

徹 シクロスポリンが著効したガンマグロブリン、プレドニゾン療法不応の2例
第28回日本川崎病研究会 2008年10月18日
北海道札幌市

小林徹 急性期川崎病に対するステロイド治療
第一回北陸川崎病研究会
2009.1.31. 石川県金沢市

小林徹 川崎病における免疫グロブリン抵抗例の予測と治療層別化の可能性
第8回東京大学小児医学会 2009.1.25. 東京都文京区

小林徹 免疫グロブリン不応例に対する治療戦略
香川川崎病講演会 2008.11.15.
香川県高松市

小林徹 川崎病に対する新たな治療戦略—RAISE Studyの概略—
第27回名古屋大学大学院セミナー 2008.10.31. 愛知県名古屋市

小林徹 川崎病初期治療の層別化ステロイド治療
第6回栃木川崎病研究会
2008.10.24. 栃木県宇都宮市

小林徹、小林富男、岡田恭典、渡邊正之、鈴木尊裕、下山伸哉、池田健太郎、石井陽一郎、荒川浩一、IVIG抵抗例に対する追加治療としてのプレドニゾン投与は予後を改善するか、
第29回日本川崎病研究会シンポジウム、2008.10.18. 北海道札幌市

小林徹 川崎病初期治療の層別化とステロイド治療の可能性
埼玉川崎病講演会

2008.9.12. 埼玉県さいたま市

小林徹 川崎病初期治療の層別化とステロイド治療の可能性
第4回静岡川崎病研究会 2008.8.9. 静岡県静岡市

小林徹 川崎病初期治療の層別化とステロイド治療の可能性
第10回群馬川崎病研究会 2008.7.16. 群馬県前橋市

小林徹 川崎病初期治療の層別化とステロイド治療の可能性
第44回日本小児循環器学会学術集会 ランチョンセミナー
2008.7.4. 福島県郡山市

小林徹 川崎病とステロイド治療
二水会学術講演会、2008.6.3. 埼玉県熊谷市

小林徹 川崎病患者における免疫グロブリン抵抗例の予測と治療層別化の可能性
第111回日本小児科学会学術集会教育セミナー
2008.4.27. 東京都千代田区


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



Randomized controlled trial to Assess
Immunoglobulin plus Steroid Efficacy
for Kawasaki disease

RAISE Study



重症川崎病患者に対する 免疫グロブリンと免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用投与の ランダム化比較試験実施計画書

平成20年度厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業
臨床研究・予防・治療技術開発研究事業

重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与の
効果を検討する前方視的無作為化比較試験

H20●臨床研究●一般 008

研究組織●RAISE研究班

研究代表者●佐地 勉

東邦大学医療センター大森病院小児科 〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1
TEL:03-3762-4251 FAX:03-3298-8217 E-mail:saji34ben@med.toho-u.ac.jp

研究事務局●小林 徹

群馬大学大学院小児科学分野 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22
TEL:027-220-8205 FAX:027-220-8215
E-mail:raise-discussion@umin.ac.jp

2007年1月12日 計画書案第1版作成
2007年2月23日 計画書案第2版作成
2007年7月29日 計画書案第3版作成
2007年12月8日 UMIN-CTR登録(登録番号:UMIN000000940)
2008年3月24日 東邦大学医療センター大森病院倫理委員会承認

0. 概要

0.1. シェーマ



リスクスコア		
	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

0.2. 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。

0.3. エンドポイント

Primary Endpointは試験期間中の冠動脈病変合併頻度、Secondary Endpointsは治療開始4週後の冠動脈病変合併頻度、右冠動脈、左冠動脈主幹部・前下行枝のZ Score、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1週後・2週後のCRP値、有害反応出現頻度とする。登録前、治療開始1週後、2週後、4週後の4点における心エコーをDVDもしくはビデオテープ録画し、盲検化のためデータセンターにて冠動脈病変の解析を行う。

0.4. 対象

- 1) リスクスコア5点以上の重症川崎病患者
- 2) 発熱を伴っている
- 3) 診断病日が第8病日以内
- 4) 登録前に冠動脈病変を合併していない(心エコー検査)
- 5) 川崎病に初めて罹患
- 6) 川崎病類似疾患でない
- 7) 活動性重症細菌感染症を合併していない
- 8) 28日以内に内服、静注、筋注、皮下注の経路でステロイド投与を受けていない
- 9) 180日以内にガンマグロブリン静注を受けていない
- 10) 重篤な基礎疾患がない
- 11) 文書で患者家族、もしくは本人の本試験への参加同意が得られている

0.5. 治療

〈G群：免疫グロブリン超大量療法 (IVIg療法)〉

●IVIg 2g/kg/dayを24時間かけて点滴静注してください。

●初期治療としてアスピリン (ASA) 30mg/kg/day分3を併用します。

AST、ALTが治療開始前に上昇している患者でも、基本的にはASA投与を行ってください。解熱確認後は5mg/kg/day分1に減量していただいて構いませんので、施設の方針に従って減量してください。

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)

〈P群：免疫グロブリン超大量+プレドニゾン療法 (IVIg+PSL療法)〉

●G群の治療に加え、プレドニゾン (PSL) 2mg/kg/day静注を初期治療として併用します。静注時PSLは1日3回に分けて投与します。PSLは最低5日間経静脈的に投与し、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 (分3) に変更しても構いません。

●CRP0.5mg/dL以下になった時点を1日目として5日目まで2mg/kg/day分3の投与を継続し、6～10日目まで1mg/kg/day分2、11～15日目まで0.5mg/kg/day分1とPSL投与を漸減中止して下さい。

●再燃が疑われた際にPSLの再増量や投与期間の延長は可としています。

●PSL投与中はファモチジン0.5mg/kg/dayを併用して下さい (経口、静注どちらでも可)。



PSLの最大投与量は60mg/dayとする。そのため体重30kg以上の患者に対してはPSLを60mg/day→30mg/day→15mg/dayと減量する。

0.6. 登録数と研究期間の予定

予定登録数：392例

登録期間：3年。追跡期間：登録終了後1ヶ月。総研究期間：3年1ヶ月

0.7. 問い合わせ先

適応基準、治療変更基準等臨床的判断を要するもの：研究事務局 (15.2. 研究事務局)

登録手順、経過記録用紙記入等：データセンター (15.4. データセンター)

有害反応報告：効果・安全性評価委員会 (15.3. 効果・安全性評価委員会)



0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. エンドポイント	2
0.4. 対象	2
0.5. 治療	3
0.6. 登録数と研究期間の予定	3
0.7. 問い合わせ先	3
1. 目的	6
2. 背景と試験計画の根拠	6
2.1. 対象	6
2.2. 治療計画設定の根拠	7
2.3. 試験デザイン	8
2.4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	9
2.5. 本試験の意義	10
3. 薬剤情報	10
3.1. 免疫グロブリン	10
3.2. プレドニゾン	11
3.3. アスピリン	13
4. 本試験で用いる基準・定義	15
4.1. 川崎病の診断	15
4.2. リスクスコアを用いた重症川崎病患者の定義	16
4.3. 発熱・解熱の定義	16
4.4. 治療抵抗例の定義	17
4.5. 冠動脈病変の定義	18
5. 患者選択基準	18
5.1. 適格基準(組み入れ基準)	18
5.2. 除外基準	18
6. 登録・割付	19
6.1. 登録の手順	19
6.2. ランダム割付と割付調整因子	19
7. 治療計画と治療変更基準	19
7.1. プロトコール治療	19
7.2. 併用療法	20
7.3. 全身管理および支持療法	22
7.4. プロトコール治療中止基準	23
8. 予期される有害反応	23
8.1. 有害反応の評価	23
8.2. 予期される有害反応	23
8.3. 有害反応の重篤度分類基準	24

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	26
9.1. 登録前評価項目	26
9.2. 治療期間中の検査と評価	26
10. データ収集	27
10.1. 記録用紙等の種類	27
10.2. データクリーニング	27
11. 有害反応の報告	27
11.1. 報告義務のある有害反応	27
11.2. 試験研究責任者の報告義務と報告手順	28
11.3. 研究代表者/研究事務局の責務	28
12. 統計的事項	29
12.1. 主たる解析と判断基準	29
12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間	29
12.3. 中間解析と試験の早期中止	29
12.4. Secondary Endpointsの解析	30
12.5. 試験治療群における巨大冠動脈瘤多発による試験中止	31
12.6. 最終判断	31
13. 倫理的事項	31
13.1. 患者の保護	31
13.2. インフォームド・コンセント	31
13.3. プライバシーの保護と患者識別	32
13.4. プロトコルの遵守	32
13.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認	32
14. モニタリングと監査	32
14.1. 定期モニタリング	33
14.2. 施設訪問監査	34
15. 研究組織	34
15.1. 研究代表者	34
15.2. 研究事務局	34
15.3. 効果・安全性評価委員会	34
15.4. データセンター	35
15.5. RAISE Study運営委員	35
15.6. 外部評価委員	35
15.7. 施設参加リスト	36
16. 研究結果の発表	36
17. 参考文献	37
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は試験期間中の冠動脈病変合併頻度、Secondary endpointsは治療開始4週後の冠動脈病変合併頻度、右冠動脈、左冠動脈主幹部・前下行枝のZ Score、治療開始後解熱するまでの日数、治療抵抗例の頻度、治療開始1週後・2週後のCRP値、有害反応出現頻度とする。

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⁵⁾。最新の第19回川崎病全国調査⁹⁾の結果、2006年日本国内で10434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増加している事が明らかになった。そして現在何らかの冠動脈病変を合併した患者が約1000名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週時1.94(95%CI 1.01-3.71)、7週時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。

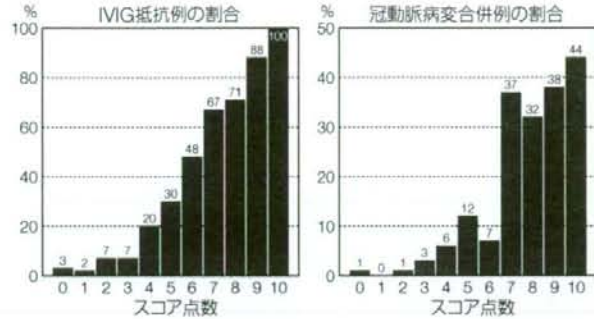
2.1.2. 対象集団選択の根拠

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。そのため、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	133mmol/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	10mg/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うえ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・メチルプレドニゾロ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次頁の表に示す。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週間の冠動脈 Z score
結果	IVIG+PSL初期投与は 冠動脈拡大を制御する	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：

試験期間中における冠動脈病変合併頻度

Secondary endpoints：

治療開始4週後の冠動脈病変合併頻度

右冠動脈、左冠動脈主幹部・前下行枝のZ Score²⁹⁾

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1週後・2週後のCRP値

有害反応出現頻度

2.3.3 患者集積見込み

平成20年4月時点における研究参加施設で年間700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210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70%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の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、有害反応の厳重な監視の下で治療が行われ、有害反応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有害反応として、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ある。

これらの有害反応のリスクや不利益を最小化するために、「5. 患者選択基準」、「7.2. 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、有害反応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、重篤な有害反応や予期されない有害反応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となる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」は省略してある。

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-ニチヤク(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

- ヒト由来のたんぱく質であるので、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、ピケン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：乾燥弱毒生風疹ワクチン)、これら混合ワクチン(商品名：乾燥弱毒生麻疹風疹混合ワクチン、ミールピック)、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、脾炎、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：アレピアチン、ヒダントール、フェニトイン)
リファンピシン(商品名：アブテシン、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、パッサミン、パファリン、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、バビロック、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	皮膚:そう痒、皮疹、膨疹、発汗
過敏症:蕁麻疹	肝臓:AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
精神神経系:めまい、興奮	呼吸器:気管支炎、鼻出血
循環器:血圧低下、血管炎	その他:過呼吸、代謝性アシドーシス
感覚器:角膜炎、結膜炎	

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12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：イバラジン、ジルベンダー、ソーバー、ソロゾリン、チクピロン、ニチステート、パチュナ、パナビジン、パナルジン、バラクロジン、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、プロバコール、マイトジン)、シロスタゾール(商品名：アイタント、エクハール、エジェンス、オベタール、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、シロメルク、シロスレット、ファンテゾール、ブラテミール、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：オザグレネルナトリウム(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、オサグロン、オザベン、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、バルクス、プリנק、リプル)、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、イブセリール、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、ベプラリード、ベラストリン、ベラドルリン、ベルナル、ベルラー)等

- メトトレキサート(トレキサメット、メソトレキサート、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、デバケン、ハイセレニン、バルデケンR、バルブラム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：ピスオ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：ヒドロクロチアジド（商品名：ダイクロライド、ニュートライド、バンテモン）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、ローブストン）
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、シンブラール、ソラシロール、タグ、ヘルツベース、メントリース、ラビノーゲン）、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、ピリンガル、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：アリカンテ、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、カルネート、ザクール、シンベンノ、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、レノベント、レピンベース、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TTS、ニトロペン、バソレーター、ミオコール、ミニトロ、ミリストーブ、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、ゼムバック、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SRMEEK、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非化膿性頸部リンパ節腫脹の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³⁰⁾。



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る。各変数は以下のしきい値によって二分化され、変数毎の重みづけがされている。

	しきい値	点数
Na	133mmol/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	10mg/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。登録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。

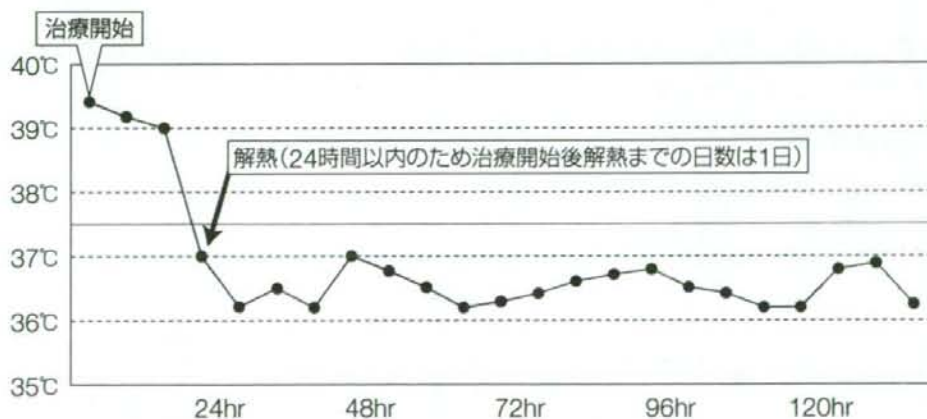
本試験ではリスクスコア5点以上を高リスク患者と定義し、前述の通り高リスク患者のみを対象に無作為割付を行う。

4.3. 発熱・解熱の定義

体温は電子体温計を用いて腋窩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。

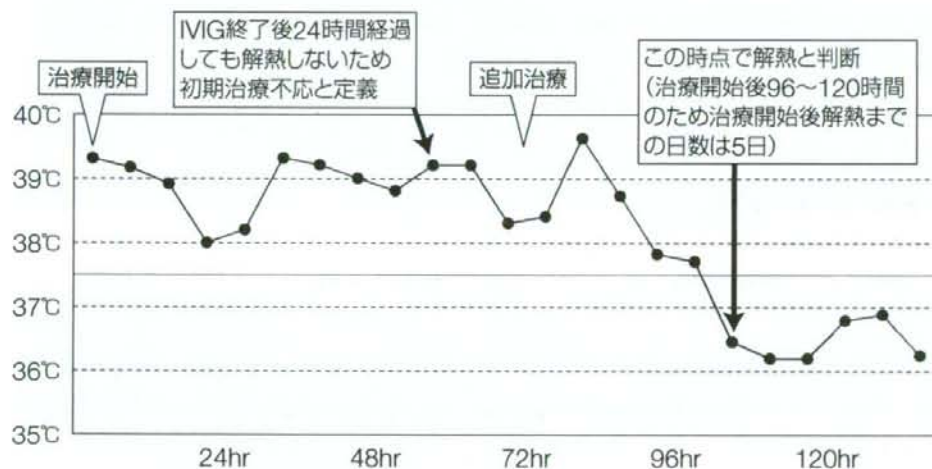




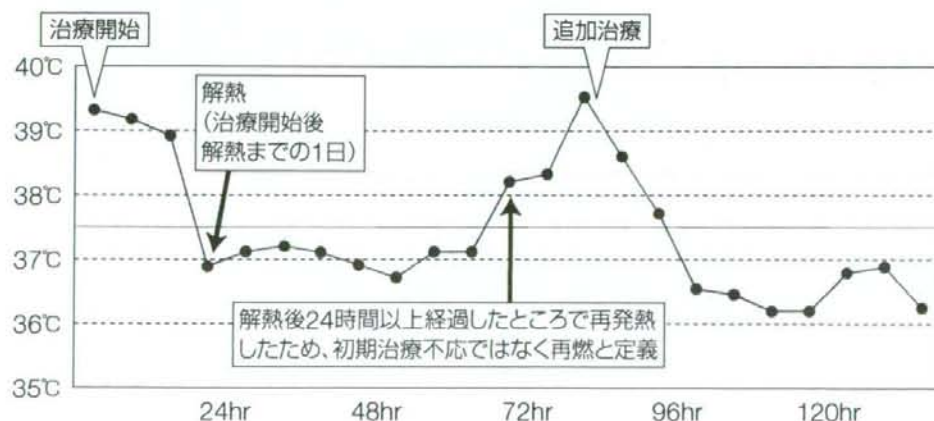
4.4. 治療抵抗例の定義

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

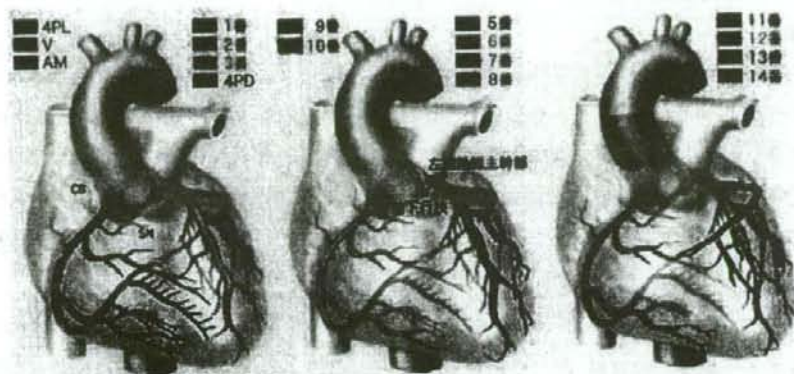


4.5. 冠動脈病変の定義

心エコー法を用いて計測し、登録前、治療開始1週後、2週後、4週後の4点を評価の対象とする。測定部位はAmerican Heart Association分類³¹⁾の1番、5番、6番、(下図参照)とし、可能であれば2番、3番、7番、11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DVDもしくは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. 冠動脈が登録前の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みだし、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 登録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 登録前に冠動脈病変を合併している川崎病患者
- ⑤ 登録前に解熱している川崎病患者
- ⑥ 28日以内に内服、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



- ⑦180日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（研究施設参加申込書を参照）

【施設登録に必要な申請事項】施設名、診療科・教室名、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、施設コーディネーター名、施設コーディネーターE-mailアドレス、病院情報（種別・病床数）、診療科スタッフ内容、年間川崎病患者数、心エコー施行者情報、心エコー装置機種名、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、除外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。臨床試験参加の同意を得られた患者に対しては、RAISE Study研究者用ホームページ上より症例登録・割付用画面に進み、必要項目（イニシャル、性別、月齢、治療開始病日、好中球、血小板数、AST、Na、CRP、適格基準、除外基準）入力後、登録・割付を行う。

症例登録・割付はすべてインターネット上のRAISE Study研究者用ホームページへ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。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（INDICE）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 Study研究者用ホームページからのみ可能である（セキュリティ上の理由にて）。RAISE Study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UMIN INDICE-パスワードが必要となる。

6.2. 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、追加治療の方針別にグループ化した施設群を用いる。

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

〈G群：免疫グロブリン超大量療法（IVIG療法）〉

- IVIG 2g/kg/dayを24時間かけて点滴静注してください。
- 初期治療としてアスピリン（ASA）30mg/kg/day分3を併用します。

AST、ALTが治療開始前に上昇している患者でも、基本的にはASA投与を行ってください。解熱確認後は5mg/kg/day分1に減量していただいて構いませんので、施設の方針に従って減量してください。

