



認識多變且易被誤診的川崎氏症

高雄榮總兒童醫學部 翁根本主任



現職：高雄榮民總醫院兒醫部兒童心臟科主任
陽明大學副教授

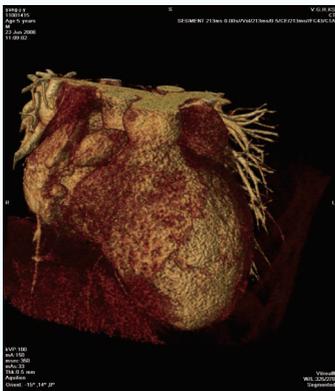
學歷：陽明大學醫學系 學士
美國邁阿密大學研究員

專長：小兒心臟科、小兒重症科、一般兒科

川崎氏症(Kawasaki disease, Kawasaki syndrome)又稱「黏膜皮膚淋巴腺症候群」，好發於五歲以下幼童，是一種原因不明的急性全身性血管炎，早期無免疫球蛋白治療，約20%~25%會合併冠狀動脈病灶（圖一），目前可用免疫球蛋白治療，合併冠狀動脈病灶比率大幅下降到約5%（本院約4.14%），死亡率則僅0.03%（台灣最新統計數字），但仍是導致兒童後天性心臟病的主要原因；就種族而言，東方人較易發生，而西方人則比較少見，台灣每10萬個5歲以下病童約會有66-69個川崎氏症病童，發生率僅次於日本(234)和韓國(128)，居世界第三，是個相當需要重視的疾病。

川崎氏症的真正原因仍未被證實，一般認為感染、免疫和基因是三大可能因素，特別是東西方發生率差異大，更讓人相信基因的不同可能影響到川崎氏症的發病，但目前的研究，尚未有明確答案，所以川崎氏症的診斷還是以臨床症狀為主要依據。典型川崎氏症的條件如下：發燒持續五天以上，並出現下列五項症狀中四項：

1. 手腳出現紅腫的現象，發燒後的第2週有手腳指末端脫皮（圖二）。



◀圖一 電腦斷層心臟立體影像清楚呈現冠狀動脈病灶（黃色箭頭指示處）



◀圖二 手指脫皮



◀圖二 腳指末端脫皮



2. 多形性皮膚紅疹（圖三）。



▲圖三 多形性皮膚紅疹

3. 沒有分泌物的雙側結膜充血（圖四）。



▲圖四 沒有分泌物的雙側結膜充血

4. 嘴唇乾裂、泛紅、草莓舌（圖五）。



▲圖五 嘴唇乾裂、泛紅及草莓舌

5. 頸部的淋巴腺腫大（一般是單側約1.5公分大小）（圖六）。



▲圖六 嘴唇乾裂、泛紅及草莓舌

不典型川崎氏症則是未符合四至五項診斷要件，需藉助心臟超音波檢查或其他資料，才能確定診斷；川崎氏症可怕之處是會侵犯全身的中小型血管，引起各器官組織的發炎病變，例如無菌性腦膜炎、膿尿、膽囊水腫、肺炎等，以致第一時間未被診斷出來，特別是台灣地區常見卡介苗接種部位（圖七）及肛門部位紅腫脫皮（圖八），另外也要排除已知的類似疾病，例如猩紅熱、腺病毒感染，或其他藥物疹等病因。



▲圖七 卡介苗接種部位紅腫



▲圖八 肛門部位紅腫

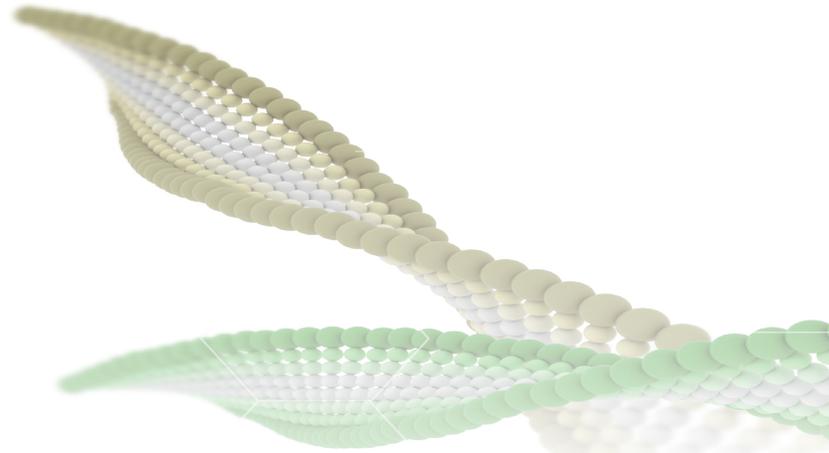




兒童發燒的病因很多，其中大多與病毒感染相關、少數則是細菌感染引起，適當治療3至5天後，一般會逐漸退燒。但是，對於發燒滿五天病童，仍不退燒($>38^{\circ}\text{C}$)且合併有二至三個川崎氏症特徵，特別是疑似細菌感染，想換更強效抗生素時，就需要把川崎氏症可能性列入考慮，並注意有無一些次要輔助診斷依據(根據美國心臟學會AHA及兒科醫學會建議AAP)，如血中白蛋白降低($\leq 3.0\text{ g/dL}$)、貧血(anemia for age)、白血球升高($\geq 15000/\text{mm}^3$)、血小板上升($\geq 450000/\text{mm}^3$)、肝功能指數上升、C反應蛋白質升高($\geq 3.0\text{ mg/dL}$)、以及膿尿($\geq 10\text{ WBC/HPF}$)等，若超過三項異常時需診斷為川崎氏症，且進一步安排做心臟超音波檢查並給予IVIG治療。

川崎氏症和感染性疾病相關性，一直是個熱門討論議題。好發於冬末及春夏季的川崎氏症，也正是兒童容易感染呼吸道疾病或其他病菌的時機，很多研究人員花費心力在尋找引起川崎氏症的病菌，還是無法發現一個確切的感染源，所以兩者間仍無直接相關性證據。反而是川崎氏症常出現的症狀，如皮疹、結膜炎、草莓舌、單側頸部淋巴腺腫大、肝脾腫大與亞急性期的肛門與指尖的脫皮，要和有類似症狀的細菌和病毒感染做鑑別診斷，如腺病毒引起的咽喉結膜熱、EB病毒導致的單核球增多症、鏈球菌感染的猩紅熱、或金黃色葡萄球菌感染的休克症候群；一般來說，診治兩歲以下病童，要注意腺病毒和EB病毒感染可能性；大小孩有喉嚨痛和砂紙樣皮疹，則要特別注意猩紅熱感染可能性。

高劑量阿斯匹靈 (aspirin, $80\text{-}100\text{mg/kg/day}$) 和免疫球蛋白併用於治療急性期川崎氏症，是很多醫院常用的方法，特別是美日等國，本院十多年治療的方法是急性期採用



單一次高劑量免疫球蛋白，但不用高劑量阿斯匹靈，等退燒後才給予低劑量阿斯匹靈，這種治療方式和傳統採用高劑量免疫球蛋白併用高劑量阿斯匹靈相比較下，就病人免疫球蛋白反應性、發燒時間和冠狀動脈病灶發生率而言，沒有差異，且可避免高劑量阿斯匹靈的副作用、如腸胃道出血、雷氏症候群等，我們的成果受到相當的肯定，研究內容發表於2004年美國兒科醫學會雜誌。退燒後給與低劑量阿斯匹靈($3\text{-}5\text{mg/kg/day}$)，會持續使用直到心臟超音波顯示沒有冠狀動脈病變，或至少服用至發病後6至8週。對於有慢性冠狀動脈異常的病童，阿斯匹靈會持續使用直至心臟恢復正常，或合併其他抗凝血藥物。

對於川崎氏症病童的照顧，是家長很關心的事，一般來說，病童的冠狀動脈恢復正常，不用做運動限制，若有慢性冠狀動脈異常，則視異常程度，應聽從醫師建議，做適度運動限制，但從風險評估而言，川崎氏症病患得心臟病風險還是比正常人高，如果運動過程產生胸痛等不適，仍應停下來休息，並找醫師再做詳細評估，就長期保健而言，得過川崎氏症的人，要養成良好的飲食及生活習慣。有關預防接種，因川崎氏症病童接受高劑量免疫球蛋白治療，活性疫苗(如水痘或麻疹、腮腺炎、德國麻疹疫苗)應於治



療後十一個月方可接種，其他的不活性疫苗則不受影響。如果接種活性疫苗，在兩星期之內，因川崎氏症接受免疫球蛋白治療，就需補打，但超過兩星期以上，就不需再補打。服用阿斯匹靈時，若同時感染水痘或流行性感冒，因有罹患雷氏症候群的風險，所以川崎氏症病童長期服用阿斯匹靈，應每年注射流感疫苗，另外接種水痘疫苗後6週內應避免使用含阿斯匹靈藥物，應使用其他抗血小板藥物來代替。當病童發燒或有感染流行性感冒及水痘疑慮時，就要找醫師檢查，並停用阿斯匹靈，直到正常，才可再服用阿斯匹靈。

川崎氏症曾被視為十分棘手的兒科疾病，目前使用免疫球蛋白治療川崎氏症，已經是很大的進展，大部分的川崎氏症病童經治療後，可正常健康成長，但仍有約一成病人對免疫球蛋白治療反應不佳，顯示川崎氏症的診斷治療還有很多待改進的地方。由於免疫球蛋白治療失敗後，容易產生冠狀動脈病灶，因此有很多計分系統可做為評估免疫球蛋白治療失敗的風險，其中日本人提出一套江上計分系統(Egami scoring)，被拿到美國聖地牙哥來評估川崎氏症病人，結果準確度差很多，聖地牙哥居民來自於很多種族，他們推測可能的原因是基因造成；種種跡象顯示，T細胞的活化與調控對於川崎症致病過程扮演著重要的角色，CD40配體 (CD40 ligand) 位在X染色體上，在川崎症發燒的急性期時，會大量表現在CD4+ T細胞上。2004年尾內博士(Y. Onouchi)團隊即報導指出日本族群中CD40L基因的變異與CAL的發生是有顯著相關，台灣團隊也在台灣族群裡驗證此一相關性，這項結果稍稍解釋了為何川崎症在男童發生率是較高的。而在細胞表面與CD40L接合誘發發炎反應的另一重要分子CD40 則於台灣及日本的研究有相同的發

現(台灣及日本的研究結果同時刊載於Nature Genetics 2012)，經由全基因掃描GWAS研究結果一再顯示，在不同的族群中致病的基因可能因與環境因子的交互作用而有所不同。本院曾做相關發炎蛋白質基因方面的研究，證實IL-1B基因多型性和台灣川崎氏症病人免疫球蛋白治療失敗有關；另一研究顯示IL-10基因多型性和川崎氏症急性冠狀動脈病灶可能有關；還有一項研究是探討各種發炎蛋白質基因多型性和川崎氏症風險的相關性，我們發現帶有危險基因型越多的病患，得川崎氏症的風險就越高；這些基因研究成果發表於日本循環學雜誌(Circulation Journal)，可供後續研究參考用。想從川崎氏症病人身上取得組織檢體，特別是心臟，從事治療方法研究，是件非常困難的事，相關病理機轉就不易釐清；使用高劑量免疫球蛋白(2gm/kg)是目前急性期的標準治療，至於是否併用高劑量阿斯匹靈，則仍有爭議；對於慢性冠狀動脈瘤，除了傳統的抗凝血藥物，使用statin藥物是另一個尚待研究清楚的治療；所以採取動物模型川崎氏症來測試藥物治療成效，是個值得進行的研究，以平息這些議論，並提供合理適當的治療方法。很多台灣學者一直致力於川崎氏症的研究，並有相當豐碩研究成果發表，包含診斷、治療及基因等，相信在大家的努力下，會讓川崎氏症病童，得到最及時完善的治療。