

● 川崎病急性期治療のガイドライン ●

作成組織	日本小児循環器学会 学術委員会
作成担当委員	佐地 勉(東邦大学第一小児科) 園部 友良(日赤医療センター小児科) 上村 茂(和歌山県立医科大学小児科) 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(東京女子医科大学第二病院スポーツ健康医学センター)

制定 2003年2月21日

● 治療目標

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

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

● 治療薬の選択

現時点で最も信頼できる抗炎症療法は、早期に大量(高用量)の完全分子型免疫グロブリンの静注(intravenous immunoglobulin: IVIG)療法を、単回ないしは分割で開始することである。なかでも2g/kg/日の超大量単回投与や、重症度に応じて1g/kg/日を1日または2日連続して投与する方法が、より効果的であるとされている。IVIG療法は用量依存性に効果が高いとされており、川崎病の臨床症状および検査所見をすみやかに沈静化させ、冠動脈病変の発症頻度を低下させることができる最善の治療法である。この治療法はすでに欧米でも認められており、多くの教科書にも記載されている。特に2g/kg/日の単回投与、ないし1g/kg/日の1日または2日連続の単回投与は、200~400mg/kg/日、3~5日間の分割投与に比し冠動脈瘤形成の頻度も低く、炎症性マーカーを早期に沈静化させる点で有効性が高いとされている。

従来から使用されていた経口アスピリンは、通常IVIGと併用するが、欧米で推奨されている80~100mg/kgの高用量では肝機能障害の発症頻度が高く、抗炎症作用を期待する場合は30~50mg/kgの中等量で解熱するまで併用投与する。IVIG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、わが国ではいわゆる“原田のスコア”や各施設での重症度基準を用いて適応が決定されている。2001年に集計された第16回全国調査成績では、一部の軽症例や自然軽快例を除き、約86%の急性期症例でIVIGが使用されていた。

用量

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

従来から200~400mg/kg/日を3~5日間投与する分割投与が行われてきたが、近年国際的にも2g/kg/日までの単回投与は分割投与に比し、冠動脈病変の発症頻度が明らかに少ないと認識されてきた。1g/kg/日に関しては1日で明らかな効果が認められた場合には2日間の連続投与を必要としないこともある。いずれにしても血液製剤である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

単回投与は製剤間に注入速度の若干の違いはあるが、12~24時間かけて点滴静注し、心不全の発症および心機能低下の増悪に十分留意し、投与速度が速過ぎないように注意する。また重症度に応じて適宜増減する。投与によるショック、アナフィラキシー様反応や、無菌性髄膜炎等の副反応に対しては十分な観察が必要である。

● IVIG不応例の治療選択

IVIG療法開始後24~48時間においても反応不良であったり効果が不十分で不応例と判断された場合、いくつかの選択肢がある。効果の判定は通常24~48時間後までの解熱傾

表 1 IVIG療法以外の治療手段

治療法	投与方法	副作用と注意点
経口ステロイド (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日間	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 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

向や白血球数, 好中球数, CRP値の低下で判断されている。IVIG療法を開始した急性期患者には15~25%程度に不応例が存在することが判明している。これらの不応例に対する治療法については, 現在さまざまな検討が行われているが, これまでに報告されているものには下記の治療手段が挙げられる。現時点ではIVIGの追加投与が最も多く行われているが, おのおのが併用されることもある。

IVIG不応例に対する治療手段(表1)

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

● 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。

投与方法

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

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

投与期間

冠動脈瘤形成のない例では発症後2~3カ月頃まで使用する。冠動脈瘤形成例では冠動脈瘤の退縮が確認される時期まで投与が必要である。抗凝固薬(ワルファリン)を使用する際は, INRを測定するかトロポテストを実施し, 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

注

*ステロイド

解熱効果は顕著だが, 使用例に巨大冠動脈瘤を合併する例が増加し, また動脈瘤が破裂しやすくなるという本邦での初期の報告によって, これまで禁忌と考えられてきた。しかし, IVIG不応例に対してはプレドニゾ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見られる。IVIG不応例に対しての追加療法として急性期の病勢を沈静化させ, 重症例に対する治療手段の一つとしての意義をもつ。

**ウリナスタチン(UTI:ミラクリッド)

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

***その他

血漿交換療法

他の治療法に反応しない一部の重症例では有効性が報告されているものの, やはり不応例が存在する。また乳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。第一選択とはならない。

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30～50mg/kg，分3 解熱後は3～5mg/kg，分1	肝機能障害，消化管潰瘍，水痘やインフルエンザに伴う Reye症候群の発症に注意
フルルピプロフェン (フロベン)	3～5mg/kg，分3	アスピリン肝障害の強い時の代替． 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)	2～5mg/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)	2～5mg/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週間ごと 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

い．また抗凝固薬に関しては効果に個人差があり，出血性副作用に十分注意した適正な管理が望まれる．

● 心血管系合併症に対する治療の要約

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

[冠動脈後遺症の管理については，『川崎病冠動脈後遺症に対する治療に関するガイドライン』(厚生科学研究，班長：加藤裕久)，『川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライ

ン』(日本循環器学会，循環器病の診断と治療に関するガイドライン研究班，班長：原田研介)を参照]

● 全身管理および支持療法

急性期には冠動脈障害のほかに，心筋炎，心膜炎，弁膜症，不整脈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，体液量が過剰にならないように心掛け，心不全の発症ないし増悪には十分注意する．

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

[出典：Durongpisitkul K, et al: Pediatr 1995; 96: 1057-1061]

川崎病患児における冠動脈瘤(coronary artery aneurysm : CAA)に対するアスピリン(acetylsalicylic acid : ASA)と静注用免疫グロブリン(intravenous immunoglobulin : 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。

● 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(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。

1) 採用基準

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。

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方視的・後方視的試験。

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。

2) 除外基準

治療前にCAAがあった患者を含む試験。

川崎病の非典型例について報告している試験。

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。

すで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。

3) 患者のグルーピング

ASA群：高用量ASAのみで治療された患者。

低IVIG群：低用量(1g/kg)IVIGと種々の用量のASAで治療された患者。

高IVIG群：高用量(>1g/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。

単IVIG群：高用量(>1g/kg)IVIGの単回投与と種々の用量のASAの投与を受けた患者。

高IVIG-低ASA群：高用量(>1g/kg)IVIGを3～5日で分割投与され、急性期に低用量(80mg/kg)のASAを投与された患者。

高IVIG-高ASA群：高用量(>1g/kg)IVIGを3～5日で分割投与され、急性期に高用量(>80mg/kg)のASAを投与された患者。

4) 統計解析

次の3つの観点から解析した。

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。

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%すなわ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% ± 1.96SDとして求めた。

種々の治療法の間CAA発現率(p)の違いがあるかを検証した。

● 結果

2つのデータベースから2,811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、4,151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2,547症例で使用可能であった。均質性の解析により4試験(ASAのみに関するもの1試験を含む)が除外された。

表3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試験以外は前方視的に実施したものであった。

表4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3 メタアナリシスを行った試験一覧

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(%)
*Hwang, et al	P	7	0.2×5	3(42.9)	2(28.6)
		49	0.4×5	24(49.0)	9(18.4)
Furusho, et al	P	40	0.4×5	6(15.0)	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)
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)
*Engle	P	32	1×1	0(0.0)	0(0.0)
Villian	P	12	2×1	0(0.0)	0(0.0)
Kryzer, et al	R	41	0.4×4	5(12.2)	–
Nagashima, et al	P	69	0.4×3	9(13.0)	–
Barron	P	22	1×1	2(9.1)	2(9.1)
Akagi, et al	R	171	0.4×4	23(13.4)	–
*Beitzke & Zobel	P	31	0.4×4	10(32.0)	–
Newburger, et al	P	74	0.4×4	5(6.7)	2(2.6)
Newburger, et al	P	252	0.4×4	14(5.5)	10(3.9)
	P	254	2×1	6(2.3)	6(2.3)
Colloridi, et al	P	18	0.4×5	2(10.5)	2(10.5)
Ogino, et al	P	62	0.4×4	11(17.7)	–
Schaad, et al	P	9	0.4×4	0(0.0)	–

P: 前方視的試験, R: 後方視的試験
*均質性テストにより除外した試験

Pediatr 1995; 96: 1057–1061より改変

表4 各群のCAA発現率(p)と95%信頼区間(CI)

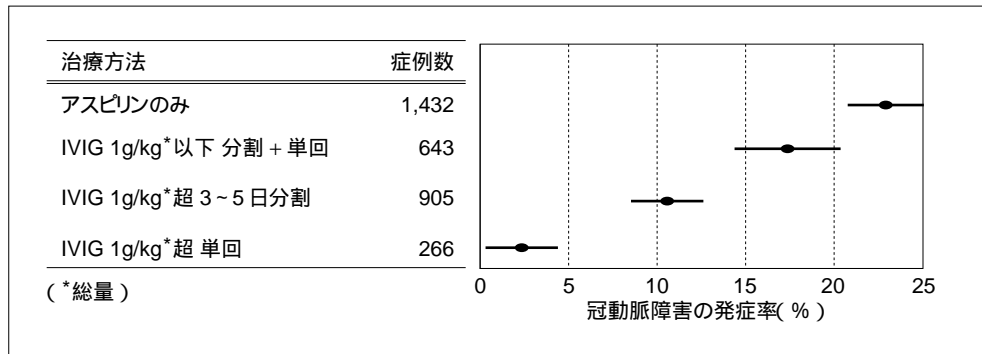
治療群	30日			60日		
	患者数	CAA(p)	95%CI	患者数	CAA(p)	95%CI
低IVIG	643	0.173	0.143 < p < 0.202	638	0.111	0.087 < p < 0.136
高IVIG	905	0.103	0.083 < p < 0.123	616	0.044	0.028 < p < 0.060
単IVIG	266	0.023	0.005 < p < 0.042	251	0.024	0.005 < p < 0.042

Pediatr 1995; 96: 1057–1061より改変

表5 2群間の有意差の検証

治療群比較 p ₁ vs p ₂	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

Pediatr 1995; 96: 1057–1061より改変



Lancet 1996; 347: 1128より改変

図1 川崎病のIVIg療法 - メタアナリシス - 各群のCAA発現率(30日目)

表5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。)

● 結論

30日目のCAA発現率は、高IVIg群(高用量分割投与群)が低IVIg群(低用量分割投与群)より有意に低く、単IVIg群(単回投与群)は高IVIg群より有意に低かった(図1)。

また、60日目のCAA発現率は、高IVIg群が低IVIg群より有意に低かったが、単IVIg群と高IVIg群には有意差が認められなかった。

ガンマグロブリン製剤一覧

商品名	献血ベニニン-I	献血グロベニン-I-ニチャク	献血ヴェノグロブリン・IHヨシトミ ヴェノグロブリン-IH	ポリグロビンN
一般名	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	pH4処理酸性人免疫グロブリン
会社・製造(販売)	化血研・帝人ファーマ	日本製薬・武田	ベネシス・三菱ウエルファーマ	バイエル
剤形	凍結乾燥注射剤	凍結乾燥注射剤	凍結乾燥注射剤	液状注射剤
組成(2.5G製剤)	スルホ化人免疫グロブリンG グリシン 人血清アルブミン D-マンニトール 塩化ナトリウム	ポリエチレングリコール処理 人免疫グロブリンG ブドウ糖 塩化ナトリウム	人免疫グロブリンG D-ソルビトール 水酸化ナトリウム	人免疫グロブリンG マルトース
	2,500mg 1,125mg 125mg 500mg 450mg	2,500mg 1,250mg 450mg	2,500mg 2,500mg 適量 適量	2.5g 5g
低または無ガンマグロブリン血症 重症感染症 特発性血小板減少性紫斑病(ITP) 川崎病の急性期 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP) ギラン・バレー症候群(GBS)				
効能・効果				
効能・効果に関連する使用上の注意	(1)重症感染症において抗生物質との併用を用いる場合は、適切な抗菌化学療法によって十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。 (2)川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。			
低または無ガンマグロブリン血症、重症感染症	成人 1回2,500~5,000mg(50~100ml) 小児 1回50~150mg(1~3ml)kg体重 適宜増減	成人 1回2,500~5,000mg(50~100ml) 小児 1回100~150mg(2~3ml)kg体重 適宜増減	成人 1回2,500~5,000mg(50~100ml) 小児 1回50~150mg(1~3ml)kg体重 適宜増減	成人 1回2,500~5,000mg(50~100ml) 小児 1回50~150mg(1~3ml)kg体重 適宜増減
ITP	1日200~400mg(4~8ml)kg体重 5日間投与しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。 適宜増減	1日200~400mg(4~8ml)kg体重 5日間投与しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。 適宜増減	1日200~400mg(4~8ml)kg体重 5日間投与しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。 適宜増減	1日400mg(8ml)kg体重 5日間投与しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。 適宜増減
川崎病の急性期	1日200mg(4ml)kg体重を5日間(適宜増減) 2,000mg(40ml)kg体重を1回投与(適宜減量)	1日200mg(4ml)kg体重を5日間(適宜増減) 2,000mg(40ml)kg体重を1回投与(適宜減量)	1日400mg(8ml)kg体重を5日間(適宜減量) 2,000mg(40ml)kg体重を1回投与(適宜減量)	1日200mg(4ml)kg体重を5日間(適宜増減) 2,000mg(40ml)kg体重を1回投与(適宜減量)
CIDP		1日400mg(8ml)kg体重を5日間連日 適宜減量		
GBS	1日400mg(8ml)kg体重を5日間			

商品名	用法・用量に関連する使用上の注意	献血ベニロン-I	献血グロベニン-I・ニニチャク	献血ヴェノグロブリン-IHヨシトミヴェノグロブリン-IH	ポリグロピンN
	<p>急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある(特に低または無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。</p> <p>投与速度： 1) 初日の投与開始から30分間は0.01~0.02ml/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03~0.06ml/kg/分まで徐々に投与速度を上げてもよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。 2) 川崎病に対し2,000mg(40ml)kgを1回投与する場合には、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、目安としては12時間以上かけて点滴静注すること。</p>	<p>急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある(無または低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。</p> <p>投与速度：シヨック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。 1) 初日の投与開始から1時間は0.01ml/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.03ml/kg/分を超えないこと。 2) 2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。 2) 川崎病に対し2,000mg(40ml)kgを1回投与する場合には、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、20時間以上かけて点滴静注すること。</p> <p>慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、多発性運動ニューロパチーを含む)における筋力低下の改善は、本剤投与終了1カ月後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1カ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。</p>	<p>急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある(無または低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。</p> <p>投与速度：シヨック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。 1) 初日の投与開始から1時間は0.01ml/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.03ml/kg/分を超えないこと。 2) 2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。 2) 川崎病に対し2,000mg(40ml)kgを1回投与する場合には、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、20時間以上かけて点滴静注すること。</p>	<p>急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある(低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。</p> <p>投与速度：シヨック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。 1) 初日の投与開始から1時間は0.01ml/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.03ml/kg/分を超えないこと。 2) 2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。 2) 川崎病に対し2,000mg(40ml)kgを1回投与する場合には、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、20時間以上かけて点滴静注すること。</p>	<p>急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある(低または無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。</p> <p>投与速度： 1) 初日の投与開始から30分間は0.01~0.02ml/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03~0.06ml/kg/分まで徐々に投与速度を上げてもよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。 2) 川崎病に対し2,000mg(40ml)kgを1回投与する場合には、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、目安としては12時間以上かけて点滴静注すること。</p>
総症例	1.10%(146/13,308)	7.7%(66/852)	10.12%(244/2,411)	5.11%(269/5,260)	2.60%(2/77)
低または無ガンマグロブリン血症	4.55%(12/264)	17.9%(7/39)	-	-	3.85%(135/3,510)
副作用例数	0.33%(36/10,881)	1.3%(5/398)	-	-	10.86%(29/267)
ITP	7.48%(53/709)	13.5%(21/156)	-	-	8.30%(95/1,144)
川崎病の急性期	1.08%(15/1,389)	5.6%(9/160)	-	-	-
CIDP	-	24.2%(24/99)	-	-	-
GBS	46.2%(30/65)	-	-	-	-
そのうち臨床検査値異常の副作用	36.9%(24/65)	-	-	-	-
川崎病の使用成績調査における副作用発現率と再審査期間中の自発報告における重篤な副作用の発現例数	<p>川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は1.14%(12例/1,053例)で、そのうちシヨック(0例0件)、シヨックまたはシヨックが疑われる症候(4件)であり、重篤な副作用の発現率は0%(0例0件)であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は2.8例(1,000kg/7例12件)で、そのうちシヨック1.6例(1,000kg/4例4件)、シヨックまたはシヨックが疑われる症候(チアノーゼ、血圧低下等)1.6例(1,000kg/4例4件)であった。</p>	<p>川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は6.62%(48例/725例)で、そのうちシヨック0.14%(1例1件)、シヨックまたはシヨックが疑われる症候(チアノーゼ、血圧低下等)2.07%(15例21件)であり、重篤な副作用の発現率は1.93%(14例30件)であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は92例(1,000kg/129例202件)で、そのうちシヨック51例(1,000kg/72例72件)、シヨックまたはシヨックが疑われる症候(チアノーゼ、血圧低下等)59例(1,000kg/83例85件)であった。</p>	<p>川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は10.96%(224例/2,044例)で、そのうちシヨック0.78%(16例18件)、シヨックまたはシヨックが疑われる症候(チアノーゼ、血圧低下等)2.74%(56例67件)であり、重篤な副作用の発現率は2.89%(59例84件)であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は53例(1,000kg/222例268件)で、そのうちシヨック17例(1,000kg/72例72件)、シヨックまたはシヨックが疑われる症候(チアノーゼ、血圧低下等)26例(1,000kg/111例130件)であった。</p>	<p>川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は8.97%(78例/870例)で、そのうちシヨック0例0件)、シヨックまたはシヨックが疑われる症候(チアノーゼ、血圧低下等)0.23%(2例2件)であり、重篤な副作用の発現率は1.15%(10例11件)であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は4.9例(1,000kg/7例8件)で、そのうちシヨック0.7例(1,000kg/1例1件)、シヨックまたはシヨックが疑われる症候(チアノーゼ、血圧低下等)1.4例(1,000kg/2例2件)であった。</p>	<p>川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は8.97%(78例/870例)で、そのうちシヨック0例0件)、シヨックまたはシヨックが疑われる症候(チアノーゼ、血圧低下等)0.23%(2例2件)であり、重篤な副作用の発現率は1.15%(10例11件)であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は4.9例(1,000kg/7例8件)で、そのうちシヨック0.7例(1,000kg/1例1件)、シヨックまたはシヨックが疑われる症候(チアノーゼ、血圧低下等)1.4例(1,000kg/2例2件)であった。</p>

商品名	献血ベニロン-I	献血グロベニン-I・トニチャク	献血ヴェノグロブリン-IHヨシトミ ヴェノグロブリン-IH	ポリグロビンN
重大な副作用	シヨック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満) 肝機能障害、黄疸(頻度不明) 無菌性髄膜炎(頻度不明) 急性腎不全(頻度不明) 血小板減少(頻度不明) 肺水腫(頻度不明)	シヨック、アナフィラキシー様症状(0.1~5%未満) 肝機能障害、黄疸(頻度不明) 無菌性髄膜炎(頻度不明) 急性腎不全(頻度不明) 血小板減少(頻度不明) 肺水腫(頻度不明)	シヨック、アナフィラキシー様症状(0.1~5%未満) 肝機能障害(0.1~5%未満)、黄疸(頻度不明) 無菌性髄膜炎(0.1~5%未満) 急性腎不全(頻度不明) 血小板減少(頻度不明) 肺水腫(頻度不明)	シヨック、アナフィラキシー様症状(0.1~5%未満) 肝機能障害、黄疸(0.1~5%未満) 無菌性髄膜炎(頻度不明) 急性腎不全(頻度不明) 血小板減少(頻度不明)
過敏症	発赤、腫脹、水疱、汗疱(頻度不明)、発疹(0.1~5%未満)、熱感、蕁麻疹、そう痒感、局所性浮腫等(0.1%未満)	発疹、蕁麻疹、そう痒感、水疱、汗疱(0.1~5%未満)、顔面潮紅、局所性浮腫、全身発赤、紫斑性皮疹等(0.1%未満)	そう痒感、全身発赤等(頻度不明)、発疹、蕁麻疹(0.1~5%未満)、顔面潮紅、局所性浮腫(0.1%未満)	発熱、発疹(0.1~5%未満)、そう痒感(0.1%未満)
精神神経系		意識障害(頻度不明)、痙攣、振戦(0.1~5%未満)	意識障害、不穏(頻度不明)、振戦、痙攣(0.1~5%未満)、傾眠(0.1%未満)	
循環器		血圧上昇(頻度不明)、顔色不良、四肢冷感(0.1~5%未満)	顔色不良、四肢冷感(0.1~5%未満)、血圧上昇(0.1%未満)	
その他	AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇(0.1~5%未満)	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等(0.1~5%未満)		
呼吸器		喘息様症状、咳嗽(頻度不明)	喘息様症状(頻度不明)、咳嗽(0.1%未満)	
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛(0.1%未満)	腹痛(頻度不明)、悪心、嘔吐(0.1~5%未満)、下痢(0.1%未満)	悪心、嘔吐、下痢(0.1~5%未満)、腹痛(0.1%未満)	
血液	好中球減少、溶血性貧血(頻度不明)	好中球減少(0.1~5%未満)、好中球減少、溶血性貧血(0.1%未満)	好中球減少、溶血性貧血(頻度不明)、好中球減少(0.1%未満)	好中球減少、好酸球増多(0.1~5%未満)、溶血性貧血(0.1%未満)
その他	頭痛、発熱、悪寒、戦慄(0.1~5%未満)、倦怠感(0.1%未満)	関節痛、筋肉痛、背部痛、CPK上昇、ほてり、不機嫌(頻度不明)、頭痛、発熱、悪寒、戦慄、血管痛(0.1~5%未満)、倦怠感(0.1%未満)	倦怠感、関節痛、背部痛、CPK(CPK)上昇、ほてり、不機嫌(頻度不明)、頭痛、発熱、悪寒、体温低下、戦慄(0.1~5%未満)、四肢痛(0.1%未満)	頭痛、嘔気(0.1~5%未満)
適用上の注意	溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。 一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと(本剤は細菌の増殖に好適な蛋白であり、しかも保存剤を含有していないため)。 他の製剤との混注は避けること。	不溶物の認められるものは使用しないこと。 一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと(本剤は細菌の増殖に好適な蛋白であり、しかも保存剤を含有していないため)。 5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外の他剤との混合注射を避けること。	不溶物の認められるものは使用しないこと。 一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと(本剤は細菌の増殖に好適な蛋白であり、しかも保存剤を含有していないため)。 生理食塩液、ソリビトール加電解質液等の中性に近い輸液・補液以外の他剤との混合注射を避けること。 室温程度に戻した後投与すること。	不溶物の認められるものは使用しないこと。 一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと(本剤は細菌の増殖に好適な蛋白であり、しかも保存剤を含有していないため)。 他剤との混合注射を避けること。 凍結した溶液は使用しないこと。
貯法	30℃以下に凍結を避けて保存	10℃以下に凍結を避けて保存	凍結を避け10℃以下に保存	10℃以下に凍結を避けて保存
参照添付文書	献血ベニロン-I 2003年10月改訂(11版)	献血グロベニン-I 2003年7月改訂(13版)	献血ヴェノグロブリン-IH 2003年8月改訂(11版) ヴェノグロブリン-IH 2003年8月改訂(11版)	ポリグロビンN 2003年7月改訂(9版)