



我們的小兒川崎病照護 與研究團隊

如何幫助川崎病兒？

文·圖／兒童心臟科 主任 張正成

國際著名的科學雜誌「自然遺傳期刊」(Nature Genetics)，在2012年3月25日的電子期刊上，同時刊登了兩篇關於川崎病的基因學研究論文，一篇由日本的國家級研究團隊完成，另一篇則由台灣的中研院及國內8大醫學中心共同完成。巧的是，所發現的兩個與川崎病病人最相關的基因點：CD40（調控B及T lymphocyte之間的關係）及BLK（調控B lymphocyte裡面的作用），竟然在兩個研究中同時出現，也因此被Nature Genetics同時刊登。

其中一篇文章「Two new susceptibility loci for Kawasaki disease identified through genome-wide association analysis」的中研院文稿負責人鄔哲源博士說：「日本的川崎病基因學研究團隊比我們早起步好多年，耗資大概是我們的20倍，而我們居然可以追上他們，同時達到相同的基因學研究成果。可以說，這是台灣各醫學中心團結一致所獲得

的成就。」而這個台灣各研究團隊的合作起源，正是從2005年開始，由台大醫院呂鴻基教授與中研院生物醫學研究所陳垣崇所長共同倡導推動的。兩位教授也期許大家：再接再厲，更上層樓。

各國研究四十多年，川崎病病因仍無解

自從日本的川崎富作醫師於1967年首度發表川崎病的論文以來，世界各國就開始投入無法計數的人力、物力、財力，企求尋找出川崎病的病因。

可是，川崎病的臨床表現，有些像感染病，也有些像過敏病，又有些像自體免疫疾病，而且川崎病好發於東北亞的國家，所以又像是與基因相關聯的疾病。結果呢？各國的研究耗費了四十多年的資源，都無法用單一的致病源或致病機轉來完整地解釋川崎病。所以直到今日，川崎病的診斷仍然是一個根據臨床6大症狀來下診斷的症候群。



張正成主任（左）與日本川崎富作醫師（右）合影。川崎富作醫師最先發表川崎病，此病因而得名。

川崎病的診治要快，以防併發冠狀動脈瘤

眾所周知，川崎病就是一種急性的小兒發燒疾病。主要發生在5歲以下的幼兒，1歲左右是罹病的高峰期。大部分的小兒發燒疾病都可以先給與支持性治療，再慢慢的尋找其病因，但是小兒川崎病的診斷與治療卻不可以慢慢來，因為川崎病會產生冠狀動脈瘤的併發症。臨床醫師必須在發病日算起的7-10天以內，以高劑量的血清免疫球蛋白進行治療，才能夠避免冠狀動脈瘤的發生。然而，川崎病的其他5大症狀，如：皮膚疹、結膜炎、嘴唇乾、手指腫、頸部淋巴腺炎等，都不是川崎病特有的症狀，與很多的病毒性或過敏性疾病都很相似，那要如何分辨呢？

當代對急性期川崎病的診斷與治療，有兩個最熱門的題目，一個是「不完全型川崎

病」（Incomplete KD，從前被稱為Atypical KD），一個是「對免疫球蛋白治療反應不佳的川崎病」（IVIg Resistant KD），這兩個狀況都會讓臨床醫師皺起眉頭。因為並不是完全型的川崎病才會有冠狀動脈的併發症，「不完全型川崎病」一樣會有併發症。這個時候，我們就必須遵循不完全型川崎病的處置流程圖，參考CRP、ESR、GOT/GPT、U/A、CBC等其他補充資料做決定，免疫球蛋白治療該用就用。當然，這兩種情形都需要會診兒童心臟科醫師，安排心臟超音波檢查，好了解冠狀動脈的變化以及心臟發炎的情形。

哪些川崎病兒容易併發冠狀動脈瘤？

一般而言，發燒超過10天，而且沒有接受血清免疫球蛋白注射的川崎病兒，或是對第1劑免疫球蛋白治療反應不佳的病人（Refractory KD），就是可能併發冠狀動脈瘤的高危險群。所以，兒科醫師在診治高燒不退的幼兒時，實在是有些壓力，也有一些時間的急迫感。目前對於免疫球蛋白治療反應不佳的治療共識是：立刻再給與第2劑免疫球蛋白。也有些研究認為，同時併用類固醇治療可降低冠狀動脈瘤的發生率，值得國內各醫院攜手合作，探討其成效。其他的危險因子還有發炎指數較高、嚴重貧血、年紀小於6個月或大於5歲等。

近幾年來，又有新的發現，急性期川崎病如果併發休克，或者剛住院時的主要症狀是頸部淋巴腺炎，這些病人都有較高的機率出現冠狀動脈瘤併發症，都屬於高危險群。

川崎病的特徵



嘴唇乾裂結痂



草莓舌



軀幹紅疹

嚴重的冠狀動脈瘤會造成動脈狹窄阻塞

沒有用免疫球蛋白治療的川崎病人，約有25%會併發冠狀動脈瘤；已接受免疫球蛋白治療的病人，仍有10%會併發冠狀動脈瘤。這些合併冠狀動脈瘤的患者中，約5%是最嚴重的大型冠狀動脈瘤，會造成狹窄、阻塞、心肌梗塞或猝死。

雖然心臟超音波可以清楚診斷出近端的冠狀動脈瘤，但是對於診斷血管的狹窄，就有不足之處，因此併發嚴重冠狀動脈瘤的小病人，在發病後6-12個月內，必須接受心導管術的冠狀動脈攝影，以確定是否已產生血管的狹窄。這些狹窄的血管在幾年以後，可能會轉變成鈣化或嚴重阻塞（與成人的動脈硬化病理機轉不同）。那時候，就是治療性心導管術（PTCA）必須登場的時機了！

川崎病在台灣幼兒的發生率僅次於日韓

說也奇怪，自從1967年小兒川崎病被川崎富作醫師發表之後，它的年發生率就不斷攀升。在日本的5歲以下幼兒，已經從每千人每年發生0.6人，上升至每千人出現2.2人的高發生率。其次是韓國，年發生率約為每千人0.8人。排名第3位的是台灣，每千人發生0.7人。在美國則為每千人有0.2人的發生率，其中又以夏威夷及加州的發生率較高。

由此看來，川崎病真的是東北亞地區與東北亞民族的疾病，也難怪其基因學的研究會由日本與台灣拔得頭籌。此外，得過川崎病的幼兒，在5歲以前仍有1-3%的機率會再得到川崎病。雙胞胎其中一人罹患川崎病，另一人也得到川崎病的機率約為正常幼兒的百倍。同一家庭裡面，第2位兄弟姊妹的發生率



鄔哲源博士（右）認為台灣對川崎病基因學的研究成果，是各醫學中心團結一致所獲得的成就。左為張正成主任。

也是一般幼兒的5-10倍。所以說，小兒川崎病在台灣也算是國病之一，值得大家關切。

我們致力於川崎病的照護與研究已23年

本院小兒心臟科及兒科部所有同仁，自1991年起，開始建立小兒川崎病病兒的追蹤與治療登錄，至今已診治登錄了超過900名病患。臨床上，我們依病情安排心臟科門診、心臟超音波、心臟核醫學、運動心電圖，甚至心導管術的檢查與追蹤，病患每年回診1次。其中有4名病人的心臟冠狀動脈已嚴重狹窄，血流不順，我們為其施行冠狀動脈擴張術，甚至支架擴張的治療。另有十數例病患其冠狀動脈瘤一直維持在中等以上的擴大，必須長期服用抗凝血藥物（Warferin）。

在病因的研究方面，從2006年起，我們就已經與中央研究院的生醫所建立合

作研究的關係。2012年台灣研究團隊在「Nature-Genetics」所發表的論文「Two new susceptibility loci for Kawasaki disease identified through genome-wide association analysis」，中國醫藥大學的兒童醫院團隊貢獻了最多的研究個案。此外，在兒童心臟科、感染科、免疫科、基因遺傳科及醫研部遺傳醫學研究所的通力合作之下，最近5年內，我們已經在國外著名的學術期刊發表了12篇與基因學、免疫學、心臟學等相關的論文，期望儘早揭開川崎病病因不明的神祕面紗。

何種檢驗指標有助於及早確診川崎病？

前面提到，急性期川崎病的診斷，有其不確定性以及與其他疾病的重疊性，因此很多臨床醫師會問：在這麼多的研究中，有沒有開發出哪種血清反應的檢驗，可以幫助我們早日辨認出川崎病，以避免延誤診斷與治療？

既然川崎病是一種病人的免疫系統失調，因而攻擊自己血管，造成血管發炎的疾病，那麼與免疫機轉有關的細胞激素、化學激素或細胞黏附分子等，其中是否也有川崎病特有的發炎反應因子？我想，這個問題是全世界參與研究及診治小兒川崎病的專家所共同關心的。台灣各醫學中心也不斷地將急性期與恢復期的血清，送給後線的研究中心作分析，期待某些突破性的發現快快到來，以解決臨床上的困境！🍷