

# 川崎病急性期治療のガイドライン

日本小児循環器学会

# 川崎病急性期治療のガイドライン

|        |   |
|--------|---|
| 作成組織   | 日本小児循環器学会 学術委員会   |
| 作成担当委員 | 佐地 勉（東邦大学第一小児科）<br>菌部 友良（日赤医療センター小児科）<br>上村 茂（和歌山県立医大小児科）<br>赤木 禎治（久留米大学小児科）<br>鮎澤 衛（日本大学小児科） |
| 外部評価委員 | 加藤 裕久（久留米大学名誉教授）<br>原田 研介（日本大学小児科）<br>長嶋 正実（あいち小児保健医療総合センター）<br>浅井 利夫（東京女子医大第二病院スポーツ健康医学センター） |

制定 2003年2月21日

## ○ 治療目標

急性期川崎病治療のゴールは、“急性期の強い炎症反応を可能な限り早期に終息させ、結果として合併症である冠動脈瘤の発症頻度を最小限にすること”である。

治療は第7病日以前に免疫グロブリンの投与が開始されることが望ましい、特に冠動脈拡張病変が始まるとされる第9病日以前に治療が奏効することが重要であり、有熱期間の短縮、炎症反応の早期低下を目指す。

## ○ 治療薬の選択

現時点で最も信頼できる抗炎症療法は、早期に大量（高用量）の完全分子型免疫グロブリンの静注（intravenous immunoglobulin：IVIG）療法を、単回ないしは分割で開始することである。なかでも2g/kg/日の超大量単回投与や、重症度に応じて1g/kg/日を1日または2日連続して投与する方法が、より効果的であるとされている。IVIG療法は用量依存性に効果が高いとされており、川崎病の臨床症状および検査所見をすみやかに沈静化させ、冠動脈病変の発症頻度を低下させることができ

る最善の治療法である。この治療法はすでに欧米でも認められており、多くの教科書にも記載されている。特に 2g/kg/日の単回投与、ないし 1g/kg/日の1日または2日連続の単回投与は、200~400mg/kg/日、3~5日間の分割投与に比し冠動脈瘤形成の頻度も低く、炎症性マーカーを早期に沈静化させる点で有効性が高いとされている。

従来から使用されていた経口アスピリンは、通常 **IVG** と併用するが、欧米で推奨されている 80~100mg/kg の高用量では肝機能障害の発症頻度が高く、抗炎症作用を期待する場合は 30~50mg/kg の中等量で解熱するまで併用投与する。

**IVG** を必要としない軽症例ではアスピリン療法単独でも効果を示すことが多い。

## ○ **IVG** 療法

### 適応

川崎病と診断され、冠動脈障害発生の可能性の高い症例。

使用に関しての適応の基準は意見の一致を見ていないが、わが国ではいわゆる“原田のスコア”や各施設での重症度基準を用いて適応が決定されている。2001年に集計された第16回全国調査成績では、一部の軽症例や自然軽快例を除き、約86%の急性期症で **IVG** が使用されていた。

### 用量

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

従来から 200~400mg/kg/日を3~5日間投与する分割投与が行われてきたが、近年国際的にも 2g/kg/日までの単回投与は分割投与に比し、冠動脈病変の発症頻度が明らかに少ないと認識されてきた、1g/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。いずれにしても血液製剤である **IVG** はその適応、使用量、使用方法には十分な配慮が必要である。

### 投与方法

単回投与は製剤間に注入速度の若干の違いはあるが、12~24時間かけて点滴静注し、

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。また重症度に応じて適宜増減する。投与によるショック、アナフィラキシー様反応や、無菌性髄膜炎等の副反応に対しては十分な観察が必要である。

## ○ IVIG 不応例の治療選択

IVIG 療法開始後 24~48 時間においても反応不良であったり効果が不十分で不応例と判断された場合、いくつかの選択肢がある。効果の判定は通常 24~48 時間後までの解熱傾向や白血球数、好中球数、CRP 値の低下で判断されている。IVIG 療法を開始した急性期患者には 15~25% 程度に不応例が存在することが判明している。これらの不応例に対する治療法については、現在さまざまな検討が行われているが、これまでに報告されているものには下記の治療手段が挙げられる。現時点では IVIG の追加投与が最も多く行われているが、おのおのが併用されることもある。

### IVIG 不応例に対する治療手段（表 1）

- ① IVIG の 1g/kg/日ないし 2g/kg/日（単回投与の追加）
- ② ステロイド\* 療法（パルス療法ないしプレドニゾロン静注または経口療法）
- ③ ウリナスタチン\*\* 静注療法
- ④ アスピリン経口投与
- ⑤ その他\*\*\*

表 1 IVIG 療法以外の治療手段

| 治療法                       | 投与方法   | 副作用と注意点                      |
|---------------------------|--|------------------------------|
| 経口ステロイド<br>（プレドニゾロン）      | 2mg/kg/日 内服 2 週間<br>以後 6 週間かけて漸減中止           | 漸減時再燃あり。巨体動脈瘤とその破裂が高くなる危険性あり |
| ステロイドパルス<br>（メチルプレドニゾロン）  | 30mg/kg/日<br>点滴静注 1~3 日間                     | 高血圧、血栓症、電解質異常                |
| 好中球エラスターゼ阻害剤<br>（ウリナスタチン） | ミラクリッドとして<br>5,000 単位/kg_3~6 回/日<br>点滴静注 数日間 | 白血球減少<br>発疹                  |
| 血漿交換<br>（5%アルブミン液）        | 循環血漿量と同<br>1~3 日間                            | ショック、血管損傷                    |

---

## 注

### \* ステロイド

解熱効果は顕著だが、使用例に巨大冠動脈瘤を合併する例が増加し、また動脈瘤が破裂しやすくなるという本邦での初期の報告によって、これまで禁忌と考えられてきた。しかし、**IVIG** 不応例に対してはプレドニゾロンの静注または経口、ないしはメチルプレドニゾロンのパルス療法の有用性を再認識させる研究が見られる。**IVIG** 不応例に対しての追加療法として急性期の病勢を沈静化させ、重症例に対する治療手段の一つとしての意義をもつ。

### \*\* ウリナスタチン (UTI: ミラクリッド)

国内で多施設から有効性が報告されているが川崎病に対する使用は適応外であり、また最適投与量、投与期間は検討中である。時に発疹、好中球減少などの副作用が認められる事がある。**IVIG** と同じ静脈経路での同時投与は避ける。

### \*\*\* その他

#### 血漿交換療法

他の治療法に反応しない一部の重症例では有効性が報告されているものの、やはり不応例が存在する。また乳児等の体格の小さい児などでは施行上の技術的な問題点が残されている。第一選択とはならない。

---

## ○ 抗血栓療法

川崎病の死亡原因の多くは冠動脈瘤内で形成された血栓による冠動脈の血栓性閉鎖と内膜肥厚による急性虚血性心疾患である。この血栓形成は、急性期に存在する内皮細胞障害や、血小板凝集能の亢進と著明な血小板数増加、血液凝固能亢進、冠動脈瘤内の血流停滞等が要因と考えられている。

### 投与方法

原則として川崎病の診断がつき次第、**IVIG** 療法に抗血小板療法を併用する。急性期は腸管からの吸収が悪く血中濃度の上昇が悪い。通常急性期には中等量( 30～50mg/kg/日 )のアスピリンを使用する。アスピリンは抗血栓療法を期待する場合、解熱後は 3～5mg/kg で併用されることが多い。冠動脈に障害を残さない場合でも、血小板凝集能は数ヶ月間亢進しており、アスピリンは炎症の程度が陰性化した後 2～3ヶ月間は継続されるのが望ましい。

巨大冠動脈瘤を合併した場合にはアスピリン単独では血栓形成を防止できないことも知られており、チクロピジン、ジピリダモールなど他の抗血小板薬や抗凝固薬( ワルファリン )の併用が望ましいとされている( 表 2 )。

表 2 抗血小板薬、抗凝固薬

| 薬剤名                      | 投与量                                    | 副作用と注意点  |
|--------------------------|--|--|
| アセチルサリチル酸<br>(アスピリン)     | 急性期は 30~50mg/kg、分3<br>解熱後は 3~5mg/kg、分1 | 肝機能障害、消化管潰瘍、水痘やインフルエンザに伴う Reye 症候群の発症に注意                               |
| フルルビプロフェン<br>(フロベン)      | 3~5mg/kg、分3                            | アスピリン肝障害の強い時の代替、<br>肝機能障害、消化管潰瘍  |
| ジピリダモール<br>(パルサチン、アキナール) | 2~5mg/kg、分3                            | 高度冠動脈狭窄例での狭心症悪化、<br>出血傾向   |
| チクロピジン<br>(パナルジン)        | 2~5mg/kg、分2                            | 汎血球減少、出血傾向、薬剤性の血栓性<br>血小板減少性紫斑病 (TTP) の発症に注意。<br>投与初期には 2 週間ごとに血液検査が必要 |
| ワルファリン<br>(ワーファリン)       | 0.05~0.12mg/kg、分1                      | INR (1.2~2.0)、トロンボテスト (10~<br>に調節。作用に個人差が大きく、出血性副作用に注意                 |

### 投与期間

冠動脈瘤形成のない例では発症後 2~3 ヶ月頃まで使用する。冠動脈瘤形成例では冠動脈瘤の退縮が確認される時期まで投与が必要である。抗凝固薬(ワルファリン)を使用する際は、INR を測定するかトロンボテストを実施し、最適値になるように投与量を調節する。可能であれば凝固線溶分子マーカーである D-dimer、TAT 等を測定することが望ましい。また抗凝固薬に関しては効果に個人差があり、出血性副作用に十分注意した適正な管理が望まれる。

## ○ 心血管系合併症に対する治療の要約

冠動脈に拡張病変や瘤を形成した場合には、心筋虚血症状の発症には特に慎重な観察が必要であり、血栓形成の抑制を目的として抗血小板療法、抗凝固療法を積極的に行う。心筋炎、心膜炎、不整脈などにより心機能が低下したり、浮腫、体液貯留が著しい場合にはカテコラミン、利尿薬、血管拡張薬等の抗心不全療法を併用する。

[ 冠動脈後遺症の管理については、『川崎病冠状動脈後遺症に対する治療に関するガイドライン』（厚生科学研究、班長：加藤裕久）、『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』（日本循環器学会、循環器病の診断と治療に関するガイドライン研究班、班長：原田研介）を参照 ]

## ○ 全身管理および支持療法

急性期には冠動脈障害のほかに、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、脱水徴候等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 **IVI** 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。