

18. 付表 Appendix.....	41
ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）	41

1. 目的

重症川崎病患者(リスクスコア 5 点以上)に対する免疫グロブリン超大量+プレドニゾロン初期併用療法が、標準的治療である免疫グロブリン超大量療法よりも優れていることをランダム化比較試験にて検証する。Primary Endpoint は経過中の冠動脈病変合併頻度、Secondary endpoints は1ヶ月時の冠動脈病変合併頻度、有熱期間、治療抵抗例の頻度、治療開始7・14日後のCRP値、副作用出現頻度とする。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患と標準治療

川崎病は1967年に小児科医の川崎富作が初めて報告した血管炎症候群である¹⁾。疫学上冬から春にかけて流行すること、流行が隣接する地域に伝播すること、東洋人と男児に発生頻度が高いことなど²⁾⁻⁵⁾から感染因子や遺伝的な背景が病態に関与していることが推測されているが、未だ川崎病の原因や詳細な病態は明らかとなっていない。無治療では約25%に冠動脈瘤を生じ⁶⁾、現在では先進国における後天性心疾患最大の原因であることが知られている⁷⁾。血管炎の進行に伴い、冠動脈の血管構造が破壊され遠心性の拡大を来すという病理学的な機序⁸⁾を考えると、より早期に血管炎を鎮静化させ、冠動脈のリモデリングを抑制することが冠動脈病変発生を抑制するために重要である。

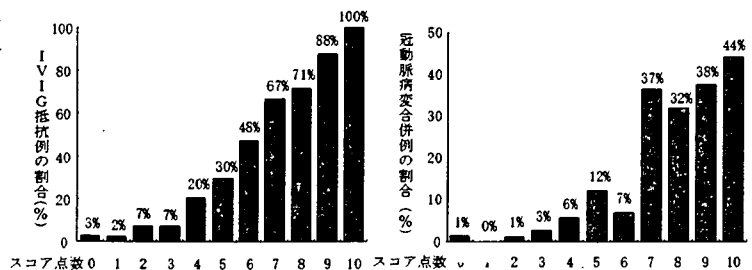
1974年より川崎病全国調査が行われ、過去2回全国規模の流行が確認されている⁹⁾。最新の第18回川崎病全国調査⁹⁾の結果、2004年日本国内で9992名の川崎病患者が発生し、少子化が急速に進行しているにもかかわらず川崎病患者数は右肩上がりに増加している事が明らかになった。そして現在年間約1000名何らかの冠動脈病変を合併した患者が日本国内で新たに発生しており、これら冠動脈病変合併患者を減らすための新しい治療方法の開発が急がれている。

川崎病はその原因が特定されていないため、いまだに特異的な治療はない⁷⁾。1984年に古庄らが、1986年にNewburgerらが相次いで前方視的研究を行い^{10),11)}、免疫グロブリン分割投与(400mg/kg×4~5日)+アスピリンがアスピリン単独療法に比べ冠動脈病変合併率を有意に減少させることを明らかにした(古庄:19/45(42%) vs. 6/40(15%)、Newburger:14/79(18%) vs. 3/79(4%))。その後1991年にNewburgerらが免疫グロブリン超大量単回投与(2g/kg×1日)+アスピリン併用療法(IVIG)が免疫グロブリン分割投与+アスピリン療法と比較して冠動脈病変合併例が少ないことを報告し¹²⁾(相対リスク:2週間時1.94(95%CI 1.01-3.71)、7週間時1.84(95%CI 0.89-3.82))、現在標準治療として世界中で用いられている¹³⁾。80%以上の症例はIVIGで解熱し、それらの患者はほとんど冠動脈病変を合併しない一方、冠動脈病変を合併する症例の大部分は15~20%のIVIGによって臨床症状が改善しないIVIG抵抗例である^{14),15)}。これらの事実はIVIG抵抗例といった重症川崎病患者に対する新たな治療戦略の確立が必要であることを明確に示している。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

IVIGは8割以上の川崎病患者集団で有効な優れた治療である。一方IVIGが奏功しないIVIG抵抗例が冠動脈病変を合併するため、IVIG抵抗例を治療開始前に予想できれば、より必要性が高い症例に限って強力な初期治療を行うことが出来る。小林らは治療開始前にIVIG抵抗例を高い確率で予測することが出来るリスクスコアを作成した¹⁶⁾。

	しきい値	点数
Na	133 μmol/L以下	2点
AST	100 IU/L以上	2点
治療開始(診断)病日	4病日以前	2点
好中球%	80%以上	2点
CRP	10 mg/dL以上	1点
月齢	12ヶ月以下	1点
血小板数	30万/mm ³ 以下	1点



リスクスコア5点以上の患者ではIVIG抵抗例を感度74%・特異度80%で、冠動脈病変合併例を感度77%、特異度71%で予想することが出来る。このリスクスコアを用いIVIG抵抗例であることが予想される症例に限ってより強力な初期治療を行うことによって、強力な初期治療の必要性が低い症例に対する無用な治療薬の投与を避けることができる。そのため、本試験ではIVIG抵抗例が予想される症例のみを対象集団とし、無作為に試験薬を投与するか否かを割り振る研究デザインとした。

2.2. 治療計画設定の根拠

ステロイドはその強力な炎症抑制作用により様々な血管炎症候群に対し広く投与されている^{17)~19)}。急性期川崎病患者に対しても1970年代には盛んに投与されたが、加藤らが冠動脈の拡大を助長する上凝固能亢進から血栓形成を促進させて心筋梗塞の危険性を増す可能性があるとの非ランダム化後方視的研究結果²⁰⁾を発表して以降、ほとんど使用されなくなった。一方、1990年代後半よりIVIG抵抗例に対する追加治療や初期治療としてのステロイド投与が冠動脈病変合併抑制や有熱期間の短縮、炎症マーカーの早期鎮静化に有用であるという報告が相次いで報告されるようになり^{21)~25)}、川崎病に対するステロイド治療は再評価されつつある。初期治療としてのステロイド投与の有用性を解析したメタアナリシスではステロイド初期投与は冠動脈病変合併を抑制するとの結果が得られた²⁶⁾。また、2006年に井上らはIVIGとプレドニゾロンの初期治療が冠動脈病変の抑制、有熱期間の短縮、炎症マーカーの早期鎮静化に有用であることを前方視的多施設共同無作為化比較試験で明らかにした²⁷⁾。一方2007年にNewburgerらはIVIG・メチルプレドニゾンパルス併用療法が冠動脈病変の抑制に有用でないと二重盲検化前方視的多施設共同無作為化比較試験の結果として報告した²⁸⁾。井上らとNewburgerらの前方視的多施設共同無作為化比較試験の結果を表に示す。症例数、エントリー率はNewburgerらの試験がより多い。井上らの報告はエントリー率が低値であったため、予定期間内に必要症例数に達せずstudyが中途打ち切りとなっている。また、Newburgerらの試験は二重盲検化がされていることから、試験デザインではNewburgerらの研究が優れている。しかし、studyの結果、井上らはIVIG+PSL初期投与は冠動脈拡大を有意に抑制すると結論づけているのに対し、Newburgerらの報告ではIVIG+mPSL pulse初期投与はIVIG単独投与と比較し冠動脈予後に差がないとの結論となった。

	井上ら	Newburgerら
症例数	178例	199例
エントリー率	31%	64%
ランダム化	乱数法	層化割り付け
盲検化	なし	二重盲検
治療法	IVIG 1g/kg×2日 PSL 2mg/kg/day→漸減	IVIG 2g/kg×1日 mPSL 30mg/kg一回投与
ステロイド投与日数	中央値23日	1日のみ
Primary endpoint	経過中の冠動脈病変	5週後の冠動脈 Z score
結果	IVIG+PSL初期投与は 冠動脈拡大を抑制する	IVIG+mPSL pulse初期投与は 冠動脈予後を改善しない

両者の臨床試験における最大の相違点はステロイド薬の投与方法である。井上らはプレドニゾン少量を比較的長期間投与するのに対し、Newburgerらはメチルプレドニゾンをパルス量で一回のみ投与する治療方法を採用している。また、両者の検討で共通する問題はステロイド投与群における再燃である。初期治療が終了した後1～2週目のところで川崎病によると考えられる血管炎の再燃が認められ、その再燃が冠動脈病変の発生に関与している。メチルプレドニゾンパルスの半減期が数時間であることを考えると、ステロイド薬を十分な期間投与することが血管炎の再燃による冠動脈病変の発生抑制に寄与するのではないかと考えられる。そのため、本試験では井上らの治療方法を用いてステロイド投与を行うこととした。

2.3. 試験デザイン

2.3.1 計画されている第Ⅲ相試験デザイン

介入研究：無作為・非盲検化比較対照試験

(PROBE法：Prospective Randomized Open-labeled Blinded Endpoint)

2.3.2 エンドポイント

Primary endpoint:

試験期間内における冠動脈病変合併頻度

Secondary endpoints:

1ヶ月時の冠動脈病変合併頻度

治療抵抗例の頻度

治療開始後解熱するまでの日数

治療開始7日後と14日後のCRP値

副作用出現頻度

2.3.3 患者集積見込み

研究参加施設で年間1000例の川崎病患者が入院加療を受ける。リスクスコア5点以上の患者は先行研究によって約三分の一である事が予想されるため、年間330例の患者が対象患者となることを想定した。エントリー率を50%と予想すると目標症例数に到達するまで3年必要であると計算され、本研究期間内に終了することが想定しうる。

2.3.4 臨床的仮説と登録数設定根拠

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」とする。

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例のデータを用いて症例数の設定を行った。リスクスコアの変数に欠損値があった109症例は今回の検討から除外した。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。

全体の川崎病患者数の内、33.4%が高リスク患者と判定された。高リスク患者における治療成績を下表に示す。

	IVIG療法(298症例)	IVIG+PSL療法(48症例)
治療抵抗例(%)	51.7	20.8
経過中の冠動脈病変(%)	18.1	6.3
一ヶ月時の冠動脈病変(%)	8.4	4.2

以上の結果を参考に、本試験における冠動脈病変合併頻度は標準治療群18%、試験治療群8%であると予想した。以上のパラメータを用いて後述（「12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」参照）する考察に基づいて必要登録数を計算し、登録期間3年、追跡期間1ヶ月として、両群計392例を登録予定登録数とした。

2.4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.4.1 予想される利益

試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる特別な診療上、経済上の利益はない。しかし、本研究では多施設共同の臨床研究であるため、副作用・治療毒性の厳重な監視の下で治療が行われ、副作用・治療毒性発生の情報が医療者（研究実施者）間で共有されるシステムの下で行われることにより、個々の医療者が独自に行う治療に比べ、より安全な治療体制の下で治療を受けることが可能になる。

2.4.2 予想される危険と不利益

先行研究²⁷⁾では試験治療群に1例のロタウイルス感染症、1例の細菌性尿路感染症、1例の一過性歩行失調を認めた。これらは確実に因果関係のあるものとは言えないものの、因果関係を否定しきれないものであった。いずれもすみやかな治療により問題なく回復した。試験薬の性質上懸念される副反応として、①感染症②高血糖③高血圧④低体温⑤骨密度低下による骨折⑥白内障・緑内障による視力低下等が懸念される。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「5. 患者選択規準」、「7.3. 併用療法」等がグループ内で慎重に検討されている。また、本臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

2.5. 本試験の意義

群馬大学の関連病院を中心に IVIG+PSL 療法の有用性を検討する予備的研究（多施設共同非盲検ランダム化比較試験）が2000年～2005年にかけて行われた²⁷⁾。結果 IVIG+PSL 療法は、

①経過中の冠動脈拡大合併頻度を有意に減少させる②冠動脈後遺症合併頻度が少ない傾向にある③初期治療不応例を減少させることにより、IVIG 投与量が減る④早期に解熱し、炎症反応も早期に改善するといった効果があることを preliminary に確認できた。今回計画する臨床試験で同様の結果が得られると、

- ① 川崎病患者の新たな治療法が確立される
- ② 川崎病による冠動脈後遺症の発生患者が減少する
- ③ 治療抵抗例が減少することによりIVIG使用量を少なくし、急性期川崎病治療に必要な医療費を減らすことが出来る
- ④ 冠動脈後遺症発生患者が減少することより、川崎病患者の遠隔期にかかる医療費を減らすことが出来る

といった効果が得られることが予想される。

3. 薬剤情報

ここでは薬剤情報の主なものを記述している。薬剤添付文書も参照のこと。なお、すべての薬剤に共通の禁忌事項である「本剤に対する過敏症を有する患者」は割愛してある。

3.1. 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

商品名：献血グロベニン-I-ニヤク（日本製薬－武田薬品）他（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン：献血ヴェノグロブリン-IH（ベネシス－三菱ウェルファーマ）、乾燥スルホ化人免疫グロブリン：献血ベニロン-I（化血研－帝人ファーマ）、pH4 処理酸性人免疫グロブリン：日赤ポリグロビンN注 5%（日本赤十字）

剤形・容量：注 500mg, 2. 500mg, 5. 000mg

特徴・作用機序

日本国内で日本赤十字社が採血した献血血漿を原料として製造された静注用人免疫グロブリン製剤である。川崎病における作用機序は、病因自体が不明であるため特定することはできないが、微生物産生毒素の中和説、インターロイキン産生阻止説等がある。

適応

川崎病の急性期

主な薬物動態

- ・ヒト由来のたん白であるので、肝臓、網内系にて分解されると考えられる。
- ・肝臓等で異化されアミノ酸の形で尿中より排泄されると考えられる。

主な薬物有害反応

過敏症：発疹、蕁麻疹、掻痒感、精神神経系：痙攣、振戦 循環器：顔面不良、四肢冷感
消化器：悪心、嘔吐 血液：好酸球増多、好中球減少 その他：頭痛、発熱、悪寒、戦慄、血管痛

重篤な薬物有害反応（重大な副作用）

ショック、アナフィラキシー様症状、肝機能障害、黄疸、無菌性髄膜炎、急性腎不全、血小板減少、肺水腫、血栓塞栓症、心不全

禁忌

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者への投与

主な相互作用

併用禁忌：なし

併用注意：

- ・非経口用生ワクチン：麻疹ワクチン（商品名：はしか生ワクチン、乾燥弱毒生麻疹ワクチン、ビケンCAM）、おたふくかぜワクチン（商品名：乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン）、風疹ワクチン（商品名：乾燥弱毒生風しんワクチン）、これら混合ワクチン（商品名：乾燥弱毒生麻疹風しん混合ワクチン、ミールビック）、水痘ワクチン（商品名：乾燥弱毒生水痘ワクチン）等

本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後6ヵ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチンの接種は11ヵ月以上）延長すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。

3.2. プレドニゾン

経口：日本薬局方プレドニゾン錠

商品名：プレドニン錠5mg（塩野義製薬）他（プレドニゾン（武田薬品、旭化成、メルク、イセイ、三恵薬品、三和化学、純正薬品、東洋ファルマー、東和薬品、ニプロジェネファ、ニプロファーマ、陽進堂）プレドハン（ニプロファーマ）、プレロン（大洋薬品））

剤形・容量：錠5mg

静注：日本薬局方注射用コハク酸プレドニゾンナトリウム

商品名：水溶性プレドニン注射用10・20・50mg（塩野義製薬）他（水溶性コハクサニン（富士製薬））

剤形・容量：注10・20・50mg

特徴・作用機序

プレドニゾンは合成糖質副腎皮質ホルモンで、抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用のほか、広範囲にわたる代謝作用を有する。

適応

慢性副腎皮質機能不全等（川崎病に対する保険適応はない）。

主な薬物動態

- ・健康成人1例にプレドニゾン単回経口投与後の血中濃度は投与1～2時間後に投与量に応じたピーク値を示し、24時間後には血中から消失した。

・排泄部位：腎臓

主な薬物有害反応

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

重篤な薬物有害反応（重大な副作用）

誘発感染症、感染症の増悪、続発性副腎皮質機能不全、糖尿病、消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血、膵炎、精神変調、うつ状態、痙攣、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、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、血栓症、心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤、硬膜外脂肪腫、腱断裂（いずれも頻度不明）

禁忌

なし

主な相互作用

併用禁忌：なし

併用注意：

- ・バルビツール酸誘導体：フェノバルビタール（商品名：純正ルミナール、フェノバル、フェノバルビタール、ルピアール、ワコビタール）
フェニトイン（商品名：アレビアチン、ヒダントール、フェニトイン）
リファンピシン（商品名：アプテシン、リファジン、リファンピシン、リマクタン、リモベロン）

本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。

- ・サリチル酸誘導体：アスピリン（商品名：アスピリン、バイアスピリン）、アスピリン・ダイアルミネート（商品名：アスファネート、イスキア、ニトギス、バッサミン、バファリン、ファモター）、サザピリン（商品名：なし）

併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。

- ・抗凝血剤：ワルファリンカリウム（商品名：アレファレン、ワーファリン、ワーリン、ワルファリンカリウム「HD」、ワルファリンK）

抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。

- ・利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く）：トリクロルメチアジド（商品名：アニスタジン、ウルソトラン、カルバクロン、クバクロン、クロポリジン、トリクロルメチアジド、トリクロン、トリスメン、フルイトラン、フルトリア）、アセタゾラミド（商品名：ダイアモックス）、フロセミド（商品名：アンフラマイド、オイテンシン、タピロン、フォリロント、フルバミド、フロキサイト、フロセミド、ラシックス、ロープストン、プロメデス、マオリード等）

低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。

- ・シクロスポリン（商品名：アマドラ、サンディミュン、ネオメルク、ネオーラル、パピロック、シクロパール、シクロスポリン）

他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。

- ・エリスロマイシン（商品名：エリスロシン、タカスノン、エリスロマイシン）

本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。

3.3. アスピリン

商品名：バイアスピリン錠 100mg (バイエル薬品) 他 (アスピリン (中北薬品、メルク、吉田))

剤形・容量：腸溶錠 100mg

特徴・作用機序

- ・非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤である。
- ・シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) を阻害することにより、トロンボキサン A₂ (TXA₂) の合成を阻害し、血小板凝集能抑制作用を示す。

適応

川崎病 (川崎病による心血管後遺症を含む)

主な薬物動態

- ・サリチル酸の腎クリアランスは尿 pH に大きく依存する (アルカリ性尿で排泄が促進され、酸性尿で抑制される)
- ・吸収部位：胃、小腸上部
- ・血液-脳関門通過性、胎児移行性、乳汁中移行性、髄液移行性：あり
- ・代謝部位：肝臓
- ・尿中排泄

主な薬物有害反応

消化器：胃腸障害、嘔吐、腹痛、胸やけ、便秘、下痢、消化性潰瘍、食道炎、口唇腫脹、吐血、吐き気 過敏症：蕁麻疹 皮膚：そう痒、皮疹、膨疹、発汗 精神神経系：めまい、興奮 肝臓：AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇 循環器：血圧低下、血管炎 呼吸器：気管支炎、鼻出血 感覚器：角膜炎、結膜炎 その他：過呼吸、代謝性アシドーシス

重篤な薬物有害反応 (重大な副作用)

ショック、アナフィラキシー様症状 出血：脳出血等の頭蓋内出血、肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、剥脱性皮膚炎、再生不良性貧血、喘息発作

禁忌

- ・消化性潰瘍のある患者
- ・出血傾向のある患者
- ・アスピリン喘息
- ・出産予定日 1 2 週以内の妊婦
- ・低出生体重児、新生児又は乳児 (錠剤である本剤の嚥下が不能であることから)

主な相互作用

併用禁忌：なし

併用注意：

- ・クマリン系抗凝血剤：ワルファリン (商品名：アレファレン、ワーファリン、ワーリン、ワルファリンカリウム「HD」、ワルファリンK)
クマリン系抗凝血剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等をおこすことがあ

るので、クマリン系抗凝血剤を減量するなど慎重に投与すること。

- ・血小板凝集抑制作用を有する薬剤：チクロピジン（商品名：イパラジン、ジルペンダー、ソーパー、ソロゾリン、チクピロン、ニチステート、パチュナ、パナピジン、パナルジン、パラクロジン、ピエテネール、ピクロジン、ピクロナジン、ヒシミドン、ピーチロン、ファルロジン、プロパコール、マイトジン）、シロスタゾール（商品名：アイタン、エクバル、エジェンヌ、オペタール、グロント、コートリズム、シロシナミン、シロスタゾール、シロステート、シロスメルク、シロスレット、ファンテゾール、プラテミール、プレスタゾール、プレタミラン、プレタール、プレトモール、フレニード、プレラジン、ホルダゾール、ラノミン、ロタゾナ）等、血栓溶解剤：ウロキナーゼ（商品名：ウロキナーゼ、ウロナーゼ）、チソキナーゼ（商品名：ハパーゼ、プラスベータ）等、ヘパリン製剤、トロンボキサン合成酵素阻害剤：オザグレルナトリウム（商品名：アトロンボン、オキリコン、オグザロット、オザグレルNa「MEEK」、オザグレルナトリウム、オサグレン、オザグロン、オザペン、オザマリン、オザメルク、カタクロット、カタクロン、キサクロット、キサンボン、キフロビット、デアセロン）、プロスタグランジンE1製剤：アルプロスタジル（商品名：アリプロスト、パルクス、プリנק、リップル）、アルプロスタジル アルファデクス（商品名：アピスタンディン、アルテジール、イプセリール、タンデトロン、プロスタンディン、メディプロスト）、E1及びI2誘導体：ベラプロストナトリウム（商品名：セナプロスト、ドルナー、ドルナリン、プロサイリン、プロスタリン、プロスナー、プロドナー、プロルナー、ベストルナー、ベブラリード、ベラストリン、ベラドルリン、ベルナール、ベルラー）等、
- ・メトトレキサート（トレキサメット、メソトレキセート、メトトレキサート、リウマトレックス、メトレート）
メトトレキサートの作用を増強し、汎血球減少症等をおこすことがある。
- ・バルプロ酸ナトリウム（商品名：エスタブル、エピレナート、サノテン、セボトボル、セレニカR、セレブ、デパケン、ハイセレニン、バルデケンR、バルプラムR、バルプロ酸ナトリウム「EMEC」、バルプロ酸ナトリウムSR、バレリン）
バルプロ酸ナトリウムの作用を増強し、振せん等をおこすことがある。
- ・フェニトイン（商品名：アレビアチン、ヒダントール、フェニトイン）
総フェニトイン濃度を低下させるが、非結合型フェニトイン濃度を低下させないとの報告があるので、総フェニトイン濃度に基づいて増量する際には臨床症状等を慎重に観察すること。
- ・副腎皮質ホルモン剤：ベタメタゾン（商品名：ステラロール、ベータメサ、ベタメサゾン、ベタメタゾン、リネステロン、リンデロン）、プレドニゾロン（商品名：ビスオA、プレドニゾロン、プレドニン、プレドハン、プレロン）、メチルプレドニゾロン（商品名：メドロール）等
本剤（高用量投与時）との併用時に副腎皮質ホルモン剤を減量すると、サリチル酸中毒をおこすことが報告されている。また、消化管出血を増強させることが考えられる。
- ・チアジド系利尿剤：ヒドロクロロチアジド（商品名：ダイクロトライド、ニュートライド、パンテモン）等、ループ利尿剤：フロセミド（商品名：アンフラマイド、オイテン

シン、タピロン、フォリロント、フルバミド、フロキサイド、フロセミド、プロメデス、マオリード、ラシックス、ロープストン)

これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。

- ・β-遮断剤：塩酸プロプラノロール（アイデイトロール、インデラル、インデラルLA、サワタールLA、シンプラール、ソラシロール、タグ、ヘルツベース、メントリース、ラピノーゲン）、ピンドロール（商品名：イスハート、オスノン、カシムテンR、カルジレート、カルビスケン、カルピロール、グルタランR、ケイビスケン、バルサミジン、ピチオロール、ビルンガル、ピンドロックR、ピンドロール、ピンドロールN、プロクリン-L、ヨウビスケン、レットリット）等、ACE阻害剤：マレイン酸エナラプリル（商品名：アlicantテ、イントニス、エナラート、エナラプリル、エナラプリルMEEK、エナラプリルM「EMEC」、エナラメルク、エナリン、カルネット、ザクール、シンベノン、スパシオール、セリース、ファルプリル、ラルルドン、レナベリック、レニベース、レニベーゼ、レニメック、レノペント、レニベース、レリート）等

これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。

- ・ニトログリセリン製剤（商品名：シドレン、ニトログリセリン山川、ニトロダームTT S、ニトロペン、バソレーター、ミオコール、ミニトロ、ミリステープ、ミリスロール、メディトランス）

ニトログリセリンの作用を減弱させるおそれがある。

- ・非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤：インドメタシン（商品名：アコニップ、アスモID、イドメシン、インサイド、インダシン、インテダール、インテナシン、インテナース、インテバン、インデラニック、インテバンSP、インデラポロン、インドノール、インドメ、インドメタシン、インドメロール、インメシン、インメタン、カトレップ、コリフメシン、サロダン、ゼムパック、セラスター、テンポラル、トラップオン、ハップスターID、プロアリシン、ミカメタン、ラクティオン）、ジクロフェナクナトリウム（アスピゾン、アデフロニック、アナバン、イリナトロン、サビスミン、サフラック、サンナックス、ジクロスター、ジクロード、ジクロニック、ジクロフェナクナトリウムSR MEEK、ジクロフェナックT、ジクロフェノン、ジフェナック、スタフルミン、ストロングコールSR、ソファリン、ソレルモン、ダイスパス、チカタレン、ドセル、ナポール、ナポールSR、ネリオジン、ピナナック、フェナシドン、フェニタレン、プレシン、プロフェナチン、ベギータ、ボナフェック、ボラボミン、ボルタレン、ボルマゲン、ボンフェナック、メクロフェン、メリカット、ヨウフェナック、レクトス）、フェノプロフェンカルシウム等

出血及び腎機能の低下を起こすことがある。

4. 本試験で用いる基準・定義

4.1. 川崎病の診断

発熱に加え、①不定形発疹②四肢末端の変化（発赤、硬性浮腫、膜様落屑など）③眼球結膜充血④口唇・口腔の発赤⑤非化膿性リンパ節腫脹の5項目の内、4項目以上を満たした症例を川崎病患者と診断する。本診断基準は川崎病診断基準改訂第5版に準拠している²⁹⁾。

4.2. リスクスコアを用いた重症川崎病患者の定義

小林らの作成したリスクスコアを用いて重症川崎病患者を定義する。リスクスコアは IVIG 療法によって急性期治療を受けた 750 症例の川崎病患者から作成された¹⁶⁾。本リスクスコアは治療開始前に IVIG 療法が有効であるか否かを予測する為に作成され、5 項目の血液検査結果、2 項目の患者背景から構成され、各変数は以下のようなしきい値によって二分化され、変数毎の重みづけされている。

	しきい値	点数
Na	133 mmol/L以下	2点
AST	100 IU/L以上	2点
治療開始 (診断) 病日	4病日以前	2点
好中球%	80%以上	2点
CRP	10 mg/dL以上	1点
月齢	12ヶ月以下	1点
血小板数	30万/mm ³ 以下	1点

各項目の総和をリスクスコアの点数とする。治療開始前に複数回血液検査が施行されていた場合、Na と血小板数は最低値を、AST と好中球%と CRP は最高値を代表値としてリスクスコアに組み込む。尚、リスクスコアの作成症例は川崎病と診断した時点ですみやかに治療を開始するため、診断病日と治療開始病日は同一である。

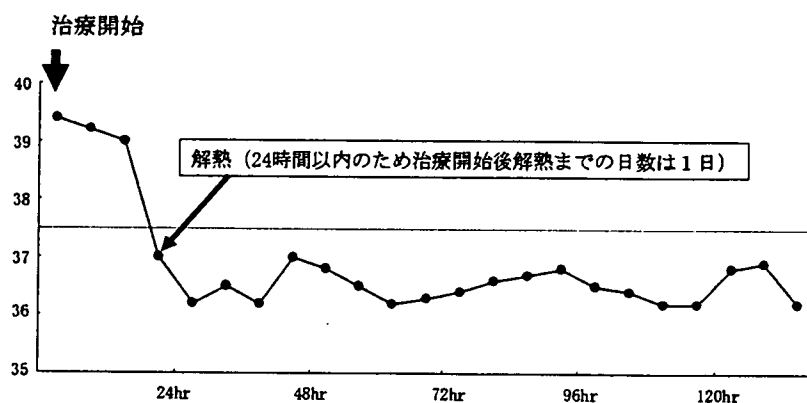
本試験ではリスクスコア 5 点以上を高リスク患者と定義し、前述の通り高リスク患者のみを対象に無作為割付を行う。

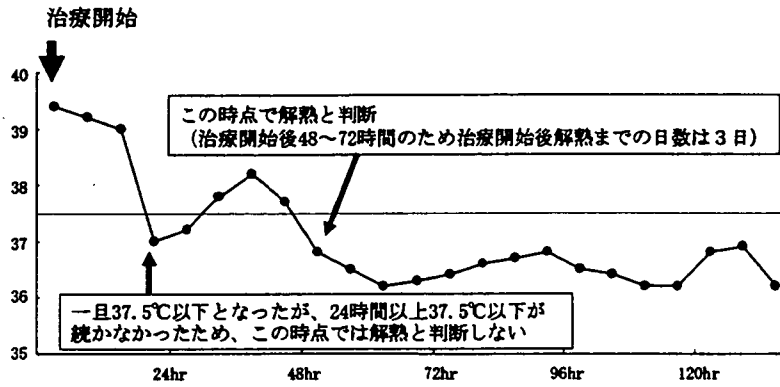
4.3. 発熱・解熱の定義

体温は電子体温計を用いて腋下で測定することとし、以下の定義に基づいて発熱・解熱を判断する。また、解熱が確認できるまでは原則として 1 日 6 回以上体温を測定する。

発熱：37.5℃以上

解熱：37.5℃未満が 24 時間以上継続した場合。解熱ポイントは解熱したと判断しえた 24 時間前の時点とする。解熱までの日数は治療開始時間を 0 時間目とし、そこから 24 時間以内に解熱ポイントがあった場合を 1 日、48 時間以内を 2 日、以下 24 時間おきに 1 日増えることとする。

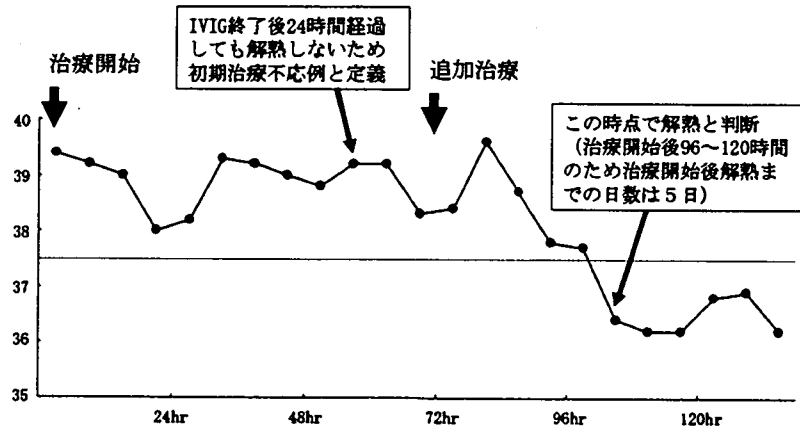




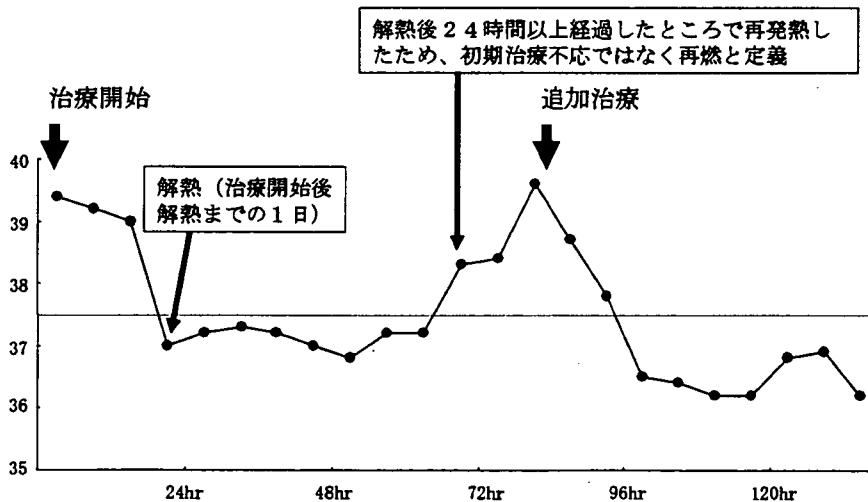
4.4. 治療抵抗例の定義

治療抵抗例は初期治療不応、再燃の二種類に分類する。

1. 初期治療不応：初回 IVIG 終了時点から 24～36 時間後に解熱が得られない。



2. 再燃：一旦解熱した後、再度川崎病主要症状の再出現と共に発熱し、他の発熱性疾患（細菌感染、ウイルス感染等）が否定的であること。



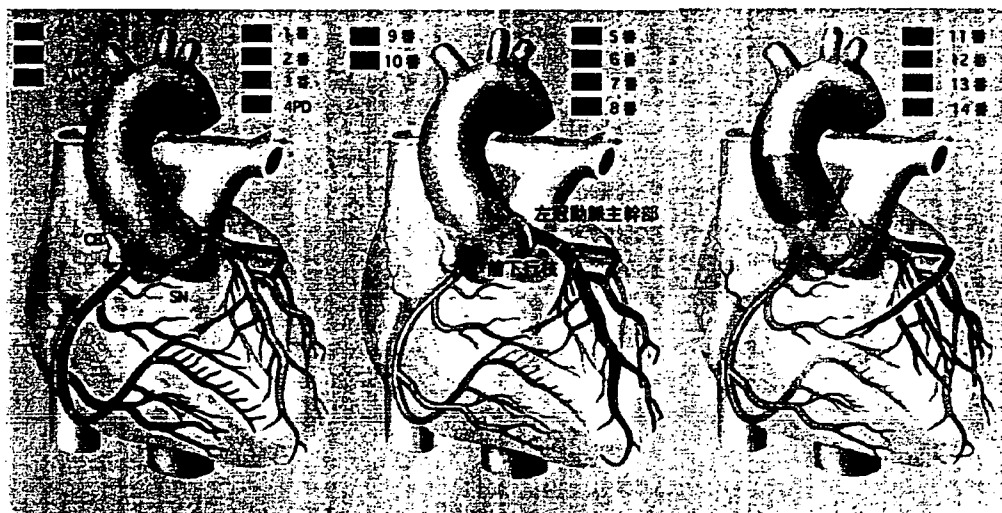
4.5. 冠動脈病変の定義

心エコー法を用いて計測し、治療開始前、治療開始後1週間、2週間、4週間の4点を評価の対象とする。測定部位はAHA分類³⁰⁾の1番、2番、5番、6番、11番（下図参照）とし、

可能であれば3番、7番も測定する。収縮期左室後壁に1mm以上の心嚢液貯留があるか否かも評価する。心エコーは1症例につき1本のビデオテープに録画し、データセンターにて盲検化を行った後に3名の小児循環器専門医が解析を行う。

冠動脈病変の定義は以下の通りとする。

1. 最大径が5歳未満3mm以上
2. 冠動脈が治療開始前の1.5倍以上に拡大
3. 内腔が明らかに不整



5. 患者選択基準

以下の適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

5.1. 適格基準（組み入れ基準）

- ① リスクスコア5点以上の重症川崎病患者。
- ② 治療開始前に臨床試験についての説明を行い、患者家族か本人の同意を書面で得た症例。
- ③ 川崎病類似疾患である、溶連菌感染症、EBウイルス感染症、アデノウイルス感染症、エールシニア感染症、麻疹、Stevens-Johnson症候群等が臨床的に否定されている。

5.2. 除外基準

- ① 研究参加の同意が得られない患者
- ② 川崎病の既往がある患者（再発例）
- ③ 診断病日が第9病日以降の患者（第1病日は発熱した日）
- ④ 治療開始前に冠動脈病変を合併している川崎病患者
- ⑤ 治療開始前に解熱している川崎病患者
- ⑥ 1ヶ月以内に内服、静注、筋注、皮下注いずれかの経路でステロイド投与を受けた患者
- ⑦ 6ヶ月以内にガンマグロブリン静注を受けた患者
- ⑧ 重篤な基礎疾患（免疫不全、染色体異常、先天性心疾患、代謝異常、腎炎、膠原病など）を合併している患者
- ⑨ 敗血症、化膿性髄膜炎、腹膜炎、細菌性肺炎といった活動性細菌感染症を合併した患者

6. 登録・割付

6.1. 登録の手順

6.1.1. 試験参加のための施設登録

【施設登録に必要な申請事項】施設名、診療科名、施設電話番号、施設 FAX 番号、施設住所、施設研究責任者名、施設研究責任者 E-mail アドレス、研究者の UMIN ID、病院情報、診療科スタッフ内容、年間川崎病治療者数、心エコー施行者情報、追加治療の基本方針情報

6.1.2. 症例登録

ランダム化・患者割り付けは、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) のインターネット医学研究データセンター (INDICE) のサポートを受けて、24 時間体制で オンラインで行う。適格基準に合致し、不適格基準に該当しないと判断された患者に対して、患者家族もしくは本人に治療計画に関する説明を行う。臨床試験参加の承諾を得られた患者に対しては、ホームページ上で無作為割付に進み、必要項目 (治療開始病日、各種血液検査項目、冠動脈病変の有無) を記入後、割付登録を行う。

6.2. Allocation center へのアクセス

症例登録・割付はすべて Allocation center へインターネットでアクセスして行なう。電話や電子メール等での登録・割付は緊急時以外行わない。Allocation center の症例登録・割付用画面はインターネット医学研究データセンターのサーバー上に設置されており、オンラインアクセスは RAISE 研究者用サイトからのみ可能である (セキュリティ上の理由にて)。RAISE 研究者用サイトへのアクセスは UMIN ID と一般用パスワードが必要で、さらに症例登録用画面へのアクセスには、UMIN ID とその ID に発行されたインターネットデータセンター用パスワードが必要となる。

6.3. ランダム割付と割付調整因子

ランダム割付は最小化法を用いた動的無作為割付とし、割付調整因子として性別、月齢を用いる。また、追加治療の方針別にグループ化した施設毎に割付を行う。

7. 治療計画と治療変更基準

7.1. プロトコール治療

7.1.1. 初期治療

<A 群 : IVIG 療法>

IVIG 2g/kg 24 時間かけて点滴静注。製剤、ロットナンバーを統一する必要はない。

初期治療として ASA 30mg/kg/day 分 3 を併用し、解熱確認後は 5mg/kg/day 分 1 に減量してよい。ASA は発症後 1 ヶ月以上の期間投与することし、1 ヶ月以降は各施設の方針に従う。

免疫グロブリン (2g/kg 24時間で静注)



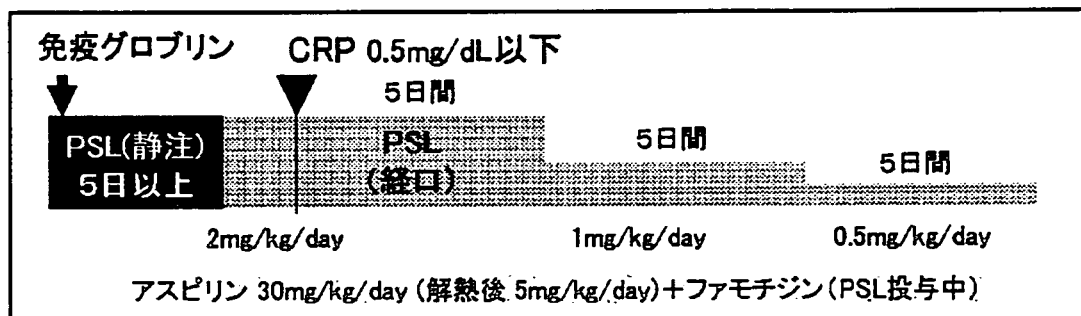
アスピリン 30mg/kg/day (解熱後 5mg/kg/day)

<B 群 : IVIG+PSL 療法>

IVIG 2g/kg 24 時間かけて点滴静注。製剤、ロットナンバーを統一する必要はない。

PSL 2mg/kg/day 静注を初期治療として併用する。原則として投与開始後 5 日間 PSL は経静

脈的に投与する。PSL 投与開始 6 日後以降、解熱しているようであれば投与方法を経口に変更してもよい。ただし経口不可の際は静注の投与を続ける。CRP 0.5mg/dL 以下になった時点を 1 日目として 5 日目まで 2mg/kg/day の投与を継続する。6～10 日目まで 1mg/kg/day、11～15 日目まで 0.5mg/kg/day と漸減中止する。ステロイド減量中の再燃は 1mg/kg/day に減量したあたりで多く認められる。PSL 投与中はファモチジン 0.5mg/kg/day を併用する。初期治療として ASA 30mg/kg/day 分 3 を併用し、解熱確認後は 5mg/kg/day 分 1 に減量しても可とする。ASA は発症後 1 ヶ月以上の期間投与することとし、1 ヶ月以降は各施設の方針に従う。



7.2. 併用療法

2003 年に小児循環器学会より発表された「川崎病急性期治療のガイドライン」を基本的な併用療法として行う³¹⁾。以下に概略を示す。

7.2.1 治療抵抗例に対する治療選択

治療抵抗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、いずれの治療方法に関しても治療抵抗例に対する追加治療の有用性は証明されていない。各々が併用されることもある。現時点では IVIG の追加投与が最も多く行われており、AHA のガイドラインでも IVIG 2g/kg 単回投与が推奨されているが、IVIG 追加投与の有用性は control trial で確認されていない。また、他のいずれの治療方法に関しても治療抵抗例に対する追加治療の有用性は証明されていない。治療抵抗例に対する追加治療の手段として、本試験では以下の治療法を許容される治療方法とした。

(1) IVIG の 1g/kg/日ないし 2g/kg/日追加

現在最も多く行われている追加治療方法であり、経験的に高い安全性を有する事がわかっている。American Heart Association のガイドライン¹³⁾でも IVIG 2g/kg 単回投与が推奨されているが、IVIG 追加投与の有用性は control trial で確認されていない。繰り返す大量投与によって血液粘調度が増し、脳梗塞の危険因子となりうる事が近年報告されている³²⁾。

(2) ステロイド療法 (メチルプレドニゾンパルス療法ないしプレドニゾン静注または経口療法)

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、初期治療や治療抵抗例に対するプレドニゾンの静注または経口、ないしはメチルプレドニゾンのパルス療法の有用性を再認識させる研究が近年多く報告されている。血清中の炎症性サイトカインをより早期に鎮静化させるとの報告³³⁾もあり、

重症例に対する治療手段の一つとしての意義をもつ。また、IVIG+PSL療法におけるプレドニゾン減量中に再燃した症例に対し、プレドニゾンの再増量や投与期間の延長を行うことは可とする。

(3) ウリナスタチン静注療法

国内で多施設から有効性が報告されている³⁴⁾⁻³⁶⁾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。

(4) アスピリン経口投与

(5) ステロイド以外の免疫抑制剤（シクロスポリンA³⁷⁾⁻³⁹⁾、メソトレキセート⁴⁰⁾）

IVIG不応例に対する追加治療が無効であった症例に対し、各種免疫抑制剤が使用され、有用であったとの症例報告が散見される³⁷⁾⁻⁴⁰⁾。しかし川崎病に対する至適投与量や病態にどのような影響を及ぼすかの検討は行われていない。

(6) 抗TNF α 抗体（インフリキシマブ）⁴¹⁾⁻⁴³⁾

ヒトTNF- α モノクローナル抗体であるインフリキシマブは、TNF- α を特異的に阻害することによってその下流にある炎症性サイトカインの産生を抑制し川崎病血管炎の進展を抑える可能性がある。近年米国と日本より各種治療に抵抗例であった川崎病患者に対するインフリキシマブ投与の有用性が報告されているが⁴¹⁾⁻⁴³⁾、川崎病に対する保険適応はない。また、成人領域では心不全の増悪、結核の再燃といった感染症の増悪、infusion reaction、悪性腫瘍の出現⁴⁴⁾といった重篤な副反応が報告されているため、川崎病患者に対する投与は慎重に行うべきである。

(7) 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^{45), 46)}。また乳児等の体格の小さい患児では技術的に難しいこと、また施行できる施設が限られている等の問題点がある。

治療法	薬剤名	投与方法	副作用と注意点
ステロイド	プレドニゾン	2mg/kg/dayから開始し漸減中止 (本試験の投与方法を行う)	漸減時再燃有り、感染症
	メチルプレドニゾン	10~30mg/kg/日×1~3回点滴静注	リバウンドによる再発熱、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	ミラクリッドとして5000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)		循環血液量と同 1~3日間	ショック、血管損傷
ステロイド以外の免疫抑制剤	シクロスポリンA	1~3mg/kg/day 分3	感染、シクロスポリン脳症
	メソトレキセート	10mg/体表面積	肝機能異常、粘膜障害
抗TNF α 抗体	インフリキシマブ	5mg/kg/日×1回 2時間点滴静注	ショック、心不全増悪、結核

7.2.2. 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⁴⁷⁾。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。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⁴⁸⁾、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。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。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^{13), 49), 50)}。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。

薬剤名	投与方法	副作用と注意点
アセチルサリチル酸 (アスピリン)	急性期 30mg/kg/日 分3 解熱後 5mg/kg/日 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
フルビプロフェン (フロベン)	3~5mg/kg/日 分3	アスピリン肝障害が強いときの代替 肝機能障害、消化管潰瘍
ジピリダモール (アンギナール、ペルサンチン)	2~5mg/kg/日 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)	2~5mg/kg/日 分2	汎血球減少、出血傾向、薬剤性血小板減少性紫斑病の出現に注意、投与初期は2週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/日 分1	INR(1.2~2.0)、TT(10~20)に調節作用に個人差が大きく出血に注意

7.3. 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IVIGをはじめとする静注薬の大量投与に際しては、容量負荷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^{51), 52)}。

7.3.1. 許容される薬剤投与

- (1) 利尿剤(フロセミド等)
- (2) 強心剤(カテコラミン、hANP、PDEIII阻害薬等)
- (3) 抗不整脈薬(β 遮断薬、イオンチャンネル遮断薬、ATP等)
- (4) 血管拡張剤(Ca遮断薬、ニトログリセリン等)
- (5) ヘパリン(ヘパリンナトリウム、低分子ヘパリン)
- (6) 抗菌薬
- (7) アルブミン製剤

7.3.2. 許容されない薬剤投与

- (1) NSAIDs(アセトアミノフェン、メフェナム酸等) : ASAがすでに投与されていることとsecondary endpointsの一つである発熱期間の判定に影響を与える可能性が考えられるため、ASA以外のNSAIDsは本試験において使用しないこととする。

7.4. プロトコール治療中止基準

- (1) 登録後、診断・重症度分類の誤り等患者の不適合性が判明した場合

- (2) 著しいプロトコール違反のため、研究会より中止の指示があった場合
- (3) 患者本人ないしは代諾者からプロトコール治療中止の申し出があった場合
- (4) 担当医師により中止が必要と判断された場合
- (5) プロトコール治療中の死亡
- (6) 効果・安全性評価委員会から有害事象のため中止の指示があった場合

8. 予期される有害反応

8.1. 有害事象/有害反応の評価

予想される薬物有害反応は「8.2. 予期される有害反応」「3. 薬剤情報」に記載されている全ての有害反応とする。

8.2. 予期される有害反応

本試験において予想される有害反応は下記の通りである。

- ① 感染症
- ② アレルギー・免疫 : アレルギー反応/過敏症
- ③ 心血管系 : 低血圧、高血圧、不整脈、心機能障害、血栓塞栓症
- ④ 血液 : 貧血、白血球減少、血小板減少、出血傾向
- ⑤ 皮膚 : 出血斑、発疹
- ⑥ 消化器系 : 潰瘍、胃炎、膵炎、腸炎、下血、吐血、嘔吐
- ⑦ 肝臓 : 総ビリルビン/AST/ALT の異常
- ⑧ 内分泌・代謝 : 高血糖、低血糖、高コレステロール血症、高TG血症
- ⑨ 出血 : 鼻出血、皮下出血、頭蓋内出血
- ⑩ 骨格筋系 : 関節痛、筋脱力、骨壊死
- ⑪ 神経 : 無菌性髄膜炎
- ⑫ 眼球・視覚 : 緑内障、白内障、視覚異常
- ⑬ 疼痛 : 腹痛、関節痛、骨痛、頭痛
- ⑭ 呼吸器系 : 咳嗽、無呼吸、呼吸困難、低酸素血症、肺炎
- ⑮ 腎・泌尿生殖器 : 血尿、蛋白尿、排尿痛、腎不全
- ⑯ その他 : 低体温

8.3. 有害反応の重篤度分類基準

①感染症

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
感染症	重篤な症状を伴わないウイルス感染症 経口抗菌剤投与で改善する細菌感染症	重篤な症状を伴うウイルス感染症 経静脈的抗菌剤投与を要する重症細菌感染症

②アレルギー免疫 アレルギー反応/過敏症

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
皮膚症状	局所の蕁麻疹 掻痒	広範囲に分布する発疹 皮膚粘膜眼症候群 中毒性皮膚壊死症 Stevens-Johnson 症候群

全身症状	血管浮腫（咽頭浮腫以外）	Hypersensitivity syndrome アナフィラキシー 血管浮腫（咽頭浮腫）
------	--------------	---

③心血管系

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
低血圧	無症候性の低血圧	症候性の低血圧
高血圧	無症候性の高血圧	症候性の高血圧
不整脈	上室性期外収縮 心室性期外収縮（単発性） I度房室ブロック	上室性頻拍 心室性期外収縮（二連発以上） 心室頻拍 II度・III度房室ブロック 心室細動、TdP、心静止
心機能障害	心エコーで左室駆出率 60%以下	心エコーで左室駆出率 40%以下
血栓塞栓症		深部静脈血栓症 動脈血栓症

④血液

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
ヘマトクリット	20～25%	20%未満
白血球	4000～3000 /mm ³	3000 /mm ³ 未満
顆粒球	2000～1000 /mm ³	1000 /mm ³ 未満
血小板	100000～50000 /mm ³	50000 /mm ³ 未満
出血傾向	皮下出血	粘膜出血、臓器内出血

⑤皮膚

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
出血斑	限局性	全身性
発疹	関連症状のない小紅斑、丘疹	かゆみまたは他の症状を伴う全身性紅皮症、紅斑、丘疹

⑥消化器系

	軽微な有害反応	重篤な有害反応
潰瘍	びらん	胃潰瘍、十二指腸潰瘍 出血性潰瘍、消化管穿孔
膵炎	膵酵素上昇のみ	膵酵素上昇を伴う腹痛 膵壊死、出血性膵炎
腸炎	時折の血液付着や直腸不快感を伴う 排便回数増加	大量輸液を要する排便回数増加 出血性腸炎
下血	便潜血陽性	ショックまたはヘモグロビン低下を伴う下血で輸血を要する
吐血	軽度で輸血を要さない	輸血を要する