小板の增多と活性化、凝固線溶系の活性化が認められる。CAA を合併しない症例には原則として抗凝固薬は不要である。しかし特に巨大瘤 (Z スコア 10 以上、または瘤径 8 mm 以上) の症例では、抗血小板薬に加え抗凝固薬を併用することが推奨される¹³⁰⁻¹³²⁾。梗塞の多くは KD 発症 2 年以内に生じると報告されており¹³³⁾、この期間の抗凝固治療は慎重に行うべきである。KD での抗凝固薬として最も多く使用されるのはワルファリンであり、ワルファリンの使用が難しいときにはヘパリンが用いられる。新しい抗凝固薬としてビタミン K に依存せずに凝固因子を阻害する直接経口凝固薬 (DOAC) が登場し、成人の心房細動に用いられているが、KD に対するエビデンスはなく適応外使用である。

A-1. ワルファリン

1. 目的

CAA における血栓形成予防。

2. 作用機序

ビタミン K 依存性凝固因子である II, VII, IX, X 因子の合成を阻害することで抗凝固作用を発現する。

3. 適応

巨大瘤、心筋梗塞の既往、瘤内の血栓形成などが適応である。心筋梗塞や肺静脈血栓症などの血栓塞栓症に対しては、小児でも保険適用がある。

4. 用法・用量

12 か月末満では 0.16 mg/kg/日、1 歳以上から 15 歳未満では 0.04~0.10 mg/kg/日を 1 日 1 回投与する。ワルファリンの効果は個人差が大きく、特に CYP2C9 と VKORC1 の遺伝子多型がワルファリンの投与量に大きく影響を及ぼすことが報告されている¹³⁴⁾。同一個人でも効果に変動を認めるため、定期的にプロトロンビン時間 (PT) の国際標準化 (INR) を用いて投与量を調節する。日本循環器学会のガイドライン¹³⁵⁾では PTINR 2.0~2.5 が目標とされる。

急性期の炎症反応が強いときはワルファリンのコントロールが難しく、またワルファリンの効果が発現・安定するまでには数日の時間を要する。急性期に冠動脈瘤が確認され早急に抗凝固治療が必要な場合は、ヘパリンの持続静注を行った後にワルファリンに置換するほうが安全であるとする報告もある¹³⁶⁾。

ワルファリンの効果は食事の影響を受けやすく、ビタミン K が豊富な納豆、青汁、クロレラ、ビタミン K 強化の人工乳では効果が減弱し、母乳栄養や摂食不良の状態では効果が増強する。薬剤では、作用増強するものとして、ST 合剤、アセトアミノフェン、抗菌薬 (エリスロマイシンなど)、抗真菌薬 (フルコナゾールなど)、タンパク同化ステロイド、アミオダロン、スタチンなどが含まれる。作用を減弱する薬剤としては、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。ワルファリン適正使用情報¹³⁷⁾を参考にされたい。

5. 有用性

急性期におけるワルファリンの有効性に関する大規模臨床試験の報告はまだない。巨大瘤においては、後方視的研究ではあるが、ASA とワルファリンの併用療法が心イベント回避に有効であることが遠隔期では報告されている¹³⁰⁻¹³²⁾。小瘤でのワルファリンの使用は勧められないが、中等瘤での使用は瘤の状況により使用が考慮される^{12, 135)}。巨大瘤が中等瘤以下に退縮する場合は、ワルファリン使用の中止も考慮さ

れる^{12,135)}。しかし、ワルファリンによる心筋梗塞予防の限界もあり^{133,138)}、また出血や血栓の問題もあることから¹³⁹⁾、長期的な適応に関してはリスクとベネフィットを勘案して治療を決定するべきである。

6. 副作用

最大の副作用は出血である。鼻出血、歯肉出血が多く、女性では月経過多を認める。頭蓋内出血、腹腔内出血にも十分注意が必要である。また催奇形性があり、妊娠6~9週の期間にワルファリンを内服すると骨形成、軟骨形成の異常、小脳症などが認められるとしている¹⁴⁰⁾。ただし発生頻度は約5%で、さらに1日量が5mg以下ではリスクが低いと報告されている¹⁴¹⁾。

A-2. ヘパリン

1. 目的

CAAにおける血栓形成予防。CAAを合併し、血栓形成が早期に惹起されることを危惧する場合は、まずヘパリンの持続点滴静注を行う。その後、炎症が鎮静化した後にワルファリン内服に移行する。当初からワルファリンを開始するよりヘパリンを用いたほうが安全であったとする報告もある¹³⁶⁾。

2. 作用機序

未分画ヘパリンは健康食用獣の小腸粘膜、肝、肺より抽出されたものである。トロンビン（IIa）とアンチトロンビンIII（ATIII）に結合してATIIIを活性化し、IIaをはじめIXa~XIIa因子およびカリクレインを阻害することで血液凝固を抑制する。低分子ヘパリンは未分画ヘパリンと同様にATIIIに結合するが、IIaとは結合できず、ATIIIを介して第Xa因子を阻害することで抗凝固作用を発揮する。

3. 適応

巨大瘤、心筋梗塞発症時、瘤内の血栓形成などが適応である。添付文書では、小児における安全性、有効性は確立していないと記載されている。

4. 用法・用量

未分画ヘパリン：10~20単位/kg/時を持続静注（初めに50単位/kgを単回静注してもよい）¹⁴²⁾。活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）または活性化凝固時間（ACT）を対照値の1.5~2.5倍とすることが推奨される。

低分子ヘパリン：小児の投与量は確立していない（ダルテヘパリンの成人の投与量は、汎発性血管内血液凝固症に対しては75単位/kg/日を24時間かけて持続静注、血液透析時は透析開始時に15~20単位/kgを投与後、7.5~10単位/kg/時を持続点滴静注）。

5. 有用性

中等瘤以上のCAAを形成した症例に当初からワルファリンを使用した症例とヘパリンから開始し、ワルファリンに移行した症例を比較したところ、重篤な出血がワルファリン症例に多かったとする報告がある¹³⁶⁾。

6. 副作用

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）に注意する。出血、肝機能障害、脱毛、発疹、下痢、未分画ヘパリンより低分子ヘパリンのほうがHITや出血は少ないとされる。

A-3. 直接経口抗凝固薬（DOAC）

1. 目的

心房細動、静脈血栓症における血栓形成予防

2. 作用機序

ビタミンKに依存せず、直接トロンビンやXa因子を阻害することで抗凝固作用を発現する。トロンビン阻害薬であるダビガトランとXa因子阻害薬であるリバロキサバン、アピキサバン、エドキサバンの2種類に分類される。

3. 適応

成人での適応は、非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療・再発抑制となっている。現状ではKDには保険適用はない。将来的にはワルファリンやヘパリンの代替となる可能性がある。

4. 用法・用量

成人量はタビガトラン150mgを1日2回、リバロキサバン15mgを1日1回、アピキサバン5mgを1日2回、エドキサバン60mg（体重60kg未満は30mg）を1日1回。小児の用法・用量は確立していない。

5. 有用性

非弁膜症性心房細動、静脈塞栓症において有効性、安全性ともにおおむね DOAC がワルファリンより優れているとされる^{143, 144)}。人工弁置換術後の症例に関しては、血栓症、出血ともに DOAC がワルファリンに劣ると報告されている¹⁴⁵⁾。ワルファリンと異なり、食事による影響を受けにくくモニタリングも不要であるという利点はあるが、薬効のモニタリングが難しいこと、ワルファリンに比べて半減期は短く、飲み忘れにより効果が減弱することと、緊急時の中和薬がないことは弱点である¹⁴⁶⁾。

6. 副作用

出血（消化管出血、頭蓋内出血）、間質性肺炎、アナフィラキシー、急性肝不全など。

B. 血栓溶解薬

1. 目的

CAA に生じた血栓の溶解、KD 発症後の心筋梗塞は 2 年以内に生じることが多く¹³³⁾、その要因の多くは瘤内血栓による急性冠動脈閉塞である。心機能障害の範囲を縮小し、心機能低下を軽減する目的で、心筋梗塞発症 12 時間以内に速やかに再灌流療法を行う¹⁴⁷⁾。成人では経皮的冠動脈インターベンション（PCI）による血栓吸引療法が行われるが、小児では体格的な問題や出血性合併症が少ない¹⁴⁸⁾ ことから血栓溶解療法が適応されることが多く、日本循環器学会のガイドラインでも推奨されている¹³⁵⁾。成人においても、発症 12 時間以内かつ最初の接触から 2 時間以内に primary PCI が施行できない場合には、血栓溶解療法が推奨されている¹⁴⁷⁾。また、CAA 内に無症候性血栓が同定され、心筋梗塞の発症が危惧される場合も血栓溶解療法が適応される。

2. 作用機序

血栓溶解薬は線溶系の活性化酵素であるプラスミノーゲン活性化因子（PA）に属するタンパク製剤である。線溶系の活性化は、プラスミノーゲンをプラスミンにすることで開始され、プラスミンは血栓の構成成分であるフィブリンを分解することで血栓を溶解する。血栓溶解薬には第一世代であるウロキナーゼ、遺伝子組み換えで合成された組織型プラスミノーゲン活性化因子（tPA）があり、tPA には第二世代アルテプラーゼ、第三世代改変型 tPA のモンテプラーゼがある。ウロキナーゼはフィブリン親和性が低く線溶系

活性を更新するのに対し、アルテプラーゼは天然型の tPA でフィブリン親和性が高くフィブリン分子に結合することによりフィブリン血栓上でプラスミンを活性化させ、フィブリン分子を分解し血栓を溶解させる。モンテプラーゼは tPA のアミノ酸配列を置換し血中半減期を長くしているので、総投与量の減量と急速単回投与が可能となっている。

3. 適応

急性心筋梗塞および CAA 内血栓、小児は保険適応外である。

4. 用法・用量

血栓溶解の効果は、静脈内投与と冠動脈内投与とはほぼ同程度とされる。冠動脈内投与の適応が認められているのはウロキナーゼのみである。

(1) ウロキナーゼ

静脈内投与：1.0～1.6 万 単位/kg（最大 96 万 単位）を 30～60 分かけて点滴静注

冠動脈内投与：0.4 万 単位/kg を 10 分間で注入。最大 4 回まで。

(2) アルテプラーゼ

静脈内投与：29.0～43.5 万 単位/kg（0.5～0.75 mg/kg）総量の 10% を 1～2 分で静注、残りを 1 時間で点滴静注

(3) モンテプラーゼ

静脈内投与：2.75 万 単位/kg を 2～3 分で静注

5. 有用性

KD 既往成人で急性冠症候群をきたした 50 例の case report review では、冠動脈内血栓溶解療法が 11 例に行われ、9 例の有効性が報告されている¹⁴⁹⁾。また、Harada et al. の全国調査¹⁴⁸⁾ では、血栓溶解療法を行った 20 例中 14 例に効果を認めたとされ、静脈内投与は瘤径が 10 mm 以下の症例に有効で、冠動脈内投与は 10 mm を超える瘤でも有効であったとしている。

6. 副作用

脳出血、出血性梗塞、消化管出血、肺出血、アナフィラキシー、ショックなど。

C. 抗狭心症薬と冠拡張薬

急性期に狭心症状をきたすことはまれである。しかし、発症早期に血栓性の心筋梗塞をきたす症例や発症 1 か月以内に起こる冠動脈破裂をきたすことが報告さ

れている¹³³⁾。狭心症治療に対しては、心負荷を軽減する治療（心拍数の低下、前・後負荷の軽減、冠血流の増加）を図ることが大切であり、そのためにはβ遮断薬、Ca拮抗薬、硝酸薬が有効となる。また、急性期において冠動脈破裂が切迫していると考えられる場合は、KDの治療に加えて十分な鎮静と降圧が必要となり、β遮断薬、Ca拮抗薬が考慮される。

C-1. β遮断薬

労作性狭心症の第一選択薬である。β受容体を競合的に阻害し、β受容体の作用である心筋収縮増強作用、平滑筋弛緩作用などを抑制する。冠攣縮がある場合はα受容体作用が優位となり、冠トーヌスが亢進し冠攣縮性狭心症が増悪する可能性があるので注意を要する。また、肝臓ではβ₂受容体を介してグリコーゲンの分解が行われており、β遮断薬はこの過程を阻害するため、特に新生児・乳児では低血糖の発現に注意する。

心筋虚血をともなう冠動脈狭窄、心筋梗塞後、心不全、不整脈などに小児の保険適応のある薬剤はインデラルのみ（ただし狭心症は適応外）である。カルベジロールは添付文書上の小児適応外である（が保険償還を受けることはできる）。

心不全をきたす可能性があるため少量から投与を開始し、忍容性および治療上の有用性をもとに個々の患者に応じて維持量を設定する。

(1) プロプラノロール

1日 0.5-2.0 mg/kg を低用量から開始し、1日 3-4 回に分割投与

効果不十分な時は1日 4.0 mg/kg まで增量可。1日 90 mg を超えないこと。

(2) カルベジロール

1回 0.05 mg/kg 1日 2回から開始し、1回 0.1-0.4 mg/kg 1日 2回まで漸増する（成人の最大量 20 mg/日を超えないこと）。経口投与。

(3) メトプロロール

1-2 mg/kg/日 1日 2~3 回に分割、経口投与

C-2. カルシウム拮抗薬

Ca拮抗薬は血管平滑筋細胞の Ca²⁺流入を抑制し、

冠攣縮予防に有効であり、冠攣縮性狭心症の第一選択薬である¹⁴⁷⁾。KDの心筋梗塞は安静時や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もある¹⁵⁰⁾。また、急性期において冠動脈破裂が切迫していると考えられる場合は、KDの治療に加えて十分な鎮静と降圧が必要となり、β遮断薬、Ca拮抗薬が考慮される。代表的薬剤としてアムロジピン（6歳以上の高血圧に対し 0.06~0.3 mg/kg/日、1日 1回経口投与）、ニフェジピン（1~2 mg/kg/日、1日 3回に分割経口投与、徐放薬は1日 1~2回経口投与）、ジルチアゼム（1.5 mg/kg/日、1日 3回に分割経口投与）があるが、アムロジピンのみ 6歳以上の小児の高血圧に対して保険適応がある。ニフェジピン、ジルチアゼムの小児の保険適応はない。未熟心筋での心筋収縮は心筋細胞外の Ca に依存する割合が高く、特にジルチアゼムは心筋細胞 L型 Ca²⁺チャネルのブロック作用も有することから、乳児期早期までの患者には使用禁忌である。

C-3. 硝酸薬

冠動脈拡張と前負荷減少による冠動脈血流増加、および前・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。狭心症、心筋梗塞発症時には硝酸薬の舌下、経口での投与を試みる¹⁵¹⁾。長期使用により耐性が生じるため漫然とした使用は控える。

ニトログリセリン舌下錠（成人では 1~2錠（0.3~0.6 mg）、小児では体格に合わせ 1/2~1/3錠）と持続静注（0.1~20 μg/kg/分）は小児の保険適用がある。

クラス分類とエビデンスレベル

治療法	クラス分類	エビデンスレベル
巨大CAAに対する ASAとワルファリンの併用	I	C
巨大CAAに対する ヘパリン持続静注療法	IIa	C
冠動脈塞栓症に対する ASAとヘパリン持続静注療法	I	C
小児の血栓性心筋梗塞に対する 血栓溶解療法	I	C

文 献

- 1) 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25回川崎病全国調査成績. <https://www.jichi.ac.jp/dph/wp-dph/wp-content/uploads/2019/09/1bb34be7b6c9f852c1df45cc2ac4152c-1.pdf> (2020年5月31日閲覧)
- 2) 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. 日本小児循環器会誌 2003; **20**: 54-62
- 3) 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(平成24年改訂版). 日本小児循環器会誌 2012; **28**: s1-s28
- 4) Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al: RAISE study group investigators: 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
- 5) Miyata K, Kaneko T, Morikawa Y, et al: Post RAISE group: Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin plus prednisolone therapy in patients with Kawasaki disease (Post RAISE): A multicentre, prospective cohort study. Lancet Child Adolesc Health 2018; **12**: 855-862
- 6) Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, et al: Coronary artery complication in Kawasaki disease and the importance of early intervention: A systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr 2016; **170**: 1156-1163
- 7) Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, et al: Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. Cochrane Database Syst Rev 2017; **1**: CD011188
- 8) Mori M, Hara T, Kikuchi M, et al: Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: A phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial. Sci Rep 2018; **8**: 1994
- 9) Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, et al: Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: A phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2014; **383**: 1731-1738
- 10) Yamaji N, da Silva Lopes K, Shoda T, et al: TNF-alpha blockers for the treatment of Kawasaki disease in children. Cochrane Database Syst Rev 2019; **8**: CD012448
- 11) Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, et al: KAICA trial Investigators: Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus cyclosporine for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): A randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. Lancet 2019; **393**: 1128-1137
- 12) McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al: American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. Circulation 2017; **135**: e927-e999
- 13) de Graeff N, Groot N, Ozen S, et al: European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease: The SHARE initiative. Rheumatology 2019; **58**: 672-682
- 14) 日本川崎病学会, 日本川崎病研究センター, 厚生労働科学研究所 難治性血管炎に関する調査研究班: 川崎病診断の手引き改訂第6版. <http://www.jskd.jp/info/pdf/tebiki201906.pdf> (2020年5月31日閲覧)
- 15) Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, et al: Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. Pediatr Int 2007; **49**: 421-426
- 16) 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis & Rheumatism. 2013; **65**, 1-11
- 17) 高橋 啓: 病理—冠動脈(急性期・遠隔期)—, 日本川崎病学会編: 川崎病学, 診断と治療社, 2018, pp37-41
- 18) Takahashi T, Sakakibara H, Morikawa Y, et al: Development of coronary artery lesions in indolent Kawasaki disease following initial spontaneous defervescence: A retrospective cohort study. Pediatr Rheumatol Online J 2015; **13**: 44
- 19) 日本川崎病学会用語委員会: 川崎病の用語に関する規定. <http://www.jskd.jp/info/pdf/yougo201007.pdf> (2020年5月31日閲覧)
- 20) Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al: Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. Circulation 2006; **113**: 2606-2612
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) Ogata S, Ogihara Y, Honda T, et al: Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: A randomized trial. Pediatrics 2012; **129**: e17-e23
- 25) 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
- 26) Son MBF, Gauvreau K, Tremoulet AH, et al: Risk model development and validation for prediction of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease in a North American population. J Am Heart Assoc 2019; **8**: e011319
- 27) Dionne A, Burns JC, Dahdah N, et al: Treatment intensification in patients with Kawasaki disease and coronary aneurysm at diagnosis. Pediatrics 2019; **143**: e20183341
- 28) Suzuki H, Takeuchi T, Minami T, et al: Water retention in the acute phase of Kawasaki disease: Relationship between oedema and development of coronary arterial lesions. Eur J Pediatr 2003; **162**: 856-859
- 29) Mori J, Miura M, Shiro H, et al: Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone in Kawasaki disease. Pediatr Int 2011; **53**: 354-357

- 30) Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al: Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics* 2009; **123**: e783–e789
- 31) Schuster JE, Palac HL, Innocentini N, et al: Hyponatremia is a feature of Kawasaki disease shock syndrome: A case-control study. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; **6**: 386–388
- 32) Belay ED, Holman RC, Maddox RA, et al: Kawasaki syndrome hospitalizations and associated costs in the United States. *Public Health Rep* 2003; **118**: 464–469
- 33) Ghimire LV, Chou FS, Mahotra NB, et al: An update on the epidemiology, length of stay, and cost of Kawasaki disease hospitalisation in the United States. *Cardiol Young* 2019; **29**: 828–832
- 34) Klassen TP, Rowe PC, Gafni A: Economic evaluation of intravenous immune globulin therapy for Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 1993; **122**: 538–542
- 35) Arj-on S, Chotivitayarakorn P, Lertsapcharoen P, et al: A cost-benefit analysis of intravenous immunoglobulin treatment in children with Kawasaki disease. *J Med Assoc Thai* 2003; **86** Suppl 2: S179–S188
- 36) Sato N, Sugimura T, Akagi T, et al: Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease: Assessment of clinical aspects and cost effectiveness. *Pediatr Int* 1999; **41**: 1–7
- 37) 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
- 38) Teraguchi M, Ogino H, Yoshimura K, et al: Steroid pulse therapy for children with intravenous immunoglobulin therapy-resistant Kawasaki disease: A prospective study. *Pediatr Cardiol* 2013; **34**: 959–963
- 39) Okubo Y, Miura M, Kobayashi T, et al: The impact of changes in clinical guideline on practice patterns and healthcare utilizations for Kawasaki disease in Japan. *Front Pediatr* 2020; **8**: 114
- 40) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al: High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; **2**: 1055–1058
- 41) 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
- 42) 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
- 43) 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**: CD004000
- 44) 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
- 45) 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
- 46) 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
- 47) 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
- 48) Harada K: Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991; **33**: 805–810
- 49) Tse SM, Silverman ED, McCrindle BW, et al: Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002; **140**: 450–455
- 50) Oda T, Nagata H, Nakashima Y, et al: Clinical utility of highly purified 10% liquid intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2019; **214**: 227–230
- 51) 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
- 52) Bonilla FA: Intravenous immunoglobulin: Adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **122**: 1238–1239
- 53) Nimmerjahan F, Ravetch J: Anti-Inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol* 2008; **26**: 513–533
- 54) 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
- 55) 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
- 56) 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
- 57) Stahn C, Buttgereit F: Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; **4**: 525–533
- 58) 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
- 59) Kato H, Koike S, Yokoyama T: Kawasaki disease: Effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979; **63**: 175–179
- 60) 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—. 日小児循環器会誌 1986; **90**: 1844–1849
- 61) 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
- 62) 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
- 63) Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, et al: Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease. *J Pediatr* 2013; **163**: 521–526
- 64) 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
- 65) Nagakura A, Morikawa Y, Sakakibara H, et al: Bradycardia associated with prednisolone in children with severe Kawasaki disease. *J Pediatr* 2017; **185**: 106–111
- 66) Goto M, Miyagawa N, Kikunaga K, et al: High incidence of adrenal suppression in children with Kawasaki disease treated with intravenous immunoglobulin plus prednisolone. *Endocr J* 2015; **62**: 145–151
- 67) Sinha A, Bagga A: Pulse steroid therapy. *Indian J Pediatr* 2008; **75**: 1057–1066
- 68) 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
- 69) 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
- 70) Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al: Pediatric Heart Network Investigators: Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 663–675
- 71) 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
- 72) 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
- 73) Miura M, Tamame T, Naganuma T, et al: Steroid pulse therapy for Kawasaki disease unresponsive to additional immunoglobulin therapy. *Paediatr Child Health* 2011; **16**: 479–484
- 74) Ebato T, Ogata S, Ogihara Y, et al: The clinical utility and safety of a new strategy for the treatment of refractory Kawasaki disease. *J Pediatr* 2017; **191**: 140–144
- 75) Miura M, Ohki H, Yoshioka S, et al: Adverse effects of methylprednisolone pulse therapy in refractory Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2005; **90**: 1096–1097
- 76) 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
- 77) Onouchi Y, Suzuki Y, Suzuki H, et al: ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease. *Pharmacogenomics J* 2013; **13**: 52–59
- 78) Onouchi Y, Fukazawa R, Yamamura K, et al: Variations in ORAI1 gene associated with Kawasaki disease. *PLoS One* 2016; **11**: e0145486
- 79) 天崎吉晴：カルシニューリン・NFAT系とその阻害。日臨免誌 2010; **33**: 249–261
- 80) 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
- 81) Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, et al: Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2012; **161**: 506–512
- 82) Minami T, Shiraishi H, Oka K, et al: Continuous infusion of cyclosporin A in intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease patients. *Jichi Medical University Journal* 2011; **34**: 109–115
- 83) Okada S, Azuma Y, Suzuki Y, et al: Adjunct cyclosporine therapy for refractory Kawasaki disease in a very young infant. *Pediatr Int (Roma)* 2016; **58**: 295–298
- 84) Lee TJ, Kim KH, Chun JK, et al: Low-dose methotrexate therapy for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Yonsei Med J* 2008; **49**: 714–718
- 85) Jang H, Kim KY, Kim DS: Clinical outcomes of low-dose methotrexate therapy as a second-line drug for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Yonsei Med J* 2018; **59**: 113–118
- 86) Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al: Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; **117**: 244–279
- 87) Robert SC, Jain S, Tremoulet AH, et al: The Kawasaki Disease Comparative Effectiveness (KIDCARE) trial: A phase III, randomized trial of second intravenous immunoglobulin versus infliximab for resistant Kawasaki disease. *Contemp Clin Trials* 2019; **79**: 98–103
- 88) Miura M, Kobayashi K, Igarashi T, et al: Real-world safety and effectiveness of infliximab in pediatric patients with acute Kawasaki disease: A postmarketing surveillance in Japan (SAKURA Study). *Pediatr Infect Dis J* 2020; **39**: 41–47
- 89) Masuda H, Kobayashi T, Hachiya A, et al: Committee of Survey on Infliximab use for Kawasaki disease: A nationwide survey in Japan. *J Pediatr* 2018; **195**: 115–120
- 90) Shimada S, Matsuoka D, Murase T, et al: Impact of infliximab administration before plasma exchange therapy on patients with Kawasaki disease. *Ther Apher Dial* 2020; **1744-9987.13486**
- 91) Nagatomo Y, Muneuchi J, Nakashima Y, et al: Effective infliximab therapy for the early regression of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. *Int J Cardiol* 2018; **271**: 317–321
- 92) Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, et al: Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2014; **164**: 1128–1132
- 93) Burns JC, Best BM, Mejias A, et al: Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008; **153**: 833–838
- 94) Youn Y, Kim J, Hong YM, et al: Infliximab as the first re-treatment in patients with Kawasaki disease resistant to initial intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J* 2016; **35**: 457–459
- 95) 益田 博, 小野 博, 阿部 淳, ほか: 大量ガンマグロブリン療法不応の川崎病に対するインフリキシマブ療法: A single-institute study. 日小児循環器会誌 2017; **33**: 43–49
- 96) 森 雅亮, 三浦 大, 武井修治: 既存治療で効果不十分な急性期川崎病に対するインフリキシマブの薬事承認と仕様の手引き. 小児リウマチ 2016; **7**: 74–77
- 97) Sagara Y, Muneuvhi J, Shimabukuro W, et al: Infliximab therapy and the central nervous demyelination in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2019; **38**: e185–e187
- 98) Portman MA, Dahdah NS, Slee A, et al: EATAK Investigators: Etanercept with IVIg for acute Kawasaki disease: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2019; **143**: e20183675

- 99) Nozawa T, Imagawa T, Ito S: Coronary-artery aneurysm in tocilizumab-treated children with Kawasaki's disease. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1894–1895
- 100) Kone-Paut I, Cimaz R, Hervé J, et al: The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: A retrospective cases series. *Autoimmun Rev* 2018; **17**: 768–774
- 101) Tremoulet AH, Jain S, Kim S, et al: Rationale and study design for a phase I/IIa trial of anakinra in children with Kawasaki disease and early coronary artery abnormalities (the ANAKID trial). *Contemp Clin Trials* 2016; **48**: 70–75
- 102) 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
- 103) Aosasa S, Ono S, Seki S, et al: Inhibitory effect of protease inhibitor on endothelial cell activation. *J Surg Res* 1998; **80**: 182–187
- 104) Zaitsu M, Hamasaki Y, Tashiro K, et al: Ulinastatin, an elastase inhibitor, inhibits the increased mRNA expression of prostaglandinH2 Synthase-type2 in Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2000; **181**: 1101–1109
- 105) 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
- 106) 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. 日本小児循環器会誌 1993; **97**: 43–48
- 107) 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
- 108) Okada M, Ogino D, Abe A, et al: Treatment with ulinastatin in the patients with gamma globulin resistant Kawasaki disease. *Prog Med* 2002; **22**: 2755–2761
- 109) 秋田千里, 玉貫啓太, 小栗真人, ほか: 川崎病初期治療における好中球エラスターーゼ阻害薬(シベレスタット水和物)の高濃度投与. 心臓 2014; **46**: 1341–1345
- 110) Ebata R, Yasukawa K, Nagai K, et al: Sivelestat sodium hydrate treatment for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2019; **61**: 438–443
- 111) Fujimaru T, Ito S, Masuda H, et al: Decreased levels of inflammatory cytokines in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease after plasma exchange. *Cytokine* 2014; **70**: 156–160
- 112) Koizumi K, Hoshiai M, Moriguchi T, et al: Plasma exchange downregulates activated monocytes and restores regulatory T cells in Kawasaki disease. *Ther Apher Dial* 2019; **23**: 92–98
- 113) 伊藤秀一: 自己免疫疾患(膠原病, 神經・筋疾患, 川崎病) 伊藤秀一, 和田尚弘監修: 小児急性血液浄化療法ハンドブック. 東京, 東京医学社, 2013, pp177–188
- 114) Joh K: Effects of plasma exchange in Kawasaki disease, in Oda T (ed): Therapeutic plasmapheresis (IV). New York, Schattauer, 1985, pp519–524
- 115) Imagawa T, Mori M, Miyamae T, et al: Plasma exchange for refractory Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004; **163**: 263–264
- 116) Hokosaki T, Mori M, Nishizawa T, et al: Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2012; **54**: 99–103
- 117) Harada T, Ito S, Shiga K, et al: A report of two cases of Kawasaki disease treated with plasma exchange. *Ther Apher Dial* 2008; **12**: 176–179
- 118) 加藤裕久, 一ノ瀬英世: 川崎病急性期の治療—ステロイド療法とアスピリン療法— 日本臨床 1983; **41**: 2092–2096
- 119) 永山徳郎, 布上 董: 治療からみた小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群. 日本醫事新報 1972; **2532**: 10–16
- 120) 草川三治, 多田羅勝義: 川崎病の急性期治療研究(第2報)—aspirin, flurbiprofen, prednisolone+dipyridamoleの3治験群によるprospective study, 発症後1年の時点での成績—. 日小児循環器会誌 1985; **89**: 814–818
- 121) Terai M, Shulman ST: Prevalence of coronal artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997; **131**: 888–893
- 122) Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, et al: Treatment of acute Kawasaki disease: Aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatrics* 2004; **114**: 689–693
- 123) Dallaire F, Fortier-Morissette Z, Biais S, et al: Aspirin dose and prevention of coronal artery abnormalities in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2017; **139**: e20170098
- 124) Kuo HC, Lo MH, Hsieh KS, et al: High-dose aspirin is associated with anemia and does not confer benefit to disease outcomes in Kawasaki disease. *PLoS One* 2015; **10**: e0144603
- 125) Kim GB, Yu JJ, Yoon KL, et al: Medium- or high-dose acetylsalicylic acid for acute Kawasaki disease and patient outcomes. *J Pediatr* 2017; **184**: 125–129
- 126) Jia X, Du X, Bie S, et al: What dose of aspirin should be used in the initial treatment of Kawasaki disease? A meta-analysis. *Rheumatology* 2020; **59**: 1826–1833
- 127) Zheng X, Yue P, Liu L, et al: Efficacy between low and high dose aspirin for the initial treatment of Kawasaki disease: Current evidence based on a meta-analysis. *PLoS One* 2019; **14**: e0217274
- 128) Li JS, Yow E, Bereznky KY, et al: PICOLO Investigators: 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
- 129) Squizzato A, Bellesini M, Takeda A, et al: Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **12**: CD005158
- 130) 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
- 131) Sugahara Y, Ishii M, Muta H, et al: Warfarin therapy for giant aneurysm prevents myocardial infarction in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2008; **29**: 398–401
- 132) Tsuda E, Hamaoka K, Suzuki H, et al: A survey of the 3-decade outcome for patients with giant aneurysms caused by Kawasaki disease. *Am Heart J* 2014; **167**: 249–258
- 133) Fukazawa R, Kobayashi T, Mikami M, et al: Nationwide survey of patients with giant coronary aneurysm secondary to Kawasaki disease 1999–2010 in Japan. *Circ J* 2017; **82**: 239–246
- 134) Mushiroda T, Ohnishi Y, Saito S, et al: Association of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms with warfarin

- dose requirements in Japanese patients. *J Hum Genet* 2006; **51**: 249–253
- 135) 日本循環器学会学術委員会合同研究班. 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（2020年改訂版）. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/05/JCS2020_Fukazawa_Kobayashi_0420.pdf (2020年5月31日閲覧)
- 136) Manlhiot C, Brandao LR, Somji Z, et al: Long-term anticoagulation in Kawasaki disease: Initial use of low molecular weight heparin is a viable option for patients with severe coronary artery abnormalities. *Pediatr Cardiol* 2010; **31**: 834–842
- 137) 青崎 正, 岩出 和, 越前 宏: Warfarin 適正使用情報改訂版(本編). <https://medical.eisai.jp/content/000004913.pdf> (2020年5月31日閲覧)
- 138) Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, et al: The Z-score Project 2nd Stage Study Group: Association of severity of coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease and risk of later coronary events. *JAMA Pediatr* 2018; **172**: e180030
- 139) Baker AL, Vanderpluym C, Gauvreau KA, et al: Safety and efficacy of warfarin therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2017; **189**: 61–65
- 140) Cotrufo M, de Feo M, de Sanctis L, et al: Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002; **99**: 35–40
- 141) Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al: Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 1637–1641
- 142) 日本循環器学会学術委員会合同研究班. 先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018年改訂版）. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_Yasukochi.pdf (2020年5月31日閲覧)
- 143) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; **383**: 955–962
- 144) Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, et al: Effectiveness and safety of Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation and venous thromboembolism; A systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2017; **39**: 1456–1478.e36
- 145) Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al: RE-ALIGN Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1206–1214
- 146) 櫻井まみ, 伊勢雄也, 片山志郎: 直接経口抗凝固薬 (DOAC) の特徴と使い分け. *日医大誌* 2018; **14**: 113–120
- 147) 日本循環器学会学術委員会合同研究班: 急性冠症候群ガイドライン（2018年改訂版）. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_kimura.pdf (2020年5月31日閲覧)
- 148) Harada M, Akimoto K, Ogawa S, et al: National Japanese survey of thrombolytic therapy selection for coronary aneurysm: Intracoronary thrombolysis or intravenous coronary thrombolysis in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2013; **55**: 690–695
- 149) Tsuda E, Abe T, Tamaki W: Acute coronary syndrome in adult patients with coronary artery lesions caused by Kawasaki disease: Review of case reports. *Cardiol Young* 2011; **21**: 74–82
- 150) Tsuda E, Yasuda T, Naito H: Vasospastic angina in Kawasaki disease. *J Cardiol* 2008; **51**: 65–69
- 151) Sugimura T, Kato H, Inoue O, et al: Vasodilatory response of the coronary arteries after Kawasaki disease: Evaluation by intracoronary injection of isosorbide dinitrate. *J Pediatr* 1992; **121**: 684–688