
川崎病と 免疫グロブリン療法について

保護者ならびに患者さんとの確かなインフォームド・コンセントを求めて

2008年

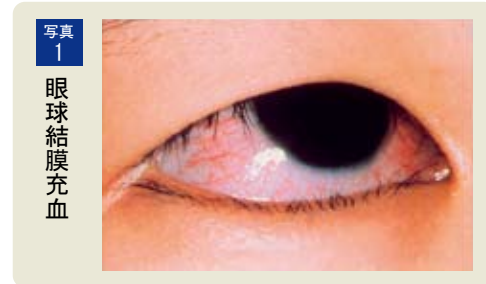
日本川崎病研究会

【川崎病とは】

川崎病は1967年に日本人の川崎富作先生が世界で初めて報告された病気です。主として4歳以下の乳幼児に多く見られる原因不明の病気で、最近では年間10,000人以上の患者さんが発生しており、年々増加傾向にあります。この病気にかかると全身の血管に炎症が起り、とくに心臓の血管に動脈瘤(冠動脈瘤)を作りやすいのが特徴です。この合併症を予防するために免疫グロブリン療法が開発され、良好な治療成績が得られるようになりました。

■ 主な症状: 同時に現れるのではなく、出揃うのに2~5日間かかります。

- ① 発熱、通常5日以上続きます。治療によって5日までに熱が下がることもあります。
- ② 両方の白目の部分が赤く充血します。(写真1)
- ③ 唇が赤くなったり、舌が莓のように赤くブツブツします。(写真2)
- ④ 体に様々な形の発疹が出ます。(写真3)
- ⑤ 病気の初めには手足が赤く腫れます。(写真4)
熱が下がってくると指先から皮がむけ始めます。(写真5)
- ⑥ 首のリンパ節が腫れます。(写真6)



この6つの症状の内、5つ以上あれば川崎病と診断します。4つしかなくても、冠動脈が拡張し始めると診断できます。またBCGを受けてから2年以内の発病ではBCGを接種した部位が赤く腫れるのもこの病気の特徴です(写真7)。

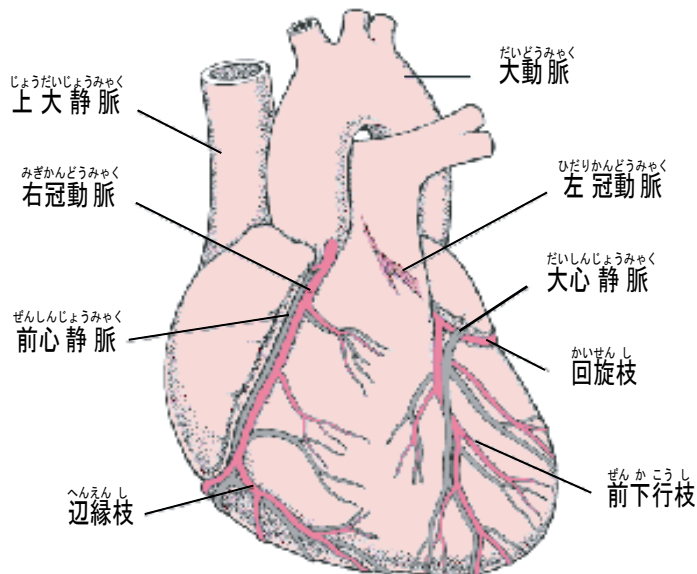
なお、主な症状が5つ揃わなくても川崎病が強く疑われることがあり、これを不全型川崎病と呼んでいます。この不全型の患者さんでも冠動脈に瘤(こぶ)を作ることがあるので、後述する静注用免疫グロブリン製剤の投与を選択する場合があります。



川崎病研究班「診断の手引き」から引用

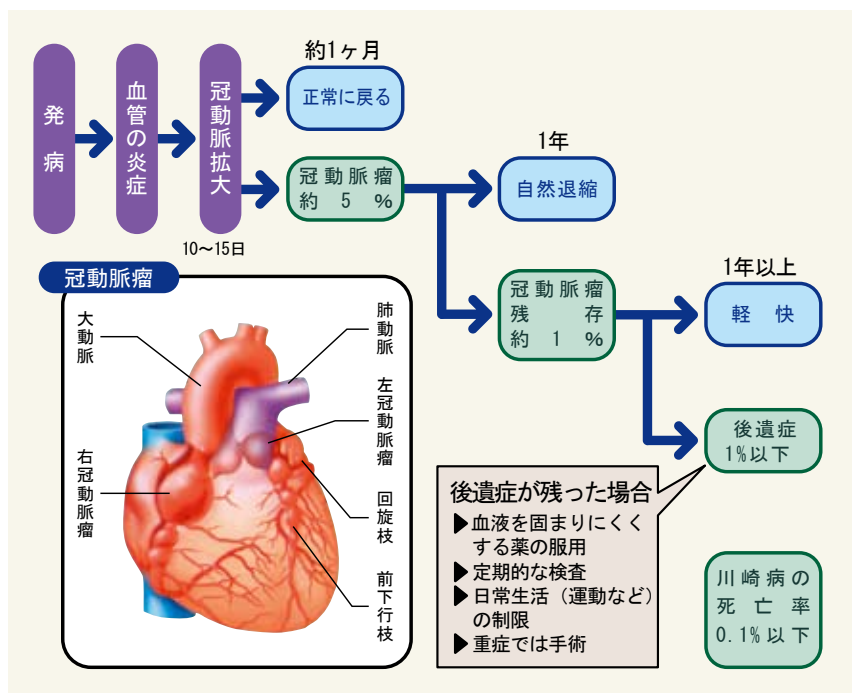
■ 冠動脈瘤(かんどうみゃくりゅう)について(図1,2)

一番問題となる合併症です。心臓の筋肉に血液を送っている冠動脈の血管壁に強い炎症が起きると、血圧に耐えられなくなって血管が広がり瘤(こぶ)を作ることがあります。それを「冠動脈瘤」と言います。現在、この変化は心臓超音波検査(心エコー)で直接見ることができます。大きなこぶができてしまうと、将来、血管が狭くなったり血のかたまり(血栓)で詰まったりして、狭心症や心筋梗塞を起こす危険性が高くなります。



【図1】正常な冠動脈

赤で示すように右冠動脈と、左冠動脈があり、左冠動脈は前下行枝と回旋枝に分かれます。



【図2】冠動脈瘤の経過

帝人ファーマ・化血研、患者さんと家族の方へ、「川崎病の免疫グロブリン療法」から引用(一部改変)

その他の合併症：

全身の血管炎ですので、心臓以外の臓器にも多くの変化が見られます。しかし重症のものは稀で、多くは一時的なものです。詳しくは主治医の先生にお聞き下さい。

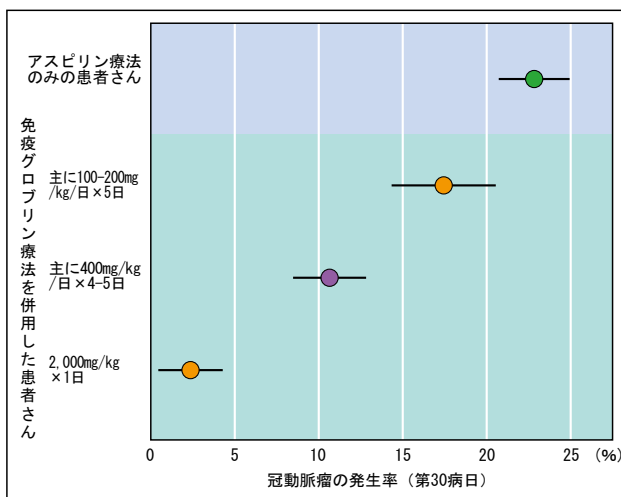
【川崎病の治療】

2003年に発表された「川崎病急性期治療のガイドライン」の他、多くの国内外の教科書には、治療目標として次のように書かれています。“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生頻度を最小限にすることである。”

つまり“治療の最大の目標は冠動脈瘤を作らないようにすること”です。

■川崎病急性期の治療法について

- (1) **アスピリン療法**：最も歴史のある治療法です。血液を固まりにくくして血栓ができるのを予防するとともに、血管の炎症を抑える治療法です。症状が軽い患者さんはこの治療だけで良くなることもあります。現在、多くの患者さんでは次に述べる免疫グロブリン療法といっしょに行われています。
- (2) **免疫グロブリン療法**(ガンマグロブリン療法とも言います)：1984年にその有効性が証明された治療法です。免疫グロブリンがどのように作用を発揮するのか十分解明されていませんが、①炎症を抑える、②毒素を中和する、③リンパ球や血小板の働きを抑えるなどの作用が考えられています。結果として、この治療法は全身の炎症を抑えて冠動脈瘤の発生を予防するのに、現時点で最も効果的な治療法です。下の図(図3)に示すように、アスピリン単独の治療法と比較して、冠動脈瘤の後遺症を大幅に減らすことができるようになりました。現在では川崎病の患者さんの90%近くがこの治療を受けています。1回に使用する免疫グロブリンの量や投与日数にはいろいろな方法がありますが、いずれの投与方法でも通常、1～2日かけて免疫グロブリン製剤をゆっくり静脈内に点滴で投与します。



【図3】川崎病患者さんの冠動脈瘤の発生率(第30病日)

Durongpisitkul K. et al.:Pediatr., 96:1057-1061, 1995
Newburger J.W.:Lancet, 347:1128, 1996
より一部改変

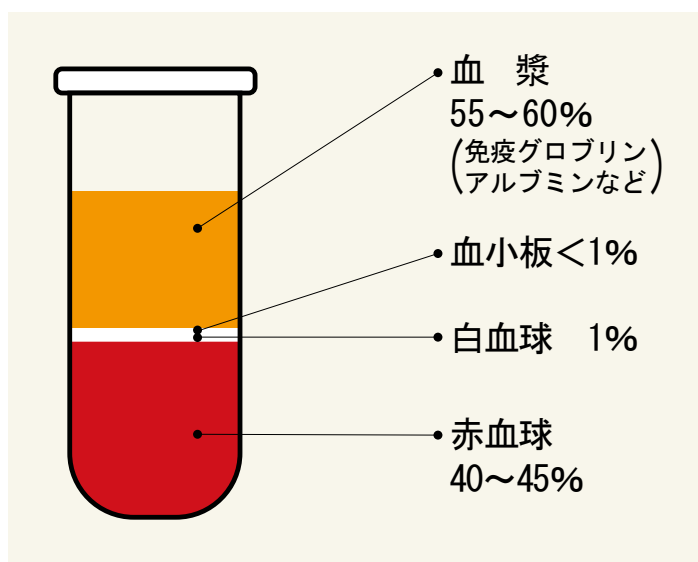
【表1】川崎病全国調査成績の概要(川崎病研究班の資料から)

調査回数	調査年	報告された患者さんの人数	免疫グロブリン療法を受けた患者さんの割合	急性期(第30病日まで)に心障害が起きた患者さんの割合	後遺症期(第30病日以降)に心障害が残った患者さんの割合	致命率
第15回	1997-98	12,966	84.0%	20.1%	7.0%	0.08%
第16回	1999-00	15,314	86.0%	18.1%	5.9%	0.05%
第17回	2001-02	16,952	86.0%	16.2%	5.0%	0.01%
第18回	2003-04	19,138	85.8%	13.6%	4.4%	0.04%
第19回	2005-06	20,475	86.0%	12.9%	3.8%	0.01%

この治療がよく効いた場合は数日以内に熱が下がり、とても元気になり、血液検査でも白血球数が減り、CRPという全身の炎症の程度を示す数値もすみやかに低下します。そして結果的に冠動脈瘤の発生が予防できます。しかし、免疫グロブリン療法が効かない患者さんが10～15%おられますので、万能の治療法ではありません。この場合は改めて主治医から詳しい説明があります。

【 静注用免疫グロブリン製剤とは】

免疫グロブリンは私たちの血液の中にある血漿という部分に含まれています（図4）。はしかやおたふく風邪などにかかると血液中に抗体ができます。この抗体成分を免疫グロブリンといい、私たちの体の中に入ってきた病原体などから守ってくれています。この免疫グロブリンを高純度に精製して作られたものが「免疫グロブリン製剤」です。川崎病では点滴で静脈内に投与できるようにした静注用免疫グロブリン製剤を使います。



【図4】血液の成分

静注用免疫グロブリン製剤は20年以上前から重症感染症の患者さんや免疫グロブリンが生まれつき不足している患者さんの治療に使われており、その後、川崎病や特発性血小板減少性紫斑病（血が止まりにくい病気の一つ）の患者さんなどに使われるようになってきました。今後も使われる病気の種類は増えると思われる。

■ 静注用免疫グロブリン製剤の安全性

静注用免疫グロブリン製剤はヒトの血液を原材料として作られるものです。そのため、血液によって感染するウイルスなどに対して徹底した安全対策が求められます（図5）。

（Ⅰ）採血時のチェック：

- (1) 医師による問診：献血者の健康状態や海外への渡航歴などの情報を通じて、エイズや肝炎などの感染症や変異型クロイツフェルト・ヤコブ病*のリスクを取り除いています。

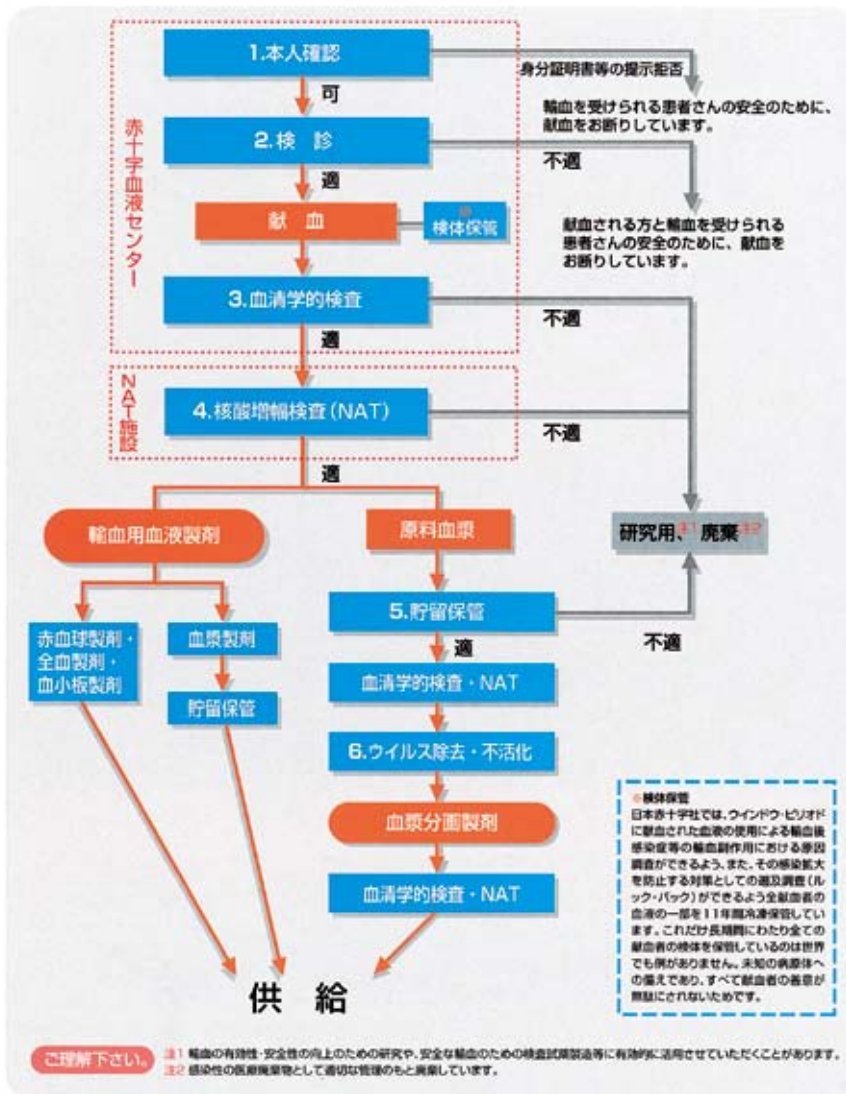
*変異型クロイツフェルト・ヤコブ病：脳細胞がスポンジ状になり、死に至る病気。特に変異型のは狂牛病の牛からの感染が疑われている。

- (2) 血液の検査：肝機能や抗原もしくは抗体の検査、さらに精度の高い検査によって、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、エイズウイルス、パルボウイルス、梅毒などのチェックが行われます。そして最終的にすべての項目に合格した健康な方の血液（血漿）のみが原材料として使用されます。

（Ⅱ）製造過程での安全対策：

各製薬会社によって製造方法は異なりますが、安全性を高めるために、ウイルスなどの病原体を不活化したり除去する技術ならびに異常プリオン（変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の原因とされる物質）の除去対策などが二重三重に取られています。そして現在も安全性を高めるための技術改良が続けられています。

【図5】血液製剤の安全対策



日本赤十字社「愛のかたち 献血」から引用

(Ⅲ) 出来上がった製品のチェック：

最後にその製品の中にB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、エイズウイルス、パルボウイルスが入っていないことを最新の検査法で確認した上で出荷されています。また、政府機関による検査も実施されています。



(Ⅳ) 安全対策の限界：

静注用免疫グロブリン製剤はヒトの血液を原料にしているため、未知の病原体を含めたウイルスなどの感染を完全に否定することはできません。また異常プリオンの除去に対しては、理論上・実験上有効とされる安全対策は行われていますが、現時点で異常プリオンを完全に除去できたことを証明する方法は確立されておらず、感染の可能性を完全に否定することはできません。

ただ、静注用免疫グロブリン製剤の投与が原因で、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病が発生したという報告は現在までありません。

■川崎病の治療に用いられる静注用免疫グロブリン製剤

現在、我が国で用いられている製剤は4種類あります。免疫グロブリン製剤間の有効性と副反応を比較・検討した報告は少ないのですが、それぞれの製剤を決められた方法で使えば、治療効果および副反応の頻度にほとんど差はないようです。いずれも日本赤十字社血液センターで献血により得られた血液を原材料として作られています。参考までに各製剤の比較表を示しますが、詳しいことは主治医に尋ねて下さい。

【表2】 静注用免疫グロブリン製剤比較表

商品名	献血ベニロンー I	献血ヴェノグロブリン-IIH	献血グロベニンー I	日赤ポリグロビンN注5%
処理法	乾燥スルホ化処理	ポリエチレングリコール処理	乾燥ポリエチレングリコール処理	pH4処理酸性
採血国・区分	日本・献血	日本・献血	日本・献血	日本・献血
貯法	室温	冷所	冷所	冷所
溶菌活性	○	○	○	○
オプソニン効果	○	○	○	○
添加物 (2.5g)	グリシン 1,125mg アルブミン 125mg D-マンニトール 500mg 塩化ナトリウム 450mg	D-ソルビトール 2,500mg 水酸化ナトリウム 適量 塩酸 適量	ブドウ糖 1,250mg 塩化ナトリウム 450mg	マルトース 5,000mg
ウイルス混入対策	原料血漿スクリーニング 原料プール血漿 NAT 試験 (HIV, HCV, HBV, HAV, パルボウイルス B19) アルコール分画 スルホ化処理 ウイルス除去膜 (19nm) 最終製品混入否定試験 (NAT)	原料血漿スクリーニング アルコール分画 ポリエチレングリコール処理 陰イオン交換樹脂処理 液状加熱 (60°C10時間) ウイルス除去膜 (19nm) 低pH (pH3.9~4.4) 液状イオン交換樹脂処理 最終製品混入否定試験 (NAT)	原料血漿スクリーニング アルコール分画 ポリエチレングリコール処理 イオン交換樹脂処理 ウイルス除去膜 (19nm) 最終製品混入否定試験 (NAT)	原料血漿スクリーニング アルコール分画 デプスフィルトレーション S/D (solvent/detergent) 処理 pH4液状イオン交換樹脂処理 最終製品混入否定試験 (NAT)
特徴	室温保存が可能 ウイルス除去膜 19nm導入 副作用発生率が低い 速い投与速度設定が可能 糖類の含有量が少ない ギラン・バレー症候群への適応	ウイルス除去膜 19nm導入 液状製剤である 加熱処理の導入 ナトリウムの含有量が少ない 浸透圧比が約1	ウイルス除去膜 19nm導入 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎への適応	副作用発生率が低い 液状製剤である 速い投与速度設定が可能 IgG重合物や二量体が少ない ナトリウムの含有量が少ない
川崎病での投与方法	1日200mg (4ml)/kg体重を5日間 (適宜増減)、もしくは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)、もしくは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)、もしくは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)、もしくは2,000mg (40ml)/kg体重を1回投与 (適宜減量)

■静注用免疫グロブリン製剤の投与でみられる副反応について

免疫グロブリン製剤の投与によってみられる副反応としては、発熱、発疹、じんま疹、かゆみ、局所のむくみ、吐き気、嘔吐、さむけ・ふるえ、肝機能障害などがあります。また、頻度は低いですが、ショックやアナフィラキシー様症状（血圧が下がる、呼吸がしにくい、胸が苦しい、脈が速くなるなど）を起こすことがあります。これらの症状は投与開始後1時間以内にみられることが多く、投与を中止したり、投与スピードを調節することで対処します。そのほか、頻度は不明ですが極めて稀に、無菌性髄膜炎、急性腎不全、血小板減少症などが起きることもあります。

おかしいなと思われたらすぐに主治医や看護師に連絡をして下さい。

日本川崎病研究会、免疫グロブリン療法に関するインフォームドコンセント用冊子制作委員会
白幡 聡, 荻野 廣太郎, 佐地 勉, 浅井 満

【「川崎病急性期カード」について】

日本川崎病研究会では、川崎病で入院または外来で治療された患者さんの急性期の情報を正確に記録し、その情報を将来に伝達するためのカードを作りました。患者さんの健康管理に役立てて頂ければ幸いです。ご希望の方は、退院時もしくは病気になって1~2か月後の診察の時に申し出てください。

川崎病急性期カード	
氏名:	
性別: 男・女	
生年月日: 西暦 年 月 日	
発症日: 西暦 年 月 日	
発症時年齢: 歳 月	
入院日: 西暦 年 月 日	
退院日: 西暦 年 月 日	
このカードには川崎病にかかった時の症状、治療内容、心臓合併症の有無など重要な医学的記録が記載されています。母子手帳などにはさみ、紛失しないよう保管していただき、必要などきにご利用ください。	
医療機関名・住所・電話番号・主治医名など	
記載日 年 月 日	
日本川崎病研究会監修	
臨床症状	
(1)発熱	あり(日間)・なし
(2)両側眼球結膜の充血	あり・なし
(3)口唇の紅潮・莓舌	あり・なし
(4)不定形発疹	あり・なし
(5)硬性浮腫、掌蹠の紅斑	あり・なし
指趾先からの膜様落屑	あり・なし
(6)頸部リンパ節腫脹	あり・なし
その他の症状:	
主な治療	
(1)アスピリン	あり・なし
(2)免疫グロブリン	あり・なし
(3)副腎皮質ホルモン	あり・なし
(4)その他の薬剤の使用:	
冠動脈エコー所見(1):退院時	
右冠動脈:異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤	
左冠動脈:異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤	
冠動脈エコー所見(2):発病1~2か月後	
右冠動脈:異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤	
左冠動脈:異常なし・一過性拡大・拡大・瘤・巨大瘤	
その他の心臓合併症:なし	
あり()	
特記事項	

おもて

うら

【参考にした書物】

- 1)川崎病、川崎富作他共編、南江堂、1988、
- 2)厚生労働省川崎病研究班作成「診断の手引き」改訂第5版、2002、
- 3)患者さんと家族の方へ、川崎病の免疫グロブリン療法、加藤裕久監修、帝人ファーマ株式会社・化血研、2003、
- 4)川崎病急性期治療のガイドライン、日本小児循環器学会、日本小児循環器学会雑誌、2004、
- 5)愛のかたち献血(第11版)、日本赤十字社、2007、
- 6)川崎病、菌部友良監修、田辺三菱製薬株式会社、2003、
- 7)川崎病、佐地勉監修、日本赤十字社、2008、
- 8)くすりの話、日本赤十字社、2007、
- 9)家族でわかる川崎病、川崎富作監修、日本製薬株式会社、2000

第1版(2006年10月13日発行)

第2版(2008年3月31日発行)