

川崎病患者に対する新たな治療戦略が今求められている。

かつて禁忌といわれたステロイド投与は新たな臨床試験によって近年再評価されつつある。井上らは初期治療としての IVIG+プレドニゾン (IVIG+PSL) 療法の有用性を検討する臨床試験を行い、IVIG+PSL 療法が冠動脈病変の抑制、有熱時間の短縮、CRP の早期陰性化に有用である可能性がある事を報告した。Newburger らは IVIG+メチルプレドニゾンパルス療法の有用性を検討する二重盲検化前方視的無作為化比較試験を実施し、IVIG は約 8 割の患者で有効であるため、治療開始前に治療反応性を予測した上で、IVIG 無効例であることが予想される重症川崎病患者に対してより強力な初期治療を行うことによって、最大限の効果と最小限のリスクで予後を改善させることができるものと考えられる。

これらの背景をふまえ、重症川崎病患者に対する新たな治療法である IVIG+PSL 療法の有用性を検討する多施設共同前方視的無作為化比較試験を計画した。本試験の主たる研究仮説は「重症川崎病患者に対して試験治療 (IVIG+PSL 療法) 群の冠動脈病変合併頻度が標準治療 (IVIG 療法) 群に対して有意に下回った場合、IVIG+PSL 療法をより有用な治療法と判断する」である。本分担研究では、前方視的多施設共同研究を遂行するため、倫理的・学問的に担保された研究計画書を作成することを目的とした。

B. 研究方法

研究計画書はヘルシンキ宣言、臨床試験に関する倫理指針に基づき、JCOG Protocol

manual (<http://www.jcog.jp/>) を参考に作成した。

C. 研究結果

研究計画書は関連する指針をすべて満たした上で別紙のような形式で作成した。内容は以下の 19 項目から構成されている。

0. 概要
1. 目的
2. 背景と試験計画の根拠
3. 薬剤情報
4. 本試験で用いる基準・定義
5. 患者選択基準
6. 登録・割付
7. 治療計画と治療変更基準
8. 予期される有害反応
9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール
10. データ収集
11. 有害事象の報告
12. 統計学的事項
13. 倫理的事項
14. モニタリングと監査
15. 研究組織
16. 研究結果の発表
17. 参考文献
18. 付表 Appendix

そのほか付随する用紙として以下の 6 点がある

1. 簡易版研究計画書
2. 研究施設参加申込用紙
3. データシート
4. 有害事象急送一次報告書
5. 有害事象報告書
6. FAX 割り付け申込書

また、本計画は UMIN (大学病院医療情報ネットワーク) の支援をいただき無作為割り付けシステムの開発、ホームページの作成と研究運営を行った。一般向け (<http://raise.umin.jp/>) と研究者向け (<https://center.umin.ac.jp/islet/raise/>) のホームページを作成し、一般向けは患者とこれから研究参加を考えている小児科医向けに情報を発信するために、研究者向けは無作為割り付けの施行と研究関連情報を研究者向けに発信する目的で作成した。

これら 7 点の研究計画書とインターネットを利用した情報発信によって本研究を遂行する予定である。

D. 考案

日本における臨床試験の遂行、特に小児科領域においては代諾者である親への説明を行い、同意を得ることが非常に難しいことからなかなか進んでいないのが現状である。しかし、後方視的な検討のみではたとえ新しい治療法が有効であったとしても本当に有効か否かを証明することは困難であるため、新規治療法の開発のためには前方視的無作為化比較試験の遂行が必須である。本分担研究では前方視的無作為化比較試験を実行するため全 19 項目からなる研究計画書と 6 種類の研究付随用紙を作成した。これらの研究計画書一式はヘルシンキ宣言、臨床試験に関する倫理指針に基づき、臨床試験を遂行する際に予想される様々な課題を想定して作成された。また、作成された研究計画は UMIN-CTR に登録し、2008 年 1 月 27 日に公開された (CMIN-CTR 番号:000000940)。参加施設臨床試験委員会でも現在審査が進行中であり、研究開始に向けた土台作りは着々と進行している。

また、研究計画書作成と平行して情報発信のためのホームページ作成も行った。一般向けホームページからは家族や研究未参加小児科医に対する病気や臨床研究に関する情報を、研究者向けホームページからは研究遂行に必須となる情報を発信する事が可能となる。このようにインターネットを利用し、公開された臨床研究を行うことによって医師だけではなく社会に対して川崎病の臨床試験に関するメッセージを送ることが可能となり、臨床試験に対する「試験台」や「くじ引きできめられる」といった悪いイメージを少しでも和らげることができると考えられる。

E. 結論

RAISE Study の遂行に必須である研究計画書、ならびにホームページの作成を行った。今後は研究開始に向けた準備を進め、来年度なるべく早い時期での研究開始が望まれる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

小林徹、井上佳也、森川昭廣. 無効例の予測および層別化. 日本臨床 2008; 66:332-337.

Inoue Y, Kobayashi T, Morikawa A. Treatment of Kawasaki disease. N Engl J Med. 2007;356:2746-2747.

Kobayashi T, Inoue Y, Tamura K, Morikawa A, Kobayashi T. External validation of a

scoring system to predict resistance to intravenous immunoglobulin. J Pediatr. 2007; 150:e37

Kobayashi T, Kimura H, Okada Y, Inoue Y, Kobayashi T, Shinohara M, Morikawa A. Increased CD11b expression on polymorphonuclear leucocytes and cytokine profiles in patients with Kawasaki disease. Clin Exp Immunol. 2007;148:112-118.

2. 学会発表

Kobayashi T, Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Morikawa A. Prediction of intravenous immunoglobulin non-responders in patients with Kawasaki disease. 7th international congress on coronary artery disease. Venice Italy, 9 Oct, 2007.

Ishii Y, Kobayashi T, Inoue Y, Kobayashi T, Okada Y, Takeuchi K, Tamura K, Tomomasa T, Ikeda K, Seki M, Shimoyama S, Suzuki T, Morikawa A. Stratified selection of primary therapy based on a risk score in Kawasaki disease: Benefit of intravenous immunoglobulin and prednisolone. 7th international congress on coronary artery disease. Venice Italy, 9 Oct, 2007.

小林徹、井上佳也、岡田恭典、友政剛、田村一志、小林富男、篠原真、森川昭廣. リスクスコアを用いた川崎病患者の層別化とステロイド初期投与の有用性. 第110回日本小児科学会学術集会 2007. 4. 22

小林徹、井上佳也、岡田恭典、小林富男、池田健太郎、渡邊正之、関満、鈴木尊裕、下山伸哉、石井陽一郎. リスクスコアは免疫グロブリン 2g/kg 単回療法に適用可能か? 第43回日本小児循環器学会総会・学術集会 2007. 7. 5

小林徹 川崎病初期治療の層別化と免疫グロブリン・ステロイド併用療法 第11回川崎病治療懇話会 2007. 9. 15

小林徹、小林富男、池田健太郎、井上佳也、岡田恭典、篠原真、田村一志、関満、森川昭廣 ミニシンポジウム 川崎病患者の層別化と初期治療としての免疫グロブリン+プレドニゾン療法の効果 第27回日本川崎病研究会 2007. 10. 12

小林徹 免疫グロブリン抵抗例の予測と初期治療層別化 第5回信州川崎病フォーラム 2008. 1. 19

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
2. 特になし
3. 実用新案登録
特になし
4. その他
特になし

免疫グロブリン不応の川崎病に対するステロイドパルス療法の研究

分担研究者 三浦 大 東京都立清瀬小児病院循環器科 医長
研究協力者 松岡 恵, 河野 一樹, 大木 寛生, 葭葉 茂樹, 佐藤 正昭

研究要旨：川崎病の免疫グロブリン療法（IVIG）不応例に対するステロイドパルス療法（IVMP）が注目されている。初回 IVIG 不応 22 例を対象とした無作為化比較試験の結果、IVMP 群では IVIG 追加群に比し、速やかに解熱したが一部に再燃を伴い、発熱例と冠動脈病変の割合は同等であった。一方、IVMP 群では、洞性徐脈などの副作用が高率であった。したがって、初回 IVIG 不応例には IVIG を追加し、追加不応例に IVMP を考慮することが妥当と考えた。

A. 研究目的

IVIG 不応の川崎病に対する IVMP の有効性と安全性を検討すること。

B. 研究方法

初回 IVIG（2 g/kg/24 時間）を行った川崎病 175 例のうち、発熱が持続・再燃した 22 例をランダムに 2 群に分け、IVMP（30 mg/kg/2 時間を 3 日間、ヘパリン持続点滴併用）または IVIG 追加（2 g/kg/24 時間）で加療し、効果と副作用について両群を比較検討した。

C. 研究結果

1) 発熱：IVMP 群は全例速やかに解熱したが、一部に発熱の再燃があった。IVMP 群における発熱例の割合は、IVIG 追加群に比べ、投与後 3 日目までは有意に低率であったが（1/11 vs. 8/11, $p < 0.001$ ）、4 日目以降は同数となり（6/11 vs. 6/11）、再治療を要した例の割合も同様であった。2) 冠動脈病変：30 病日の冠動脈病変の割合（2/11 vs. 3/11）、冠動脈径の Z スコアは同様であった。両群とも、最大冠動脈径は 5 mm 未満であった。3) 血液検査：IVMP 群での白血球数

は、IVIG 追加群に比し、投与後 2 日目（中央値 20,400 vs. 14,100 / μ l, $p = 0.02$ ）と 4 日目（18,600 vs. 11,600 / μ l, $p = 0.02$ ）において高値で、好中球数も同様の変化を示した。IVMP 群では、血糖値が投与後 2 日目に有意に高値で（128 vs. 93 mg/dl, $p = 0.002$ ）、高血糖を呈した割合も高率であった（6/11 vs. 0/11, $p = 0.01$ ）。CRP と活性化トロンボプラスチン時間の変化は同様であった。4) 副作用：高血糖以外の IVMP 群の副作用としては、洞性徐脈が特徴的で有意に高率に認められた（9/11 vs. 1/11, $p = 0.01$ ）。IVMP 群では、投与後 1 日目の最低体温が低値であった（平均値 35.4 vs. 36.1 $^{\circ}$ C, $p = 0.01$ ）。高血圧は IVMP 群に多い傾向があったが有意差はなかった（10/11 vs. 6/11, $p = 0.15$ ）。いずれの副作用も一過性で回復し、塞栓症、消化管出血、けいれん、二次感染症などは両群ともみられなかった。5) サイトカイン：IVMP 群の 7 例と IVIG 追加群の 8 例に対し、血中サイトカインを測定した。投与後 4 日目では、IVMP 群において IVIG 追加

群に比し、TNF（腫瘍壊死因子）- α （治療前値との比の平均値 0.50 vs. 1.10, $p = 0.02$ ）と MCP（単球走化性蛋白）-1（0.53 vs. 0.93, $p = 0.045$ ）が有意に抑制されたが、投与後 7 日目では有意差がなかった。VEGF（血管内皮増殖性因子）、sIL-2R（可溶性インターロイキン 2 受容体）、IL-6 も同様の傾向であったが、有意差はなかった。

D. 考案

IVMP は、IVIG 追加に比べ、炎症性サイトカインを強く抑制し解熱も早く得られるが、作用期間が短く再燃を伴うことが示唆された。重篤なものはなかったが、IVMP により不整脈などの副作用が生じやすいことも判明した。初回 IVIG 不応例は IVIG 追加で加療し、その不応例には早い解熱効果が期待できる IVMP を行い、再燃防止のためにプレドニゾロン後療法などの対策をとる方針が妥当と考えた。

E. 結論

初回 IVIG 不応例は IVIG 追加で加療し、さらに不応例には IVMP を検討するべきである。

F. 健康危険情報

IVMP では、不整脈、高血糖、高血圧などの副作用に注意が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) **Miura, M.**, Kohno K, Ohki H, Yoshida S, Sugaya A, Satoh M: Effects of methylprednisolone pulse on cytokine levels in Kawasaki disease patients unresponsive to intravenous immunoglobulin. *Eur J Pediatr.* 2008 (in press).

2) **三浦大**, 松岡恵, 河野一樹, 大木寛生, 葭葉茂樹: ステロイドパルス療法. 日本臨

牀 20 : 338-342, 2008

1)は印刷中, 2)の文献を添付する.

2. 学会発表

1) **三浦大**, 河野一樹, 大木寛生, 武井大, 松岡恵, 葭葉茂樹, 佐藤正昭: 免疫グロブリン不応の川崎病におけるサイトカインの検討. 第 43 回日本小児循環器学会. 2007. 7, 東京

2) **Miura M**: Methylprednisolone pulse therapy in patients with Kawasaki disease unresponsive to intravenous immunoglobulin therapy. The 3rd Congress of Asian Society for Pediatric Research. 2007. 10, Tokyo

3) **三浦大**, 河野一樹, 大木寛生, 佐藤正昭: 免疫グロブリン追加不応の川崎病に対するステロイドパルス療法の検討. 第 27 回日本川崎病研究会. 2007. 10, 東京

4) 河野一樹, **三浦大**, 山岸敬幸: 統一プロトコールによる川崎病急性期治療の多施設共同研究～1220 例の検討～. 第 27 回日本川崎病研究会. 2007. 10, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
分担研究報告書

免疫グロブリン・プレドニゾン初期併用投与のランダム化比較試験の
同意説明文書

分担研究者 三浦 大 東京都立清瀬小児病院循環器科 医長
研究協力者 小林 徹, 井上 佳也, 中村 哲也, 佐地 勉

研究要旨：重症川崎病に対する免疫グロブリン・プレドニゾン初期併用投与のランダム化比較試験（RAISE study）を施行するにあたり、ヘルシンキ宣言を遵守した患者・保護者に同意を得るための説明文書を作成した。

- | | |
|---|-------------------------------------|
| A. 研究目的 | に連絡をとるべき相談窓口 |
| RAISE study を施行する際の患者・保護者に対する同意説明文書を作成すること。 | 13. 研究に参加するにあたって、被験者が守らなければならないこと |
| B. 研究方法 | 14. 利益相反 |
| ヘルシンキ宣言を基本として、先行する臨床研究の同意説明文書を参考に作成した。 | 15. おわりに（質問の自由） |
| C. 研究結果 | D. 考案 |
| 説明文書に記載した項目は以下の通りである（詳細は添付資料参照）。 | 本同意書は、特に個人情報や倫理的問題に配慮した適切な説明文書と考える。 |
| 1. 川崎病症状と治療 | E. 結論 |
| 2. 本研究の目的 | RAISE study の同意説明文書を作成した。 |
| 3. 本研究の方法 | F. 健康危険情報 |
| 4. 本研究の副作用 | 通常の川崎病治療に加え、ステロイドにもなう副作用の可能性がある。 |
| 5. 本研究の参加にともなう利益と不利益 | G. 研究発表 |
| 6. 本研究に参加しない場合の治療 | なし |
| 7. 本研究への参加 | H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む） |
| 8. 個人情報の保護 | 1. 特許取得 |
| 9. 本研究の費用 | 特になし |
| 10. 本研究の研究費拠出先、組織・倫理性 | 2. 実用新案登録 |
| 11. 臨床研究責任医師または分担医師の氏名、職名および連絡先 | 特になし |
| 12. 被験者が被験者の権利に関して情報が欲しい場合あるいは健康被害が生じたとき | 3. その他 |
| | 特になし |

川崎病治療のエビデンスに関する研究 - プレドニン治療のエビデンス -

分担研究者 井上佳也 群馬大学大学院小児生体防御学 講師
研究協力者 小林徹 群馬県立小児医療センター循環器科
石井陽一郎 済生会前橋病院小児科
池田健太郎 群馬県立小児医療センター循環器科
関 満 利根中央病院小児科
森川昭廣 群馬大学大学院小児生体防御学)

研究要旨：川崎病治療とプレドニン治療に関連する可能な限り論文を検索し検討した。その結果、1) 現在の臨床試験の基準を満たすエビデンスレベルの高い論文は限られていること、2) ランダム化試験やメタアナリシスの結果から、初期からの大量ガンマグロブリン (IVIG)・プレドニン (PSL) 併用療法は川崎病の治療に有効な可能性があること、3) 追加治療における PSL の効果については不明なこと、等が明らかとなった。IVIG は 80%の患者に奏功するため、IVIG 抵抗例となることが予測される高リスク患者を対象に、川崎病初期からの IVIG・PSL 併用療法の意義を検討することは妥当と考えられた。

A. 研究目的

川崎病では、大量免疫グロブリン療法 (IVIG) が主たる初期治療であるが、治療抵抗例は 15~20%に存在し、追加治療には、IVIG、ステロイド、免疫抑制薬、ウリナスタチン投与、血漿交換療法などが試みられている。しかし、約 5%は、適切な初期治療および追加治療を行っても心後遺症を残す。現在も、有効な治療戦略についての議論が続いている。

川崎病治療に関するステロイドの投与法は、ステロイドを通常量としてプレドニゾン (PSL) 換算で 1~3mg/kg/day 投与する方法とパルス療法 (15~30mg/kg/day) の二つに大別される。本稿では川崎病治療に前者を使用した報告を検索し評価した。

B. 研究方法

PSL 換算 1~3mg/kg/day を初期治療に用いた川崎病の治療に関する文献の検索と検討。調査方法として、Medline (PubMed) および医学中央雑誌データベースにより臨床効果に関する原著論文を検索し検討した。

C. 研究結果

Medline で Kawasaki disease、Corticosteroid をキーワードに検索すると 124 件の論文が検出された。しかし、これらの文献の大半は症例報告やパルス療法で占められており、PSL 投与を川崎病治療に選択した原著論文は 9 編のみで、うち初期治療についての検討が 6 編、追加治療としての検討が 3 編であり、Randomized trial

は1編のみであった。医学中央雑誌データベースで、1983年から2008年の間に川崎病と glucocorticoids の Key Word で406件の論文が検出されたが川崎病患者への PSL 投与に関する原著論文は2編のみであった。更にこれらの論文の参考文献を検索したが、最近の臨床試験の基準である CONSORT (Consolidated Standards of Reporting trials; 統計学者や臨床試験実施者らが作成した臨床試験報告に対する統合基準)¹⁾を満たす論文は限られていたため、川崎病における PSL 投与に主眼が置かれた論文について客観的なデータと結論を収集し記載することを目標とした。

大量免疫グロブリン療法 (IVIG) 普及以前の初期治療に関する検討

1979年 Kato ら²⁾は92例の川崎病患者を対象に後方視的に以下に示す5つの川崎病初期からの治療法の検討結果を報告した。治療1: PSL (2~3mg/kg/日2週、2週後より1.5mg/kg/日2週投与)、抗生物質併用、治療2: 治療1にワーファリンを併用、治療3: 治療1にアスピリンを併用、治療4: アスピリンと抗生物質併用、治療5: 抗生物質のみ。治療1, 2, 3, 4, 5の冠動脈瘤発生例/例数はそれぞれ11/17, 2/7, 0/7, 4/36, 5/25であった。以上の結果からステロイドが冠動脈瘤発生を促す可能性を示唆し、その機序としてステロイドによる凝固能亢進を推定した。

1987年、曾根ら³⁾は、110例の川崎病患者を対象に後方視的に2つの治療法の検討結果を報告した。A群: アスピリン、ジビリダモール、インデラル、B群 治療1に PSL 2mg/kg、1週その後3週かけて漸減中

止。経過中の拡大性冠動脈病変発生は、A群44.4%、B群36.9%であり両群間に有意差は認められなかった。発症後2ヶ月時の冠動脈病変(中野らの重症度分類I度以上)は、右冠動脈ではA群15.6%、B群6.2%、左冠動脈ではA群25.4%、B群15.4%であった。以上の結果から、当時ステロイド投与が禁忌とされていた川崎病患者に対する多剤併用下でのステロイド投与の有効性を示唆した。

1990年、簡ら⁴⁾は、第9病日以内に入院し PSL・アスピリン併用療法を施行した255例と、アスピリン治療を行った60例を対象に後方視的に比較検討し報告した。PSLは2mg/kg/日で開始しCRP陰性化後、1週間で漸減中止した。2群間の年齢、精査、入院病日に差は認めなかった。その結果、併用療法群において、有熱期間およびCRP陰性化までの日数は短かった。さらに、発症3ヶ月の時点で冠動脈病変を残した症例は併用療法群では255例中16例6.3%であったのに対し、アスピリン治療では60例中10例、16.7%であった。発症1年の時点で冠動脈病変を残した症例は併用療法では、255例中9例、3.5%であったのに対し、アスピリン治療では60例中5例、8.3%であった。以上から、PSL・アスピリン併用療法を施行することにより、急性期の血管炎は軽く持続時間も短くなり、成人期の冠動脈に対するリスクファクターという側面から見ても好ましいと結論した。

IVIG 普及後の初期治療に関する検討

1999年、Shinohara ら⁵⁾は、1982年から16年間に川崎病の診断で入院し、発症後9病日以内に治療を開始された299例を対象

に4つの治療法を後方視的に比較検討し報告した。治療1: アスピリン, ジピリダモール, プロプラノロール、治療2: 治療1にPSL (2mg/kg/日)を併用、治療3: 治療1にIVIG (200mg~400mg/kg/日、5日間)を併用、治療4: 治療1にプレドニンとIVIGの両方を併用。PSLは原則的には静脈内投与にて開始し、症状の改善を待って経口投与に変更、1週ごとに漸減し3週で中止した。治療1, 2, 3, 4の例数はそれぞれ42例、170例、25例、62例で、それぞれの治療法での発熱期間、冠動脈瘤合併率を比較すると、発熱期間は治療2, 4で有意に短く ($P=0.0013$)、冠動脈の合併は治療4で最も少なく、治療2は治療1よりも少なかった ($P=0.073$)。更に、重症度の指標、発病から治療開始までの日数、IVGG, プレドニンを変数として多変量解析を行い、PSLは発熱期間を短くし、冠動脈瘤を有意に減少させ (それぞれ $p<0.0001$, $P=0.0307$)、PSL・IVIGの併用が最も効果的であることを明らかにした。

2006年、筆者ら⁶⁾はIVIG・PSL併用投与の有効性に関する前方視的多施設共同研究の結果を報告した。ご家族の同意を得た後、症例を無作為にIVIG単独投与群、IVIG・PSL併用群に割り付けした。Primary endpointは、一過性拡大を含む冠動脈病変の有無、secondary endpointsは、治療抵抗例の有無、有熱期間、CRP陰性化までの期間、有害事象の有無とした。再発例、不全型の川崎病、9病日以降の診断例、治療前に冠動脈病変を合併している症例は対象から除外した。IVIG群の治療はIVIG 1g/kg 2日間投与で、アスピリン 30mg/kg/day (CRP陰性化後 5mg/kg/dayに減量)、ジピリダモール

2mg/kg/dayを併用した。IVIG・PSL群ではこれらの治療に、PSL 2mg/kg/日を初期から追加するプロトコールとした。Shinoharaらの投与方法に準じ、PSLを病初期は3回に分けて静注し、全身状態の改善後経口投与に変更、CRP陰性化5日後より漸減を開始し、その後は10日で中止する方法とした。IVIG投与終了後24時間以内に解熱しない例を初期治療不応例、一旦解熱したが再度川崎病主要症状の出現と同時に発熱した例を再燃例と定義した。冠動脈の評価は心エコー法で行い、最大径が5歳未満3mm以上、5歳以上4mm以上であった症例を冠動脈病変合併例と定義した。対象期間内に、IVIG群に88例、IVIG・PSL群に90例、計178例が無作為に割り付けられ、この両群間に患者背景に統計学的有意差を認めなかった。一過性拡大を含めた冠動脈病変の合併はIVIG群10例 (11.4%)、IVIG・PSL群2例 (2.2%)と有意にIVIG・PSL群で冠動脈病変の合併が抑制された ($P=0.017$)。有意差はなかったが、一ヶ月時の冠動脈病変の合併率もIVIG群3例 (3.4%)、IVIG・PSL群0例 (0%)とIVIG・PSL群で少ない傾向であった。治療抵抗例 (初期治療不応例と再燃例)の割合、解熱までの期間、CRP陰性化までの期間いずれにおいてもIVIG群に比べIVIG・PSL群が有意に低値であった。有害事象としてIVIG群で1例が免疫グロブリンによるショックを、IVIG・PSL群で尿路感染症が1例、ロタウイルス感染が1例、一過性の歩行障害を1例認めた。以上から、IVIG・PSL併用療法は冠動脈合併症の抑制、臨床症状の改善、炎症マーカーの早期沈静化に有用であることが示唆された。

小林ら⁷⁾はIVIG抵抗例を治療開始前に

予測する 11 点満点のリスクスコアを作成し、上記の治療研究の患者を、低リスク群（4 点以下）と高リスク群（5 点以上）に層別化し臨床像を改めて検討した。その結果、PSL 併用投与は低リスク群よりも高リスク群で、CRP 陰性化までの期間を有意に短縮し、初期治療抵抗例、経過中の冠動脈発生頻度は有意に減少する可能性を示した。

その他

2001 年 Okada ら⁹⁾は、IVIG・PSL 併用療法は、IVIG 単独療法よりも、血清中サイトカイン濃度（IL-2, IL-6, IL-8, IL-10）が早期に低下し、発熱期間、CRP 陽性期間が有意に短くなることを報告した。

2005 年 Wooditch ら¹⁰⁾は、急性期川崎病へのステロイド初期投与の効果について、言語を制限せずに過去の論文を検索した。検討対象となった 8 論文のステロイド投与法は統一されてはおらず、PSL 投与 5 編（1979 Kato, 1987 Sone, 1990 Kan, 1999 Shinohara, 2003 Okada）、大量療法 3 編であった。メタアナリシスの結果、初期からのステロイド投与が冠動脈病変の発生抑制に有効であることが示唆された。

PSL 投与法は、初期治療と追加治療に大別されるが、我々が検索した範囲では、IVIG 治療抵抗例への追加治療を PSL で行った検討はわずかに散見されるのみ¹¹⁾¹²⁾であり検討症例数は限られていた。2007 年に発表された第 19 回川崎病全国調査成績によると¹³⁾、IVIG 投与を受けた患者のうち IVIG の追加投与例が 16.2%、ステロイド投与例は 4.5%（IVIG 併用投与含む）であった。しかし詳細な検討はなく、IVIG 不応例に対する PSL 追加治療の意義を検討することは困難

であった。

D. 考案

歴史的に、川崎病へのステロイド投与は、1979 年の Kato²⁾の報告以来使用がためられるようになった。本論文は、解析方法に各治療群の例数に偏りがある等多数の問題点を抱えていたが、代表的な小児科の教科書にも引用され¹⁴⁾、1990 年代まで禁忌と記載されていた。1990 年代は IVIG 治療が川崎病の基本治療であったが、15~20%に治療抵抗例が存在し、IVIG 抵抗例は高率に冠動脈病変を合併することが明らかとなった。1999 年の Shinohara ら⁵⁾の報告を契機に川崎病治療におけるステロイドの使用が見直され、その流れもあり我々は前方視的検討を行った⁶⁾。2008 年 1 月現在、我々の検索した範囲では、PSL 投与の有効性を前方視的に多施設で検討した報告は我々の一編のみである。しかし、IVIG 投与法は、現在主たる治療法とされる 2g/kg 単回投与ではなく、1g/kg/日、2 日間分割投与であったこと、ご家族の同意が得られない等の理由からエントリー率が 31%と低く予定検討症例数の約半分に到達した時点で治療研究を中止とせざるを得なかったこと、治療および冠動脈の評価が盲検化されていなかったこと、ステロイド投与による有害事象の可能性を検討するには統計学的検出力を有さない等の限界を有していた。

一方、Newburger ら¹⁴⁾は、IVIG・ステロイド大量（単回投与）併用療法の有効性について前方視的多施設共同研究を行い、IVIG 単独と比較して、ステロイド大量併用療法の方が退院までの日数は短く、総有熱期間、総入院期間、冠動脈病変の発生に差

がなく川崎病患者全例にステロイドは投与すべきではないと結論した。我々の検討と比較すると二重盲検下での冠動脈の評価などエビデンスレベルは高いが、診断病日の遅れにより検討対象から除外された症例が多く、対象症例の診断病日は遅かった。また、結果からはステロイド単回投与による再燃の影響を反映していることが推察される¹⁵⁾。したがって本論文により川崎病治療におけるステロイド投与の意義を結論付けるには時期尚早である。Newburger 自身も論文中で IVIG 不応例に Post hoc 解析を行い、重症川崎病患者においてステロイドが有効である可能性についてまだ含みを残している。

川崎病治療における PSL の役割や安全性については確立していない。IVIG 治療が奏功する症例が 80% 存在すること、IVIG・PSL 併用療法が初期治療として有効な可能性が示唆されていること、また冠動脈病変合併頻度を抑制する追加治療が確立していない現状をふまえて新たな治療法を開発する必要がある。

E. 結論

IVIG 抵抗が予測される高リスク患者を対象に、川崎病初期からの IVIG・PSL 併用療法の意義を検討することは、川崎病のより有効な治療法を確立していく上で重要な課題である。

参考論文

1. Moher D et al. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. CONSORT Group

(Consolidated Standards of Reporting Trials). JAMA 2001; 285; 1987-1991.

2. Kato H et al. Kawasaki disease: Effect of treatment of coronary artery involvement. Pediatrics 1979; 63; 175-179.
3. 曾根克彦ら. MCLS に対する多剤併用療法について. 小児科診療 1987; 50: 1175-1180.
4. 簡瑞祥ら. 川崎病に対するステロイド・アスピリン併用療法の有効性 —5 年間、255 例の検討—. 小児科診療 1990; 53; 328-331.
5. Shinohara M et al. Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. J Pediatr 1999; 135; 465-469.
6. Inoue Y et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease. J Pediatr 2006; 149: 336-341.
7. Kobayashi T et al. A simple risk score to predict intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. Circulation 2006; 113; 2606-2612.
8. 小林徹ら. ガンマグロブリン無効例への対応. 無効例の予測および層別化. 日本臨床 2008; 66; 332-337.
9. Okada Y et al. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease. J Pediatr 2003; 143; 363-367.
10. Wooditch AC et al. Effect of initial corticosteroid therapy on coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease; a meta-analysis of 862 children. Pediatrics

2005; 116; 989-995.

11. Dale RC et al. Treatment of severe complicated Kawasaki disease with oral prednisolone and aspirin. *J Pediatr* 200; 137; 723-726.
12. Takeshita S, et al. Standard-dose and short-term corticosteroid therapy in Immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Clinical Pediatrics* 2005; 44; 423-426.
13. Uehara R et al. Re-treatment regimen 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.
14. Behrman RE et al. *Nelson textbook of pediatrics*, 15thed. WB Saunders Company; 1996
15. Newburger JW et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; 336; 663-675.
16. Inoue Y et al. Treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; 356; 2746-2747.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Inoue Y, Kobayashi T, Morikawa A. Treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 2746-2747.
2. Kobayashi T, Kimura H, Okada Y, Inoue

Y, Kobayashi T, Shinohara M, Morikawa A. Increased CD11b expression on polymorphonuclear leukocytes and cytokine profiles in patients with Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2007; 148: 112-118.

3. Kobayashi T, Inoue Y, Tamura K, Kobayashi T, Morikawa A. External validation of scoring system to predict resistance to intravenous immunoglobulin. *J Pediatr* 2007, 150(4): e37.
4. 小林徹、井上佳也、森川昭廣 免疫グロブリン無効例の予測および治療層別化. *日本臨床* 2008; 66; 332-337.

2. 学会発表

1. 井上佳也. 川崎病初期治療にγグロブリン、ステロイド併用投与は有効か? ~群馬の小児科医による歴史的取り組み~. 第1回三重川崎病病態治療研究会. 2007. 12. 20. 三重
2. 小林徹、小林富男、池田健太郎、井上佳也、田村一志、岡田恭典、友政剛、森川昭廣 重症川崎病に対するガンマグロブリンステロイド初期併用療法の効果 第110回日本小児科学会 2007. 4. 22 京都
3. 小林徹、小林富男、池田健太郎、井上佳也、岡田恭典、渡邊正之、関 満、鈴木尊裕、下山伸哉、石井陽一郎 リスクスコアは免疫グロブリン 2g/kg 単回療法に適用可能か? 第43回日本小児循環器学会総会・学術集会 2007. 7. 5 東京
4. 小林徹、小林富男、池田健太郎、井上佳也、岡田恭典、篠原 真、田村一志、関 満、森川昭廣 ミニシンポジウム 川崎病

患者の層別化と初期治療としての免疫
グロブリン+プレドニゾン療法の効果
第 27 回日本川崎病研究会
2007. 10. 12 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

重症川崎病患者に対するステロイド初期投与の効果を検討する

前方視的無作為化比較試験の計画に関する研究

- 研究デザイン(基礎データ収集解析) -

分担研究者 小林 徹 群馬県立小児医療センター循環器科 医長
研究協力者 小林富男、関満、池田健太郎、石井陽一郎

研究要旨：重症川崎病患者に対するステロイド初期投与の効果を検討するために計画された前方視的無作為化比較試験（RAISE Study）を遂行するため、基礎データを収集し解析を行った。低リスク患者では臨床経過、冠動脈予後共に治療群間で統計学的有意差がなかったのに対し、高リスク患者では IVIG 療法に比べ IVIG+PSL 療法では有意に治療抵抗例（51.7% v. s. 20.8%, $P < 0.001$ ）と、一ヶ月までの冠動脈病変合併頻度（18.1% v. s. 6.3%, $P = 0.04$ ）が低頻度であった。これらの結果から primary endpoint を一ヶ月までの冠動脈病変合併頻度とし、予定登録数を各群 196 例、両群計 392 例とした。

A. 研究目的

川崎病は小児期に好発する原因不明の血管炎症候群であり、無治療では高率に冠動脈病変を合併することが知られている。免疫グロブリン超大量療法（IVIG）が臨床症状や炎症マーカーの改善、冠動脈病変合併の抑制に有効であると報告され、現在標準的な治療として川崎病患者に対し広く使用されているが、10～20%は IVIG により解熱しない IVIG 無効例であり、冠動脈病変合併例の大部分が IVIG 無効例に含まれる。我々は IVIG にて初期治療を行われた 750 症例を解析することによって IVIG 無効例か否かを予測する因子を見だし、7つの変数からなるリスクスコアを作成した。

今後の課題はリスクスコアを用いて川崎病患者の予後を改善させるためにどのような

治療戦略を行うかである。我々はまた初期治療としての IVIG+プレドニゾン（IVIG+PSL）療法の有用性を検討する臨床試験を行い、IVIG+PSL 療法が冠動脈病変の抑制、有熱時間の短縮、CRP の早期陰性化に有用である可能性がある事を報告した。IVIG は約 8 割の患者で有効であるため、治療開始前に治療反応性を予測した上で、IVIG 無効例であることが予想される重症川崎病患者に対してより強力な初期治療を行うことによって、最大限の効果と最小限のリスクで予後を改善させることができるものと考えられる。

これらの背景をふまえ、新たな多施設共同前方視的・前方視的無作為化比較試験を計画した。本試験の主たる研究仮説は「重症川崎病患者に対して試験治療（IVIG+PSL療

法) 群の冠動脈病変合併頻度が標準治療 (IVIG療法) 群に対して有意に下回った場合、IVIG+PSL療法をより有用な治療法と判断する」である。研究計画を立案するに当たり先行研究の結果からprimary endpointの予測を行って必要症例数を決定することで必須である。本分担研究では群馬大学小児科で行われた先行研究を詳細に検討し、研究デザインの骨格となるデータを集積して解析することを目的とする。

B. 研究方法

2000年8月～2007年8月の期間に群馬大学関連病院で初期治療を受けた川崎病患者 1123例のデータを収集し、後方視的に冠動脈病変合併頻度と治療方法との関連をリスク別に検討した。初期治療開始前に冠動脈病変を合併していた症例とリスクスコアの変数に欠損値があった症例は今回の検討から除外した。

連続変数は対応のない t 検定で、カテゴリ変数は Fisher の直接確率法を用いて検定し、 P 値が 0.05 を下回った場合に統計学的有意差ありと判定した。

C. 研究結果

検討期間中に群馬大学関連 13 病院で IVIG を含む初期治療を施行された川崎病患者は 1123 例であった。不的確事項に該当した 117 症例を除外し、1014 症例について検討を行った。

1014 症例中 IVIG 療法を施行された患者が 896 例、IVIG+PSL 療法を施行された患者が 110 例であった。両治療群間の患者背景比べ有意に治療開始病日が早く、Na が低く、CRP が高く、リスクスコア点数が高かった

(表 1)。リスクスコアを用いて層別化を行った結果、IVIG 療法の 30% (298 症例)、IVIG+PSL 療法の 44% (48 症例) と IVIG+PSL 療法で有意に高リスク患者が多かった ($P=0.03$)。これらの結果はリスクスコアが高かったため初期治療として IVIG+PSL 療法を選択した患者が 30 名ほど存在したためと考えられる。

低リスク患者では臨床経過、冠動脈予後共に治療群間で統計学的有意差がなかった (表 2)。一方、高リスク患者では IVIG 療法に比べ IVIG+PSL 療法では有意に治療抵抗例 (51.7% v. s. 20.8%, $P<0.001$) と、一ヶ月までの冠動脈病変合併頻度 (18.1% v. s. 6.3%, $P=0.04$) が低頻度であった。

D. 考案

先行研究として群馬大学小児科で行われた治療成績を後方視的に集積し、初期治療別、リスク別に臨床経過と冠動脈予後の解析を行った。高リスク患者では IVIG+PSL 療法を初期治療として選択することによって、治療抵抗例と冠動脈病変の合併頻度を減らすことができる可能性が示唆された。

これらの結果を参考にし、IVIG 療法の冠動脈病変合併頻度を 18% と仮定し、IVIG+PSL 療法のそれが 10% 下回るかどうかを検出するデザインとした。 $\alpha=5\%$ (両側)、検出力 80% として必要登録数を求めると、1 群 176 例、両群 352 例が必要となる。若干の不的確例を見込んで、予定登録数を各群 196 例、両群計 392 例とした。高リスク患者と判定される症例は全川崎病患者の 30% であるため、研究計画を遂行するために必要となる総川崎病症例数は、約 1300 症例である。エントリー率を 50% と仮定し、3 年間で研究を終了するスケジュー

ルとすると、研究参加施設全体で年間 900 症例の川崎病患者診療実績が必要である。

E. 結論

低リスク患者では臨床経過、冠動脈予後共に治療群間で統計学的有意差がなかったのに対し、高リスク患者では IVIG 療法に比べ IVIG+PSL 療法では有意に治療抵抗例と、一ヶ月までの冠動脈病変合併頻度が低頻度であった。これらの結果から必要登録数を求め、予定登録数を各群 196 例、両群計 392 例とした。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

小林徹、井上佳也、森川昭廣. 無効例の予測および層別化. 日本臨床 2008; 66:332-337.

Inoue Y, Kobayashi T, Morikawa A. Treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med.* 2007;356:2746-2747.

Kobayashi T, Inoue Y, Tamura K, Morikawa A, Kobayashi T. External validation of a scoring system to predict resistance to intravenous immunoglobulin. *J Pediatr.* 2007; 150:e37

Kobayashi T, Kimura H, Okada Y, Inoue Y, Kobayashi T, Shinohara M, Morikawa A. Increased CD11b expression on polymorphonuclear leucocytes and

cytokine profiles in patients with Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 2007;148:112-118.

2. 学会発表

Kobayashi T, Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Morikawa A. Prediction of intravenous immunoglobulin non-responders in patients with Kawasaki disease. 7th international congress on coronary artery disease. Venice Italy, 9 Oct, 2007.

Ishii Y, Kobayashi T, Inoue Y, Kobayashi T, Okada Y, Takeuchi K, Tamura K, Tomomasa T, Ikeda K, Seki M, Shimoyama S, Suzuki T, Morikawa A. Stratified selection of primary therapy based on a risk score in Kawasaki disease: Benefit of intravenous immunoglobulin and prednisolone. 7th international congress on coronary artery disease. Venice Italy, 9 Oct, 2007.

小林徹、井上佳也、岡田恭典、友政剛、田村一志、小林富男、篠原真、森川昭廣. リスクスコアを用いた川崎病患者の層別化とステロイド初期投与の有用性. 第110回日本小児科学会学術集会 2007. 4. 22

小林徹、井上佳也、岡田恭典、小林富男、池田健太郎、渡邊正之、関満、鈴木尊裕、下山伸哉、石井陽一郎. リスクスコアは免疫グロブリン 2g/kg 単回療法に適用可能か? 第43回日本小児循環器学会総会・学術集会 2007. 7. 5

小林徹 川崎病初期治療の層別化と免疫グロブリン・ステロイド併用療法 第11回川崎病治療懇話会 2007. 9. 15

小林徹、小林富男、池田健太郎、井上佳也、岡田恭典、篠原 真、田村一志、関 満、森川昭廣 ミニシンポジウム 川崎病患者の層別化と初期治療としての免疫グロブリン＋プレドニゾン療法の効果 第27回日本川崎病研究会 2007. 10. 12

小林徹 免疫グロブリン抵抗例の予測と初期治療層別化 第5回信州川崎病フォーラム 2008. 1. 19

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

表1:治療開始前患者背景

	IVIG療法 (n=896)	IVIG+PSL療法 (n=110)	P 値
男児, n (%)	512 (57.1)	70 (63.6)	0.22
月齢	30.3±22.3	30.6±23.9	0.87
治療開始(診断)病日	4.8±1.4	4.5±1.4	0.02
白血球数 (x10 ³ /mm ³)	14.8±5.0	14.9±4.4	0.91
好中球 (%)	68.8±14.9	70.7±15.0	0.20
血小板数 (x10 ⁴ /mm ³)	34.4±10.7	36.1±10.3	0.10
AST, (IU/L)	116±222	127±238	0.65
ナトリウム (mmol/L)	134.6±2.8	133.9±3.0	0.01
CRP, (mg/dL)	8.6±5.2	9.7±5.2	0.05
リスクスコア点数	3.5±2.4	4.3±2.5	0.002

表2:低リスク群における臨床経過と冠動脈予後

	IVIG group (n=598)	IVIG+PSL group (n=62)	P value
治療抵抗例, n (%)	57 (9.5)	5 (8.1)	1.00
初期治療不応, n (%)	40 (6.7)	2 (3.2)	0.42
再燃, n (%)	19 (3.2)	3 (4.8)	0.45
一ヶ月までの冠動脈拡大, n (%)	14 (2.3)	0 (0.0)	0.38
一ヶ月時の冠動脈拡大, n (%)	5 (0.8)	0 (0.0)	1.00

表3:高リスク群における臨床経過と冠動脈予後

	IVIG療法 (n=298)	IVIG+PSL療法 (n=48)	P value
治療抵抗例, n (%)	154 (51.7)	10 (20.8)	<0.001
初期治療不応, n (%)	141 (47.3)	4 (8.3)	<0.001
再燃, n (%)	17 (5.7)	7 (14.6)	0.06
一ヶ月までの冠動脈拡大, n (%)	54 (18.1)	3 (6.3)	0.04
一ヶ月時の冠動脈拡大, n (%)	25 (8.4)	2 (4.2)	0.40

(資料1)

川崎病 (MCLS、小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群) 診断の手引き
(厚生労働省川崎病研究班作成改訂5版)

初版	1970年9月
改訂1版	1972年9月
改訂2版	1974年4月
改訂3版	1978年8月
改訂4版	1984年9月
改訂5版	2002年2月

本症は、主として4歳以下の乳幼児に好発する原因不明の疾患で、その症候は以下の主要症状と参考条項とに分けられる。

A 主要症状

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

6つの主要症状のうち5つ以上の症状を伴うものを本症とする。

ただし、上記6主要症状のうち、4つの症状しか認められなくても、経過中に断層心エコー法もしくは、心血管造影法で、冠動脈瘤 (いわゆる拡大を含む) が確認され、他の疾患が除外されれば本症とする。

B 参考条項

以下の症候および所見は、本症の臨床上、留意すべきものである。

1. 心血管: 聴診所見 (心雑音、奔馬調律、微弱心音)、心電図の変化 (PR・QTの延長、異常Q波、低電位差、ST-Tの変化、不整脈)、胸部X線所見 (心陰影拡大)、断層心エコー図所見 (心膜液貯留、冠動脈瘤)、狭心症状、末梢動脈瘤 (腋窩など)
2. 消化器: 下痢、嘔吐、腹痛、胆嚢腫大、麻痺性イレウス、軽度の黄疸、血清トランスアミナーゼ値上昇
3. 血液: 核左方移動を伴う白血球増多、血小板増多、赤沈値の促進、CRP陽性、低アルブミン血症、 α_2 グロブリンの増加、軽度の貧血
4. 尿: 蛋白尿、沈査の白血球増多
5. 皮膚: BCG接種部位の発赤・痂皮形成、小膿疱、爪の横溝
6. 呼吸器: 咳嗽、鼻汁、肺野の異常陰影
7. 関節: 疼痛、腫脹
8. 神経: 髄液の単核球増多、けいれん、意識障害、顔面神経麻痺、四肢麻痺

備考1. 主要症状Aの5は、回復期所見が重要視される。

2. 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹は他の主要症状に比べて発現頻度が低い (約65%)
3. 本症の性比は、1.3~1.5:1で男児に多く、年齢分布は4歳以下が80~85%を占め、致命率は0.1%前後である。
4. 再発例は2~3%に、同胞例は1~2%にみられる。
5. 主要症状を満たさなくても、他の疾患が否定され、本症が疑われる容疑例が約10%存在する。この中には冠動脈瘤 (いわゆる拡大を含む) が確認される例がある。

連絡先 〒150-8935 東京都渋谷区広尾4-1-22
日本医療センター小児科川崎病研究班
電話 03-3400-1311, FAX03-3400-1394

(資料2) 本研究で使用する各薬剤の副作用 (添付文書より抜粋)

プレドニゾロン

(1) 重大な副作用

1) 誘発感染症, 感染症の増悪, 2) 続発性副腎皮質機能不全, 糖尿病, 3) 消化管潰瘍, 消化管穿孔, 消化管出血, 4) 膵炎, 5) 精神変調, うつ状態, 痙攣, 6) 骨粗鬆症, 大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死, ミオパチー, 7) 緑内障, 後嚢白内障, 中心性漿液性網脈絡膜症, 多発性後極部網膜色素上皮症, 眼圧上昇, 緑内障, 8) 血栓症, 9) 心筋梗塞, 脳梗塞, 動脈瘤, 10) 硬膜外脂肪腫, 11) 腱断裂

(2) その他の副作用

過敏症: 発疹等

内分泌系: 月経異常, クッシング症候群様症状等

消化器: 下痢, 悪心・嘔吐, 胃痛, 胸やけ, 腹部膨満感, 口渇, 食欲不振, 食欲亢進等

精神神経系: 多幸症, 不眠, 頭痛, めまい等

筋・骨格: 筋肉痛, 関節痛等

脂質・蛋白質代謝: 満月様顔貌, 野牛肩, 窒素負平衡, 脂肪肝等

体液・電解質: 浮腫, 血圧上昇, 低カリウム性アルカローシス等

眼: 網膜障害, 眼球突出等

血液: 白血球増多等

皮膚: ざ瘡, 多毛, 脱毛, 色素沈着, 皮下溢血, 紫斑, 線条, そう痒, 発汗異常, 顔面紅斑
脂肪織炎等

その他: 発熱, 疲労感, ステロイド腎症, 体重増加, 精子数及びその運動性の増減, 尿路結石, 創傷治癒障害, 皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

免疫グロブリン製剤

(1) 重大な副作用

1) ショック, アナフィラキシー様症状, 2) 肝機能障害, 黄疸, 3) 無菌性髄膜炎, 4) 急性腎不全, 5) 血小板減少, 6) 肺水腫, 7) 血栓塞栓症, 8) 心不全

(2) その他の副作用

過敏症: 発疹, 蕁麻疹顔面潮紅, 局所性浮腫, そう痒感, 全身発赤等

精神神経系: 振戦, 痙攣, 傾眠, 意識障害, 不穏

循環器: 顔色不良, 四肢冷感, 血圧上昇, 徐脈

呼吸器: 咳嗽, 喘息様症状, 低酸素血症

消化器: 悪心, 嘔吐, 下痢, 腹痛