

参考資料2

川崎病における冠動脈瘤の抑制:

アスピリンと免疫グロブリンの治療効果に関するメタアナリシス

Durongpisikul K et al, Pediatrics 1995, 96:1057-1061 より引用

川崎病患児における冠動脈瘤(CAA)に対するアスピリン(ASA)と静注用免疫グロブリン(IVIG)の治療効果に関して、公表文献のメタアナリシスを行った。

1)方法

1967～1993年の全公表臨床試験について、MEDLINEとEMBASEから、“mucocutaneous lymph node syndrome”(急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群、注:川崎病の別称)と“coronary aneurysm / coronary artery aneurysm”(冠動脈瘤)をキーワードとして検索し、得られた文献およびその引用文献を解析した。以下の採用・除外基準を決めてさらに文献を選択し最終的な分析に供した。

採用基準

1. 試験において、患児は川崎病に関する米国CDC (Centers for Disease Control and Prevention)の診断基準を満たしていること。
2. CAA発現率について2週ないし30日時点(急性期、以後30日と記す)および60日までの時点(亜急性期、以後60日と記す)の追跡データを記載している前視方的・後視方的試験。
3. 文献で示されているCAAの定義が、心エコーまたは血管造影で、A)冠動脈の内径が5歳未満児で3mm以上に、5歳以上児で4mm以上にはなっていること、またはB)冠動脈内腔が明らかに異常であること、とされている。

除外基準

1. 治療前にCAAがあった患者を含む試験。
2. 川崎病の非典型例について報告している試験。
3. ステロイドの治療を受けている患者を記載している試験。
4. 既に採択されている他の試験報告に含まれている患者を報告している試験。

患者のグルーピング

1. ASA群: 高用量ASAのみで治療された患者。
2. 低IVIG群: 低用量($\leq 1\text{g/kg}$)IVIGと種々の用量のASAで治療された患者。
3. 高IVIG群: 高用量($> 1\text{g/kg}$)IVIGを3-4日で分割投与され、種々の用量のASAを投与された患者。
4. 単IVIG群: 高用量($> 1\text{g/kg}$)IVIGの単回投与と種々の用量のASAの投与を受けた患者。
5. 高IVIG-低ASA群: 高用量($> 1\text{g/kg}$)IVIGを3-5日で分割投与され、急性期に低用量($\leq 80\text{mg/kg}$)のASAを投与された患者。
6. 高IVIG-高ASA群: 高用量($> 1\text{g/kg}$)IVIGを3-5日で分割投与され、急性期に高用量($> 80\text{mg/kg}$)のASAを投与された患者

統計解析

次の3つの観点から解析した。

1. まず、個々の試験が均質なものであるかどうかを検証した。報告されている全患者の CAA 発現率の平均値を求め、その値から2SD 以上解離した発現率を報告している試験は以後の解析から除外した。残った試験が患者の母集団と方法において均質であると仮定した。
2. 各試験のデータを合わせ統計学的に解析した。各群について p%即ち全患者数に対する CAA を発現した患者の割合を計算した。95%信頼区間(CI)を $p\% \pm 1.96SD$ として求めた。
3. 種々の治療法の間には CAA 発現率(p)の違いがあるかを検証した。

2)結果

2つのデータベースから2811件の文献が同定され、このうち382文献が川崎病とCAAについて言及していた。採用・除外基準により358文献が除かれた。残る24文献(28試験、4151症例)をメタアナリシスに供した。全症例について30日の追跡データが記載されていたが、60日データについては2547症例で使用可能であった。均質性の解析により4試験(注:ASA のみに関するもの1試験を含む)が除外された。

表ト-22に各試験ごとのデザイン、患者数、用量、CAA発現率を示す。24試験中7試験以外は前視方的に実施したものであった。

表ト-23に、各処理群の30,60日目のCAA発現率に関する統計値を示す。低IVIG群のCAA発現率は30日17.3%、60日11.1%であり、同じく高IVIG群では10.3%、4.4%、単IVIG群では2.3%、2.4%であった。

表ト-24では、CAA発現率の群間比較を示す。低IVIG群 vs 高IVIG群では30日および60日のCAA発現率に統計学的な有意差を認めた。高IVIG群 vs 単IVIG群では30日で差を認めたが、60日では有意差がなかった。

(注:表には、IVIG用法用量の比較に関する試験およびデータを元文献から抽出して記載した。)

3)結論

30日目・60日目のCAA発現率は、高IVIG群(注:高用量分割投与群)が低IVIG群(注:低用量分割投与群)より有意に低かった。さらに、30日目の単IVIG群(注:単回投与群)の発現率は高IVIG群(注:高用量分割投与群)より低かったが、60日目では有意差が認められなかった。

表ト-22 メタアナリシスを行った試験一覧

試験	著者	デザイン*	患者数	IVIg 用量 (g/kg × days)	CAA 発現例数(発現率)	
					30 日	60 日
1**	Hwang et al	P	7	0.2 × 5	3(42.9%)	2(28.6%)
			49	0.4 × 5	24(49%)	9(18.4%)
2	Furosho et al	P	40	0.4 × 5	6(15%)	3(7.5%)
			92	0.2 × 5	18(19.6%)	3(9.8%)
			53	0.4 × 5	11(20.8%)	6(11.3%)
			49	0.2 × 5	9(18.4%)	5(10.2%)
			53	0.1 × 5	10(18.9%)	4(7.8%)
3	Harada et al	P	139	0.1 × 5	31(22.3%)	24(14.5%)
			171	0.1 × 5	17(9.9%)	15(8.8%)
			117	0.1 × 5	14(11.7%)	12(10.1%)
			114	0.4 × 5	7(6.1%)	4(3.4%)
7**	Engle MA	P	32	1 × 1	0(0.0%)	0(0.0%)
9	Villian E	P	12	2 × 1	0(0.0%)	0(0.0%)
12	Kryzer et al	R	41	0.4 × 4	5(12.2%)	-
15	Nagashima et al	P	69	0.4 × 3	9(13%)	-
16	Barron KS	P	22	1 × 1	2(9.1%)	2(9.1%)
17	Akagi et al	R	171	0.4 × 4	23(13.4%)	-
18**	Beitzke & Zobel	P	31	0.4 × 4	10(32%)	-
19	Newburger et al	P	74	0.4 × 4	5(6.7%)	2(2.6%)
20	Newburger et al	P	252	0.4 × 4	14(5.5%)	10(3.9%)
			254	2 × 1	6(2.3%)	6(2.3%)
21	Colloridi et al	P	18	0.4 × 5	2(10.5%)	2(10.5%)
23	Ogino et al	P	62	0.4 × 4	11(17.7%)	-
24	Schaad et al	P	9	0.4 × 4	0(0.0%)	-

** 均質性テストにより除外した試験

* P:前方視的試験 R:後方視的試験

表ト-23 各群の CAA 発現率(p)と 95%信頼区間(CI)

治療群	30 日			60 日		
	患者数	CAA(p)	95%CI	患者数	CAA(p)	95%CI
低 IVIG	643	0.173	0.143< p <0.202	638	0.111	0.087< p <0.136
高 IVIG	905	0.103	0.083< p <0.123	616	0.044	0.028< p <0.060
単 IVIG	266	0.023	0.005< p <0.042	251	0.024	0.005< p <0.042

表ト-24 2群間の有意差の検証

治療群比較	30 日		60 日	
	$p_1 - p_2$ at 95%CI	p	$p_1 - p_2$ at 95%CI	p
低 IVIG vs 高 IVIG	0.035< $p_1 - p_2$ <0.105	<0.0001	0.038< $p_1 - p_2$ <0.096	<0.0001
高 IVIG vs 単 IVIG	0.053< $p_1 - p_2$ <0.107	<0.0001	-0.003< $p_1 - p_2$ <0.045	=0.092

参考資料3:

川崎病急性期治療のガイドライン 日本小児循環器学会 2003. 2. 21

川崎病急性期治療のガイドライン

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が投与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療法(IVIG)を、単回ないしは分割で開始することである。中でも 2g/kg/日の超大量単回投与や、重症度に応じて 1g/kg/日を1日又は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事ができる最善の治療法である。この治療法は既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日又は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。

従来より推奨されていた経口アスピリンは、通常 IVIG と併用するが、80~100 mg/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。IVIG 投与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。

IVIG 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、我が国では所謂“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%の急性期症例でIVIG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日又は2日連続、または、

③ 200~400mg/kg/日を3~5日間(分割投与)

従来より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IVIg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IVIg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、幾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が、これらの不応例に対する治療法については、現在様々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次のようなものが挙げられる。現時点ではIVIgの追加投与が最も多く行われているが、各々が併用されることもある。

■ IVIg 不応例に対する治療手段（参照：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***

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易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鎮静化させ、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ことがある。IVIgと同じ静脈経路での同時投与はさける。

***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。また乳幼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1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塞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。

原則として川崎病の診断がつき次第、IVIG 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、血小板凝集能は数カ月間亢進しており、アスピリンは炎症の程度が陰性化した後2~3か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(ワーファリン)の併用が望ましいとされている(参照:表2)。

投与期間:冠動脈瘤形成のない例では発症後2~3か月頃まで使用する。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(ワーファリン)を使用する際は、INR を測定するかトロポテストを実施し、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、出血性副作用に充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、心外膜炎、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他に、心筋炎、心外膜炎、弁膜症、不整脈等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 IVIG を始めとして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充分注意する。

[参照]

表1:IVIIG 以外の治療

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

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(アスピリン)	急性期は 30~50 mg/kg, 分3 解熱後は 3~5 mg/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(フロベン)	3~5 mg/kg, 分3	アスピリン肝障害の強い時の代替え。肝機能障害、消化管潰瘍
ジピリダモール (ペルサンチン、 アンギナール)	2~5 mg/kg, 分3	高度冠動脈狭窄例での狭心症悪化、出血傾向
チクロピジン (パナルジン)	2~5 mg/kg, 分2	汎血球減少、出血傾向、薬剤性の血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の発症に注意。投与初期には2週間毎に血液検査が必要
ワルファリン (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(10~45%)に調節。作用に個人差が大きく、出血性副作用に注意

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
 藺部友良 日赤医療センター小児科
 上村 茂 和歌山県立医大小児科
 赤木禎治 久留米大学小児科
 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
 原田研介 日本大学小児科
 長嶋正実 あいち小児保健医療総合センター
 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

3. 「川崎病における急性期から回復期、慢性期におけるアスピリンの至適投与量に関する研究」

A. 研究目的

川崎病においては、アスピリンを始めとするNSAIDが長年臨床の場で使用されてきたが、その中でもアスピリンは副作用も少なく、最も信頼のおける川崎病の治療薬として捉えられている。しかし慢性期、急性期以後の回復期における適応に問題が提示されたため今回実態調査を行った。

B. 研究方法

この20年間に報告されてかつエビデンスの高い報告、テキストを抽出し、使用結果、推奨状況を考察し、チェックリストを作成した。

C. 研究結果と考察

川崎病罹患児においても概ね、安全に且つ有効に使用されている状況が明かとなった。

アスピリン

1. 医薬品名, 剤型, 必要と考えられる対象年齢, 効能・効果 (対象疾患), 対象患者数	
a. 医薬品名 (一般名・商標名)	一般名: アスピリン, 商標名: 日本薬局方アスピリン, バイアスピリン錠 100mg, パファリン 81mg 錠など
b. 剤型	粉末製剤, 腸溶錠, 制酸緩衝錠
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい ・ いいえ
d. 対象年齢	粉末製剤: 制限なし。 腸溶錠・制酸緩衝錠: 錠剤の嚥下が可能な年齢であること。
e. 効能・効果, 対象疾患	・ 川崎病
f. 年間症例数の予測 (5 万例を超えるか?)	6500 ~ 8000 例 [第 16 回川崎病全国調査成績 (添付資料-1) で報告された 1998 ~ 2000 年の新規罹患者数]
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	バイエル薬品株式会社 (アスピリン腸溶錠 100 mg), ライオン株式会社及びブリストル・マイヤーズ株式会社 (パファリン 81 mg 錠) など
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認: 有 ・ 無 小児での承認: なし 開発状況 (製剤追加の場合も含む): 以下の薬剤について, 「川崎病」の効能追加申請が, 医薬審第 104 号通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づいて行われている。 ・ バイアスピリン錠 100 mg 及び日本薬局方アスピリン アスピリン末「バイエル」(バイエル薬品): 2002 年 12 月 24 日及び 2004 年 2 月 24 日 ・ パファリン 81 mg 錠 (ライオン株式会社): 2003 年 12 月 19 日 ・ 日本薬局方アスピリン アスピリン「ヨシダ」(吉田製薬): 2003 年 12 月 19 日 ・ 日本薬局方アスピリン アスピリン「メタル」及びアスファネート錠 81 mg (中北薬品): 2003 年 12 月 19 日 ・ 日本薬局方アスピリン アスピリン「ホエイ」: 2003 年 12 月 22 日 ・ ニトギス錠 81 mg (シオノケミカル): 2003 年 12 月 24 日 ・ バッサミン錠 81 mg (大洋薬品工業): 2003 年 12 月 24 日 ・ ファモター 81 mg 錠 (鶴原製薬): 2003 年 12 月 22 日
c. 海外での開発・販売企業	①米国: バイエルヘルスケア社 (アスピリン腸溶錠 81, 325 mg, 小児用チュアブル錠 81 mg), グラクソ・スミスクライン社 (アスピリン腸溶錠 81, 325, 500 mg) など ②欧州 (イタリアなど): バイエルヘルスケア社 (アスピリン腸溶錠 100 mg) など
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	1. 成人での承認: 有 ・ 無 (なお, イタリアにおける川崎病に関する承認内容については, 成人・小児の区別はなされていない) 2. 小児での承認: 有り イタリアでは, 「川崎病症候群の患者における血栓症の予防」が 1995 年 11 月に, ベルギーでは「川崎症候群 (特に乳児, 小児における川崎症候群) における心血管障害の予防」が, アスピリン腸溶錠 100 mg に対して承認されている。
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	日本薬局方アスピリン, バイアスピリン錠 100 mg, パファリン 81mg 錠など
b. 効能・効果, 対象疾患	① 日本薬局方アスピリン ・ 慢性関節リウマチ, リウマチ熱, 変形性関節症, 強直性脊椎炎, 関節周囲炎, 結合織炎, 術後疼痛, 歯痛, 症候性神経痛, 関節痛, 腰痛症, 筋肉痛, 捻挫痛, 打撲痛, 痛風による痛み, 頭痛, 月経痛・ ・ 下記疾患の解熱 鎮痛急性上気道炎 (急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む) ② バイアスピリン錠 100 mg, パファリン 81mg 錠 ・ 下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制

	<p>狭心症（慢性安定狭心症，不安定狭心症）</p> <p>心筋梗塞</p> <p>虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA），脳梗塞）</p> <ul style="list-style-type: none"> 冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制
c. 用法・用量	<p>① 日本薬局方アスピリン</p> <ul style="list-style-type: none"> 慢性関節リウマチ，リウマチ熱，変形性関節症，強直性脊椎炎等に用いる場合 通常，成人にはアスピリンとして，1回0.5～1.5g，1日1.0～4.5gを経口投与する。 なお，年齢，疾患，症状により適宜増減する。ただし，上記の最高量までとする。 急性上気道炎に用いる場合 通常，成人にはアスピリンとして，1回0.5～1.5gを頓用する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。ただし，原則として1日2回までとし，1日最大4.5gを限度とする。また，空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 <p>② バイアスピリン錠 100 mg</p> <p>通常，成人にはアスピリンとして100mgを1日1回経口投与する。 なお，症状により1回300mgまで増量できる。</p> <p>③ パファリン81mg 錠</p> <p>通常，成人には1錠（アスピリンとして81mg）を1回量として，1日1回経口投与する。 なお，症状により1回4錠（アスピリンとして324mg）まで増量できる。</p>
d. 使用上の注意，慎重投与，禁忌等の記載内容	別添「添付文書」参照（添付資料2～4）
e. その他の問題点	同上
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	川崎病患者に対し，剤型の異なる製剤が適正に使用されていくためには，各製剤「使用上の注意」について，「禁忌」，「慎重投与」などの項目について統一を図るとともに，「小児への投与」についてそれぞれ変更する必要があると考えられる。
4. 海外の添付文書の記載内容，承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況：川崎病については未承認
	<p>添付文書の記載内容：（添付資料5）</p> <p>効能・効果，対象疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> 血管系適応症〔虚血性脳卒中，一過性脳虚血発作（TIA），急性心筋梗塞，心筋梗塞の再発予防，不安定狭心症，慢性安定狭心症〕： <ol style="list-style-type: none"> 虚血性脳卒中あるいはフィブリン血小板塞栓によるTIAがある患者における死亡と非致死性脳卒中の複合リスクの減少 急性心筋梗塞が疑われる患者における血管系死亡リスクの減少 心筋梗塞歴又は不安定狭心症歴を有する患者における死亡と非致死性心筋梗塞の複合リスクの減少 慢性安定狭心症患者における心筋梗塞と突然死の複合リスクの減少 血行再建術〔冠動脈バイパス術（CABG），経皮経管冠動脈形成術（PTCA），頸動脈内膜切除術〕： アスピリンの適用が推奨されるような病状が既に存在する血行再建術（CABG，PTCA，又は頸動脈内膜切除術）施行後の患者 リウマチ性疾患〔慢性関節リウマチ，若年性関節リウマチ，脊椎性関節症，変形性関節症，並びに全身性エリトマトーデス（SLE）に伴う関節炎及び胸膜炎〕： 慢性関節リウマチ，若年性関節リウマチ，脊椎性関節症，変形性関節症，並びに全身性エリトマトーデス（SLE）に伴う関節炎及び胸膜炎の症状の改善 <p>用法・用量</p> <p>アスピリンの1回量を，水分制限されている患者でない限り，コップ1杯の水とともに服用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 虚血性脳卒中及び一過性脳虚血発作（TIA）：50～325mgを1日1回，継続治療する。 急性心筋梗塞の疑い：初回量160～162.5mgを，心筋梗塞が疑われたらすぐに投与する。1日160～162.5mgの維持量を梗塞後30日間継続する。30日経過後は，

	<p>再発性心筋梗塞予防のための用法及び用量に基づいて治療する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・心筋梗塞の再発予防：75～325mgを1日1回，継続治療する。 ・不安定狭心症：75～325mgを1日1回，継続治療する。 ・慢性安定狭心症：75～325mgを1日1回，継続治療する。 ・冠動脈バイパス術（CABG）：術後6時間から，1日325mgを投与する。治療は術後1年間継続する。 ・経皮経管冠動脈形成術（PTCA）：術前2時間に初回量325mgを投与する。維持量は，1日160～325mg，継続治療する。 ・頸動脈内膜切除術：80mg 1日1回～650mg 1日2回投与を術前より開始することが推奨される。継続治療する。 ・慢性関節リウマチ：初回量3gを1日数回に分けて投与する。抗炎症効果が必要な場合には，血漿中サリチル酸濃度が目標値の150～300μg/mLとなるように増量する。血漿中濃度が200μg/mLを上回る高用量では，毒性の発現頻度が高くなる。 ・若年性関節リウマチ：初回量1日体重1kgあたり90～130mgを1日数回に分けて投与する。抗炎症効果が必要な場合には，血漿中サリチル酸濃度が目標値の150～300μg/mLとなるように増量する。血漿中濃度が200μg/mLを上回る高用量では，毒性の発現頻度が高くなる。 ・脊椎性関節症：1日あたり4gを最高量として，1日数回に分けて投与する。
	<ul style="list-style-type: none"> ・変形性関節症：1日あたり3gを最高量として，1日数回に分けて投与する。 ・全身性エリトマトーデス（SLE）に伴う関節炎及び胸膜炎：1日あたり3gを最高量として，1日数回に分けて投与する。抗炎症効果が必要な場合には，血漿中サリチル酸濃度が目標値の150～300μg/mLとなるように増量する。血漿中濃度が200μg/mLを上回る高用量では，毒性の発現頻度が高くなる。 <p>使用上の注意，慎重投与，禁忌等の記載内容</p> <p>禁忌</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アレルギー：アスピリンは非ステロイド系抗炎症薬に対するアレルギーを有する患者，並びに喘息，鼻炎，鼻ポリープの症状を有する患者に対しては禁忌である。アスピリンは重篤な蕁麻疹，血管性水腫あるいは気管支攣縮（喘息）を誘発することがある。 ・ライ症候群：アスピリンは小児あるいは十代のウイルス感染症患者に対しては，ある種のウイルス性疾患ではアスピリンは，発熱の有無に関わらず使用するべきではない。 <p>警告</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アルコール摂取に係る警告：毎日3回以上の飲酒を行う患者には，アスピリン服用期間中に大量のアルコール摂取を継続することによる出血リスクについて助言を行うべきである。 ・血液凝固異常：低用量のアスピリンでも血小板機能を抑制し出血時間を延長させる。これは，先天性（血友病）あるいは後天性（肝疾患あるいはビタミンK欠乏症）の出血性障害を有する患者に有害な影響を及ぼしうる。 ・胃腸管に対する副作用：胃腸管に対する副作用としては，胃痛，胸やけ，嘔気，嘔吐，大量消化管出血などがある。消化不良等の軽度の上部消化管症状はめずらしくなく，治療中に発現しうる。医師は，消化管症状の既往がない場合も，潰瘍形成及び出血の徴候に注意すべきである。医師は，患者に対し，胃腸管に対する副作用の徴候と症状，並びに発現時の対応について説明するべきである。 ・消化性潰瘍疾患：活動性の消化性潰瘍の既往歴を有する患者には，アスピリンを投与しないこと。 <p>使用上の注意</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腎不全：重篤な腎不全患者（糸球体ろ過率：10mL/min未満）には，アスピリンを投与しないこと。 ・肝不全：重篤な肝不全患者には，アスピリンを投与しないこと。 ・ナトリウム制限食：うっ血性心不全や腎不全などのアスピリン貯留状態にある患者には，ナトリウム塩を含有するアスピリン緩衝製剤はナトリウム含有率が高いため，投与しないこと。

	<ul style="list-style-type: none"> 臨床検査：アスピリンは肝酵素値上昇，血中尿酸値上昇，血清クレアチニン値上昇，高カリウム血症，出血時間延長を伴うとされている。 <p>小児等への投与</p> <p>若年性関節リウマチも対する投与は，よく管理された臨床試験の成績に基づいて推奨されている。初回量 1 日体重 1kg あたり 90～130mg を 1 日数回に分けて投与する。抗炎症効果が必要な場合には，血漿中サリチル酸濃度が目標値の 150～300μg/mL と なるように増量する。血漿中濃度が 200μg/mL を上回る高用量では，毒性の発現頻度が高くなる。</p>
欧州の状況	<p>イタリア：「川崎症候群患者における血栓症の予防」の「効能・効果」が承認されている（承認日：1995 年 11 月 27 日）。</p> <p>このほか，ベルギーで「川崎症候群患者における心血管障害の予防」の「効能・効果」が承認されている（承認日：1997 年 10 月 6 日）。</p> <p>添付文書の記載内容（イタリア）：（添付資料 6）</p> <p>効能・効果，対象疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> 心筋梗塞後の患者，不安定狭心症，慢性安定狭心症の患者及び複数の危険因子（動脈性高血圧，高コレステロール血症，肥満，糖尿病，虚血性心疾患の家族歴）を有する患者の冠動脈血栓症の予防 一過性脳虚血発作（TIA）及び脳卒中後の患者における虚血性閉塞の発現の予防 冠動脈バイパス及び経皮経管冠動脈形成術（PTCA）における再閉塞の予防 体外循環又は血液透析及び川崎病症候群の患者における血栓症の予防 <p>用法・用量</p> <p>1錠（100mg）を 1 日 1 回投与する。</p> <p>本剤は十分量の液体（コップに 1/2～1 杯の水）とともに，できれば食後又は胃に食物が十分入っているときに投与すること。</p> <p>本剤は医師の明確な処方なしに大量に投与すべきではない。</p> <p>使用上の注意，慎重投与，禁忌等の記載内容</p> <p>禁忌</p> <ul style="list-style-type: none"> アセチルサリチル酸，サリチル酸及び本剤の他成分に対し過敏症のある場合 出血傾向が確認されている場合・胃潰瘍及び十二指腸潰瘍 喘息及び腎不全 妊娠最終の 3 ヶ月間，特に最後の 1 週間はどのような場合にも本剤の使用を避けること。 <p>注意</p> <p>以下の患者では医師の管理下で注意して用いるべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗凝固剤（例えば，クマリン誘導体やヘパリン，ただし，低用量ヘパリン療法を除く）の治療を同時に受けている患者 グルコース-6-リン酸脱水素酵素の欠損患者 喘息のある患者 サリチル酸，他の消炎/抗リウマチ薬剤あるいは他のアレルギー性物質に対し過敏症のある患者 慢性又は再発性の胃腸障害の患者 腎機能障害のある患者 <p>手術前の使用は手術中の止血を妨げることがある。</p> <p>小児等への投与</p> <p>インフルエンザあるいは水痘のようなウイルス感染症のある幼児又は小児に本剤を投与する場合は，投与前に医師に相談し，治療中に持続する嘔吐及び重度の眠気があらわれた場合には投与を中止して医師に相談すること。</p>
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可，レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochrane Review の評価	現時点では，川崎病に対するアスピリンの効果等に関する Cochrane Review は行われていない。なお，Review プロトコールは公表されている（添付資料-7）。
Cochrane Review の採用文献	なし

5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌)名, ページ, 版, 発行年など	記載内容の抜粋
小児科学, 第2版, 医学書院 古川漸: 川崎病 769-774 (2002) (添付資料-8)	急性期の治療 アスピリン療法: 急性期の抗凝固ないし抗炎症作用として30~50mg/kg/日(分3)を経口投与する。肝障害(GOT200単位以上)がある場合はアスピリンを中止して,フルルビプロフェン4mg/kg/日(分3)の経口投与を行う。抗血小板剤であるジピリダモール5mg/kg/日(分3)の経口投与を併用することもある。アスピリンは炎症反応の改善後,5~10mg/kg/日(分1)とし,冠動脈病変併発のない順調例では1~2ヵ月で中止する。 急性期治療の流れ: 現時点では,アスピリン療法とIVGG療法(原田のスコア7項目中4項目以上を,第9病日以内に満たす患者を適応対象とする)がスタンダードな治療法である。しかしIVIG療法により冠動脈病変併発率は減少したものの,いまだに約10%に冠動脈病変の併発をみる。巨大冠動脈瘤併発例,IVGG療法に反応せず炎症反応が続くIVGG不応例など,治療に難渋する症例に遭遇する。IVGG療法不応例ではIVGG再投与やステロイド薬を使用するが,その方法施設によって異なり,難治例に対する確定した治療プロトコールはない。 遠隔期の治療 薬物療法: 発症1~2ヵ月以後の残存した冠動脈病変併発例に対する治療は,血栓形成,急性心筋梗塞及び冠動脈狭窄病変の進展を防ぐことである。アスピリン,チクロピジン,ジピリダモール,ワルファリンカリウムを投与する。
New 小児科学, 南江堂 宮脇利男: 川崎病 269-271 (1999) (添付資料-9)	治療 急性期には大量 γ -グロブリン療法が行われる。 γ -グロブリン投与開始後24時間以内に,多くの例で解熱,臨床症状の改善をみる。また,本療法が冠動脈瘤の発生率を有意に減少させることが明らかとなっている。通常, γ -グロブリン200~400mg/kg/日を3~5日間連続投与を行う。 抗凝固療法としてアスピリン投与を行う。急性期には30~50mg/kg/日,回復期には少量(5mg/kg/日)1回投与を少なくとも6~8週間維持する。冠動脈炎を併発する場合には,改善するまでアスピリン投与を持続する。ジピリダモールやワルファリンを併用することもある。 また,急性期の症状には第Ⅷ因子補充が著効する。
小児科学, 第8版, 文光堂 保崎純郎: 川崎病 457-481 (2000) (添付資料-10)	治療 川崎病診断後,直ちに入院させ, γ -グロブリン200~400mg/kg/日を5日間静脈注射する。さらに抗凝固剤としてアスピリン30~50mg/kg/日を投与する。冠動脈病変が合併しない例では,急性期が過ぎたらアスピリンは5~10mg/kg/日に減量し,約2ヵ月で投与を中止する。一方,断層心エコー検査で冠動脈病変を認めた例ではジピリダモール5mg/kg/日やワーファリン2mg/kg/日などを併用する。なお,患児がインフルエンザや水痘に罹患したらReye症候群の発症予防のためアスピリンを中止し,ジピリダモールを服用する。抗生剤は川崎病の診断が確定ならば投与しない。副腎皮質ステロイド剤は通常使用しないが,もし投与する場合には必ず抗凝固剤を併用する。近年,主要冠動脈に高度の狭窄病変があり,進行している例では冠動脈バイパス手術が行われ効果を上げつつある。
標準小児科学, 第5版, 医学書院 川崎病 345-347 (2003) (添付資料-11)	治療 アスピリン(有熱期は30mg/kg/日,解熱後は5~10mg/kg/日,経口投与)と γ -グロブリン大量療法(200~400mg/kg/日,5日間点滴,あるいは2g/kg/日1回点滴)の併用療法を行う。 γ -グロブリンは5日間連続投与よりも2g/kg1回投与の方が優れた効果を示すとされている。
新臨床内科学, 第8版, 医学書院 橋本博史: 川崎病 1886-1887 (2002) (添付資料-12)	治療 川崎病の多くは経過が良好で,抗炎症,血栓防止のためにアスピリンが用いられる。ステロイドは重症例に用いられるが,動脈瘤形成の要因となる可能性がある。冠動脈炎による動脈瘤破裂の危険性がある場合には,外科的手術が施行される。

<p>内科学, 第7版, 朝倉書店 加藤裕久: 川崎病の冠状動脈障害 543-544 (1999) (添付資料-13)</p>	<p>治療 急性期には抗血栓薬, 抗炎症薬として aspirin と大量γ-globulin を用いる。冠動脈瘤を残した例では少量の aspirin を続ける。さらに1~2年後に冠状動脈造影検査を行い, 動脈瘤が regress したか, または動脈瘤病変や狭窄病変が残存したかをみる。病変の残存があればさらに aspirin を続け, 血栓性閉塞を予防する。急性の血栓性閉塞に対しては血栓溶解療法の有効な例もある。閉塞性病変をきたした例ではカテーテル治療 (PTCA, ステント, ロタブレーターなど) やバイパス手術の必要な例もある。</p>
<p>Nelson Textbook of Pediatrics, 16th edition, W. B. Saunders Co., Rowley AH and Shulman ST: Kawasaki Disease 725-727 (2000) (添付資料-14)</p>	<p>Treatment of Kawasaki disease (和訳) 急性期: 静注用ヒト免疫グロブリン (IVIG) 2g/kg 単回投与 (10~12時間持続点滴静注) とアスピリン 80~100 mg/kg/日 (分4, 6時間毎) の経口投与の併用を14病日まで継続する。 回復期: アスピリン 3~5mg/kg/日 (分1) の経口投与を, 発症後6~8週間行う。冠動脈異常を有する者に対する長期治療: ジピリダモール 4~6 mg/kg/日 (分2又は分3) 経口投与の併用下又は非併用下で, アスピリン 3~5 mg/kg/日 (分1) の経口投与を行う (極めて血栓形成リスクが高いと見られる患者については, ワルファリンも追加される)。</p>
<p>Rudolph's Pediatrics 21th edition, McGraw-Hill Kawasaki disease 844-845 (2001) (添付資料-15)</p>	<p>Treatment (和訳) 川崎病の急性期治療では, アスピリン 80~100mg/kg/日及び IVIG 2g/kg 単回投与 (12時間持続点滴静注) が行われる。通常, IVIG 投与は, 速やかな解熱と症状の寛解をもたらす。(中略) 発症後第2週より, 血小板凝集を阻害するために, アスピリンの用量を 3~5mg/kg/日に減量し, さらに4~6週間投与を継続する。この時点で冠動脈障害が認められない場合には, アスピリンの投与を中止する。</p>
<p>Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardio-vascular Medicine 6th edition, Kawasaki disease: 1630-1634 (2001) (添付資料-16)</p>	<p>Treatment Aspirin (和訳) アスピリンは, 抗炎症作用及び抗血栓作用のため, 川崎病に対する標準的治療とされているが, 冠動脈瘤の発現頻度の低下をもたらさない。アスピリンは, 通常, 川崎病として診断された時点から, 80~100 mg/kg/日 (分4) 投与する。解熱後は, 3~5 mg/kg/日の抗血小板療法に減量し, 6~8週間にわたり経口投与する。冠動脈瘤を認める小児には, 抗凝固薬又は他の抗血小板薬の併用・非併用下で, 期間を限定することなくアスピリンを投与する。</p>
<p>ガイドライン名, 掲載雑誌, 発行年など</p>	<p>記載内容の抜粋</p>
<p>川崎病の治療および管理基準 (1983) 〔厚生省川崎病研究班〕 日本小児科学会雑誌 1983; 87: 1717-1719 (添付資料-17)</p>	<p>I. 急性期における治療の原則 具体的治療方法 投与開始時期: 本症の疑いがもたれた時, 直ちに投与を開始する。 投与量と期間 アスピリン 30~50mg/kg/日 (分1) [有熱期間] 10~30mg/kg/日 (分1) [後遺症のない限りは下熱後から急性反応が正常化するまで] II. 急性期以後の治療と管理 以下の患者について, 抗血栓薬の投与を, その後の経過に応じて不必要と考えられるまで続ける。 1) 回復期以後の冠動脈造影検査で異常が認められる者, 2) 発症2ヵ月以内の断層心エコーにより冠動脈の拡張あるいは瘤形成を認められる者, 3) 発症2ヵ月以後も断層心エコー法冠動脈造影検査のいずれも実施しなかったものの, 心血管系の後遺症が疑われる者 (虚血性心電図変化を認めた者, 弁膜症を残した者, 心膜炎のあった者, 腋窩動脈瘤などの末梢動脈瘤を認めた者, 又はスコア6点以上の者) アスピリン 30mg/kg/日 隔日/回投与 10mg/kg/日 連日/回投与</p>

<p>川崎病心血管後遺症の病態と治療・管理の手引き (1986) 〔厚生省川崎病研究班 「心血管後遺症」小委員会及び「外科的治療」小委員会〕</p> <p>日本小児科学会雑誌 1986 ; 90 : 1399-1401 (添付資料-18)</p>	<p>1. 冠状動脈瘤・拡大性病変 冠状動脈瘤が残存した患児には血栓予防の目的で抗血小板剤であるアスピリンが一般的に用いられる。急性期以降は5～10mg/kgを1日1回投与する。またフルビプロフェン (2mg/kg, 分3), ジピリダモール (5mg/kg, 分3), チクロピジン (5mg/kg, 分2) なども使用されている。前に述べた危険因子 (① 巨大冠状動脈瘤 (直径8mm以上), ② 冠状動脈瘤の形態が球状, ソーセージ状及び多発性のもの) を持った患児では単一の抗血栓剤では十分でないこともあり, アスピリンと他の抗血栓剤の併用も考慮する。</p> <p>2. 冠状動脈の閉塞性病変 アスピリンなどの抗血栓療法を行う。狭心症例ではカルシウム拮抗剤, β遮断剤, 亜硝酸剤などの使用も考慮する。</p>
<p>川崎病急性期治療のガイドライン (2003) 〔日本小児循環器学会 学術委員会〕</p> <p>日本小児科学会雑誌 2003 ; 107 : 1713-1715 (添付資料-19)</p>	<p>治療薬の選択 従来より推奨されていた経口アスピリンは, 通常 IVIG と併用するが, 欧州で推奨されている80～100 mg/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。IVIG投与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。</p> <p>抗血栓療法 原則として川崎病の診断がつき次第, IVIG 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, 血小板凝集能は数カ月間亢進しており, アスピリンは炎症の程度が陰性化した後2～3ヵ月間は継続されるのが望ましい。</p>
<p>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 (2003) 〔日本循環器学会等の合同研究班〕</p> <p>Circulation J 2003 ; 77 : Suppl. IV, 1111-1152 (添付資料-20)</p>	<p>① 抗血小板薬 川崎病では発症直後の急性期に血小板数がやや減少し, 回復期には増加する。……血小板凝集能は発症後3ヵ月以上, 時に数ヵ月～1年にわたって亢進した状態が持続する。これにより冠動脈に障害を残さなかった症例においても, 概ね3ヵ月を目安に少量の抗血小板薬を投与することが望ましい。……一方, 冠動脈に拡張または瘤を形成した川崎病既往症例では, 虚血性心疾患の予防, 血小板の活性化による血栓形成助長の予防の目的で, 抗血小板薬を継続して投与すべきである。また, 急性心筋梗塞を発生した症例においても, 発症直後の症例から陳旧化したものまで抗血小板薬の少量投与と抗凝固薬を継続するのが良いと考えられる。</p> <p>用法・用量: 小児においては, シクロオキシゲナーゼ阻害により血小板二次凝集抑制作用を示すアスピリンの少量投与 (2～5mg/kg/日, 分1) が一般的であるが, PDE-V阻害薬であるジピリダモール (2～5mg/kg/日, 分3) の併用は相乗効果が期待できるので, アスピリンの用量を減量できる。</p>
<p>Diagnosis and Therapy of Kawasaki Disease in Children (1993) 〔American Heart Association〕</p> <p>Circulation 1993 ; 87 : 1776-1780 (添付資料-21)</p>	<p>Therapy During Acute Stage (和訳) 高用量アスピリンは, 単独でも川崎病の急性症状, とくに発熱の緩和をもたらす。アスピリン80～100mg/kg/日とIVIGの併用投与は, アスピリン単独投与に比して, 抗炎症効果がより速やかに発現し, 冠動脈障害の発現率を低下させるとみられる。川崎病患児では, アスピリンの吸収は低下しており, 明らかな不応例又は他の特定の状況下では, 血清中濃度のモニタリングは有益である。</p> <p>解熱後は, アスピリンの用量を, 抗血栓作用を得るため, 3～5mg/kg/日 (分1) に減量する。低用量アスピリンの投与は, 約6～8週間継続し, 心エコーで冠動脈障害のないことが確認された場合に中止する。……冠動脈障害が確認される場合には, 期間を限定することなく低用量アスピリンの投与を継続し, 患者は長期間小児循環器の専門医のフォローアップを受ける。</p> <p>Recommended Therapy During the Acute Stage of Kawasaki Disease (和訳) IVIG 2g/kg 単回投与 (12時間持続点滴静注, 推奨療法) 又は400mg/kg/日 4日間投与 (2時間持続点滴静注/日, 代替療法) 及び アスピリン</p>

	<p>解熱するまで 80～100mg/kg/日 (分4) 経口投与 (*), 解熱後 6～8 週間 3～5mg/kg/日 (分1) 経口投与 (**)</p> <p>(*) 第 14 病日までの高用量アスピリン投与が推奨されることもある。 (**) 冠動脈障害が心エコーで認められない場合には、発症後 6～8 週間でアスピリン投与を中止する。冠動脈障害がある場合は、期間を限定することなく、投与を継続する。</p>
<p>Guidelines for Long-term Management of Patients with Kawasaki disease [American Heart Association]</p> <p>Circulation 1984; 89: 916-922 (添付資料-22)</p>	<p>Management Based on Risk Stratification (和訳)</p> <p>患者のリスクレベルに応じて、アスピリンを用いる長期抗血小板療法を行うことが推奨される。アスピリンとジピリダモールの併用療法は、その有効性を支持するデータはないものの、行われることがある。</p> <p>リスクレベル</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) リスクレベル I : 心エコー上の冠動脈の変化が、発症後全く認められない患者発症後 6～8 週間以降の抗血小板療法は不要である。 2) リスクレベル II : 心エコーにおいて、一過性の冠動脈拡張が認められたものの、急性期 (発症後 6～8 週間) 中に消失した患者発症後 6～8 週間以降の抗血小板療法は不要である。 3) リスクレベル III : 心エコー又は血管造影において、軽度～中等度の孤立性冠動脈瘤が認められる患者アスピリン 3～5mg/kg/日 (分1) の投与を、少なくとも冠動脈障害が消失するまで継続する。水痘又はインフルエンザに罹患している患者に対しては、Reye 症候群のリスクを抑えるために一時的にアスピリン投与を中止し、代替としてジピリダモール (2～3mg/kg, 1日2～3回) の投与を通常2週間行う。アスピリンが長期間投与される患者においては、Reye 症候群のリスクを抑えるために、インフルエンザワクチンの接種が推奨される。 4) リスクレベル IV : 心エコーにおいて、1つ以上の巨大冠動脈瘤あるいは多数の軽度～中等度の冠動脈瘤を有するが、冠動脈閉塞は認めない患者 (血管造影による確認が望ましい) アスピリン 3～5mg/kg/日の投与を、ワルファリンナトリウム (INR : 2.0～3.0) 併用又は非併用の条件で、長期間行う。(Reye 症候群に対する記載はリスクレベル III を参照) 5) リスクレベル V : 血管造影において、冠動脈閉塞が認められる患者ワルファリン併用又は非併用の条件で、抗血小板療法を長期間行う (リスクレベル IV に準ずる)。さらに、心筋酸素消費量を低下させるために、カルシウム拮抗薬の投与も考慮する。(Reye 症候群に対する記載はリスクレベル III を参照)
<p>Antithrombotic Therapy in Children (2000)</p> <p>[American College of Chest Physicians (ACCP), the 6th ACCP Consensus Conference]</p> <p>Chest 2001; 119, 344S-370S (添付資料-23)</p>	<p>Indications for Antithrombotic Therapy in Pediatric Patients Kawasaki's disease (和訳)</p> <p>川崎病患者では、まず抗炎症薬として高用量のアスピリンを投与し (80～100mg/kg/日, 急性期, 発症後第 14 日まで), その後, 冠動脈瘤血栓及びそれに起因する心筋梗塞 (川崎病患者における主たる死因) を抑制するための抗血小板薬として, 低用量に減量してアスピリンを投与する (3～5mg/kg/日, 7 週間以上)。</p> <p>Recommendations, Treatment of Kawasaki Disease in Children (和訳)</p> <p>IVIg 2g/kg 単回投与との併用下で, 抗炎症薬として, アスピリン 80～100mg/kg/日を急性期 (第 14 病日まで) に投与する。その後は, 冠動脈瘤形成部位における血栓形成の抑制のため, 7 週間以上にわたり, アスピリン 3～5 mg/kg/日を投与する。</p>
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容 (カテゴリーについては適宜変えて可)	
対象とする年齢の小児の PK データ・臨床薬理学的研究データ	
著者, 雑誌名, ページ, 発行年など	記載内容のサマリー
<p>白幡聡ら:</p> <p>川崎病に対するアスピリンの最適投与方法 抗血栓療法の立場からの検討</p> <p>日本小児科学会雑誌 1985; 89: 2207-2214 (添付資料-24)</p>	<p>発症後 1ヵ月以上を経過した川崎病患者 41 例 (平均年齢: 2.1±2.0 歳) に 1～50 mg/kg/日のアスピリンを最低 1ヵ月間連日投与し, 血小板凝集能及び血漿中 thromboxane B₂ (TXB₂) 及び 6-keto-prostaglandin F_{1α} (6-keto PGF_{1α}) 値を測定した。</p> <p>その結果, 血小板凝集能抑制及び血漿中 TXB₂ 値低下は, アスピリンの投与量に関係なく, 殆どの症例で観察されたが, 2.5 mg/kg/日以下の投与例の一部には, 抑制は認められなかった。また, 6-keto PGF_{1α} 値に関しては, 1～30 mg/kg/日のいずれの用量でも投与前後に変化はみられなかった。</p>

<p>Akagi T et al. : Salicylate treatment in Kawasaki disease: high dose or low dose</p> <p>Eur J Pediatr 1991; 150: 642-646 (添付資料-25)</p>	<p>発症後7日以内の川崎病急性期患者60例を対象とし、アスピリン高用量(100 mg/kg/日)投与群30例と低用量(30mg/kg/日)投与群の各30例について、有熱期間、GPT、血漿中TXB₂及び6-keto-PGF_{1α}値を測定した(IVIG非併用下での試験)。</p> <p>その結果、有熱期間(平均±SEM)は、高用量群の方が低用量群よりも有意に短かった(3.2±0.3日 vs 5.4±0.8日, p<0.05)。しかしながら、血清中GPT値も、高用量群の方が低用量群よりも高く(157±34 IU/L vs 48±11 IU/L, p<0.05)、発症後1ヵ月以降の冠動脈障害(CAL)発現頻度には差は認められなかった[17% (5/30) vs 23% (7/30)]。血漿中TXB₂値は両群両群とも検出限界未満(<20pg/mL)まで低下したが、6-keto PGF_{1α}値は高用量群においてのみ低下が認められた(投与14日:39±8L vs 159±65 pg/mL)。また、血清中GPT値及び血漿中6-keto-PGF_{1α}値は、血清中サリチル酸濃度と関連していた(p<0.05)。</p>												
<p>二重盲検等の対照薬を用いた比較試験</p>													
<p>著者、雑誌名、ページ、発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー</p>												
<p>Kato H et al. : Kawasaki disease: Effect of treatment on coronary artery involvement</p> <p>Pediatrics 1979; 63: 175-179 (添付資料-26)</p>	<p>発症後7日以内の川崎病急性期患者92例を対象とし、プレドニゾン(2~3 mg/kg/日から1.5mg/kg/日に減量)単独投与群(17例)、プレドニゾン+ワルファリン併用投与群(7例)、プレドニゾン+アスピリン30 mg/kg/日併用投与群(7例)、アスピリン30 mg/kg/日単独投与群(36例)、無治療対照(抗菌薬セファレキシン50 mg/kg/日のみ)群(25例)のいずれかの治療を行った。これら薬剤の投与期間は4週間であり、発症後1~2ヵ月においては、アスピリン30mg/kg/日を投与した。各投与群の間で、発症後1~2ヵ月に冠動脈造影検査を行い、CALの発現頻度を比較した。</p> <p>その結果、冠動脈瘤発現頻度は、プレドニゾン単独投与群のCAL発現頻度は、プレドニゾン+アスピリン併用投与群、アスピリン単独投与群及び無治療対照群に比して有意に高かった(下表)。</p> <p>冠動脈瘤発現頻度</p> <table border="1" data-bbox="596 1106 1362 1388"> <thead> <tr> <th>試験群</th> <th>冠動脈瘤発現頻度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プレドニゾン単独</td> <td>64.7% (11/17)*, #, †</td> </tr> <tr> <td>プレドニゾン+ワルファリン</td> <td>28.6% (2/7)</td> </tr> <tr> <td>プレドニゾン+アスピリン</td> <td>0% (0/7)</td> </tr> <tr> <td>アスピリン単独</td> <td>11% (4/36)</td> </tr> <tr> <td>対照(抗炎症薬・抗血栓薬 発症後4週間投与なし、セファレキシンのみ投与)</td> <td>20% (5/25)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*: p<0.01 (vs 対照群), #: p<0.01 (vs アスピリン単独群), †: p<0.02 (vs アスピリン+プレドニゾン群)</p>	試験群	冠動脈瘤発現頻度	プレドニゾン単独	64.7% (11/17)*, #, †	プレドニゾン+ワルファリン	28.6% (2/7)	プレドニゾン+アスピリン	0% (0/7)	アスピリン単独	11% (4/36)	対照(抗炎症薬・抗血栓薬 発症後4週間投与なし、セファレキシンのみ投与)	20% (5/25)
試験群	冠動脈瘤発現頻度												
プレドニゾン単独	64.7% (11/17)*, #, †												
プレドニゾン+ワルファリン	28.6% (2/7)												
プレドニゾン+アスピリン	0% (0/7)												
アスピリン単独	11% (4/36)												
対照(抗炎症薬・抗血栓薬 発症後4週間投与なし、セファレキシンのみ投与)	20% (5/25)												
<p>草川三治, 多々良勝義(厚生省川崎病研究班): 川崎病の急性期治療研究 - aspirin, flurbiprofen, prednisolone + dipyridamol の3治療群による prospective study -</p> <p>第1報: 日本小児科学会雑誌 1983; 87: 2486-2491 (1983) (添付資料-27),</p> <p>第2報: 日本小児科学会雑誌 1985; 89: 814-818 (添付資料-28)</p>	<p>発症後7日以内の川崎病急性期患者306例を対象とし、患者を無作為にアスピリン50 mg/kg/日投与群(101例)、フルルビプロフェン4 mg/kg/日投与群(104例)、プレドニゾン2 mg/kg/日+ジピリダモール5 mg/kg/日併用投与群(101例)に割り付けた。また、発症後1ヵ月以降は、必要と判断される場合、全群にアスピリン10mg/kg/日を投与した。これら3群間で、3年間の追跡観察を行った。冠動脈病変は断層心エコー法で検査し、CALの発現頻度を比較した。</p> <p>その結果、アスピリン投与群のCAL発現頻度は、発症1ヵ月後、2ヵ月後において各々21.8% (22/101), 10.9% (11/101)であり、フルルビプロフェン投与群[38.5% (40/104), 26.0% (27/104)]よりも有意に低かった。</p> <p>また、発症1年後におけるCAL発現(残存)頻度は、アスピリン投与群が1.0% (1/101)であり、フルルビプロフェン投与群[11.5% (12/104)]及びプレドニゾン+ジピリダモール併用投与群[8.9% (9/101)]よりも有意に低かった。3年後のCAL残存率は、アスピリン投与群で1.0% (1/101)、フルルビプロフェン投与群で6.7% (7/104), 5.0% (5/101)であり、各群間に有意差を認めなかった(下表)。</p>												