



# 小兒川崎病

## 的省思 與 研究

文／小兒心臟科 主任 張正成

### 當年發現川崎病的年輕醫師

西元1967年的日本東京，一位年輕的小兒科值班醫師正忙碌地照顧一名又一名高燒不退的小病患。病兒的哭聲此起彼落，家長的求助聲急而又急，長夜漫漫，這群病兒的高燒似乎無休無止。年輕醫師苦思所有可能的病因：「…是如A教授所言，某種新興的病毒感染；或像B博士所說，是一種結締組織的免疫疾病；或者如C醫師的推論，是一種兇猛又培養不出來的細菌感染所造成的腦膜炎、敗血症、尿道炎，所以細菌所到之處都會有白血球孳生？」「可

是，那幾個暴斃的病兒大體解剖所呈現的心肌炎（myocarditis）以及嚴重的冠狀動脈瘤（coronary arterial aneurysm；CAA），甚至完全被血栓阻塞造成大範圍的心肌梗塞（Myocardial infarction；MI），又要如何解釋呢？」「到底，這幾名死亡的病兒只是特例，還是他們呈現的嚴重動脈發炎（arteritis）是所有病兒共有的病理變化，只是程度輕重有別而已？造成這種病理變化的病症，是如西方文獻所描述的Infantile Polyarteritis Nodosa疾病？或者，這是一種新興的疾病？」

愈想就愈不明白，每一種可能的病因都有一些相似的症狀，卻又無法說明它的每一種表現…「三東26床病兒發燒39.6度，請值班醫師前來探視！」聽到廣播，年輕醫師嘆口氣，挾著病歷，起身邁過幽暗的長廊，一邊猶喃喃自語：「1歲3個月大的男嬰，發燒第8天，廣效抗生素已經用了3天，退燒藥一用再用，毫無起色…」，再看看自己檢查病人所作的紀錄：眼球佈滿血絲、無分泌物；嘴唇紅、乾、有裂痕、出血又結疤，簡直像燒焦一樣；右頸淋巴腺腫大，會痛、摸不得；臉上、身體、四肢的紅疹就更精采了，有條狀、點狀、塊狀、甚至整片整片的泛紅，可謂變化多端。最奇妙的是，病人的手掌和腳掌都是又紅又腫，連指頭都胖起來了。「不對！不對！」年輕醫師自顧自的搖頭，「沒有那個醫學文獻記載的疾病會出現這些所有的症狀，可是我最近照顧過的發高燒病嬰，個個如此，這分明是一種新興的疾病嘛！」



想到這裡，年輕的醫師不禁覺得滿腹委屈。今天早上才向A教授提出這種新興疾病的看法時，被當場訓斥一頓，告誡他要認真學習，不要胡思亂想！

### 時隔40載，川崎病病因仍成謎

上文中的年輕醫師，就是後來鼓起勇氣，把幾十個病例整理出來，發表成論文的川崎富作醫師。而這個「新興疾病」也終於以他的名字命名，稱為「川崎病 Kawasaki Disease」。40年後，當美國心臟醫學會再把當年川崎醫師以日文寫作的論文找出來，翻譯成英文時，發現我們現今所知的「川崎病」症狀、病程、預後、異常檢驗數值、鑑別診斷等，居然沒有比當年川崎醫師論文所描述的增加多少，所增加的只是當年醫學所沒有的心導管術、心臟超音波、免疫學檢驗、基因學分析等新興的醫學及技術而已。至於「川崎病」的病因呢？從1967年川崎富作醫師發表川崎病以來，經過40年的努力，各國投注了難以估算的研究經費，依然是病因不明。

在研究川崎病的領域裡流行一個笑話：感染科醫師想要找川崎病的病因，找什麼都不對，因為沒有任何一種特別的病毒或細菌，可以在各國都找到與川崎病的相關性。相對的，過敏免疫科醫師想要找川崎病的病因，則是找什麼都對，因為很多與免疫學有關的血清變化，都可以在川崎病患的血液中找到相關性。這表示川崎病在病變過程中，一定會造成明顯又廣泛的免疫反應，只是這些異常反應的次序與線索尚未釐清。

### 侵犯全球幼兒的時代文明病

雖然川崎病的病因未明，可是它卻持續散播開來，儼然成爲這個時代的文明病。1990年，日本的小兒川崎病發生率約爲每1萬名5歲以下幼兒，每年有4人罹病，當時在臺灣的發生率約爲1萬名幼兒中有兩人感染。進入21世紀後，日本的發生率竄升至10.9人（千分之1.1），台灣也跟進到5.5人，韓國的發生率更超過臺灣，1萬名幼兒中有8.3人感染。反觀美國的發生率僅有1.9人，而且亞裔小孩的發生率約爲白人小孩的3.5倍。由此看來，小兒川崎病的發生不但與時代有關，也與種族、地域有關。然而，就連掌握最多病患、最多研究資源的日本，至今還找不到川崎病的病因，因而留給各國研究團隊很大的突破機會。

### 本院川崎病的研究成果斐然

本院的小兒心臟科自從1991年開始建立急性期川崎病個案登錄以來，已經診斷、治療、追蹤了680例川崎病病童。一開始，我們也在診斷上遇到很多困擾，特別是當病人高燒不退，但是臨床症狀未達6大症狀中的5項，無法確定診斷，及時給予有效治療（血清免疫球蛋白IVIG）的時候，真是病人急，

醫生也急。後

來，我們針對這些急性期的住院病患，施以密集的心臟超音波檢查，仔細觀察其冠狀動脈的「細微變化」，果然發現心臟超音波可以在急性期發病10天以內偵測出冠狀動脈的血管發炎變化，彌補臨床診斷的不足，避免貽誤治療時機。同一時期裡，我們也先後研究出川崎病併發冠狀動脈瘤（CAA）的好發因子（risk factors）與細胞激素（cytokine）的關聯性、與心臟核醫攝影術的相關性、以及隨後的川崎病併發急性肝炎等研究。近年來，由於本院醫學遺傳部的卓越發展，更把我們的研究推進一步，川崎病的基因學研究已獲得初步成果。



## 下屆IKDS世界大會在台灣舉辦

由於小兒川崎病在日本的發生率持續攀高，日本厚生省早把該病列為必須通報的疾病，以便建立全國的登錄及研究系統。川崎富作老醫師也在很早以前就推動世界性的川崎病研討會（International Kawasaki Disease Symposium；IKDS），每3至4年舉行一次，以便分享各國研究的成果，幫助各國病兒。最近一次的IKDS是2005年2月在美國西岸的聖地牙哥舉行，主辦單位是美國心臟醫學

會（American Heart Association；AHA），大會的論文摘要也以AHA Circulation的特刊發

行。就在那次大會裡，臺灣兒童心臟醫學會的代表（呂鴻基教授、吳美環教授、張正成副教授）爭取到下一屆IKDS的主辦權，也就是2008年4月在台北舉行的第9屆IKDS世界大會，將由臺灣兒童心臟醫學會主辦，日本及美國的心臟醫學會協辦。

從1967年川崎富作醫師發表川崎病以來，匆匆已過了40年，白髮蒼蒼的川崎老先生仍然年復一年，在IKDS世界大會的閉幕式中，帶領各國代表三呼「萬歲」，以示功德圓滿。然而，世界各國的研究同好們，至今仍然未能找出川崎病的病因，我們可以高呼「萬歲」嗎？或許，醫界長期以來汲汲營營想要找尋單一病毒或細菌，作為川崎病唯一病因的方向是不對的。川

崎病可能如某些學者的推論，是人體內外各種各樣、無所不在的病原體（Ubiquitous microorganisms），藉著內在或外在環境及生態的改變，突破人體防衛線，造成免疫機能的錯亂，因而大大傷害了全身血管，造成動脈炎（systemic arteritis）以及其它後遺症。這種內在、外在、環境、生態的改變，到底是人類文明化、精緻食物、抗生素濫用、過敏原充斥的後果？或者與特殊民族、類同基因有關？或者與免疫反應的特異型態有關，再加上地緣關係、地理特殊性等因素，才促成川崎病個案的發生，並使得及各地區的盛行率的不斷上升？這些疑點，就有賴世界各地學者前仆後繼的研究來證實了。

## 川崎病的校院整合研究已上路

中國醫藥大學附設醫院兒科部的小兒川崎病研究團隊，不但擁有16年來680例川崎病患的研究對象與建檔資料，也有中國醫藥大學醫學研究體系的醫學遺傳部、過敏免疫科、感染科、心臟科等專科醫學團隊的後援，早已是中部地區臨床與研究小兒川崎病的先驅。近來對於基因醫學的研究，又與生物醫學研究所建立合作關係，我們提供臨床資料與病患檢體，他們提供龐大而迅速的基因篩檢機器（可同時screen十萬個polymorphism基因區段），深信我們有極可能找出更多的基因相關區，拓展當今世界對小兒川崎病的瞭解。

同時，這些已長成青少年或成人的病患，也是我們進一步研究發炎受損後的心臟血管長期變化與功能缺陷的好素材。藉著對



小兒川崎病的長期追蹤與研究，小兒心臟科服務的領域如心臟功能、冠狀動脈病變、週邊動脈病變等，已經與成人心臟科的服務領域接軌，小兒川崎病的研究將成爲心臟血管中心整合研究的題目之一。🌐

### 表1.川崎病簡介

1967年日本醫師川崎富作提出首例報告  
1976年台大醫院提出國內首例報告  
病因不明，以急性高燒爲主要症狀的全身性血管炎病變  
病理：免疫發炎反應所造成的全壁屬動脈血管炎  
最常見的小兒後天性心臟病  
好發於5歲以下幼兒（占80%）：  
年發生率：日本：10.9/10,000      韓國：8.6/10,000  
                  台灣：5.5/10,000      美國：1.9/10,000  
併發症：心肌炎（50%）冠狀動脈瘤（10-25%）  
復發率：1-3%  
死亡率：1/1,000  
治療：  
急性期—血清免疫球蛋白（IVIG）及高劑量阿司匹林  
恢復期／慢性期—低劑量阿司匹林或Dipyridamode



### 表2.川崎病的診斷準則

- 發燒超過5日，以及有下列症狀的任何4點：
- 1.無滲液的急性結膜炎。
  - 2.嘴唇及口腔的發炎，包括嘴唇深紅、乾裂、出血、結痂、草莓舌、口腔粘膜泛紅等。
  - 3.頸部淋巴腺炎且直徑超過1.5公分。
  - 4.各種形狀的皮膚紅疹。
  - 5.四肢末梢紅腫，急性期過後，指趾出現脫皮。

註：

- A. 必須先排除其他疾病的可能性，才可診斷爲川崎病。
- B. 如果心臟超音波等檢查發現已有冠狀動脈瘤的病變，則只須有發燒及3個其它症狀，便可診斷爲川崎病。