川崎症的臨床診斷與新知



葉士佳[1] 陳志誠[2] 鄭旭廷[3] 鍾瑞容[3]

前言

回顧近半世紀以來，川崎症，這個如謎一般的病症，曾在2010年經由國內500多位小兒專科醫師針對兒科疾病診療困難度進行投票獲選為十大棘手兒科疾病排名第一。迄今對病因仍不完全清楚。川崎症是一種系統性血管發炎症候群，在1967年由日本兒科醫師川崎富作(Tomisaku Kawasaki)首先發現該疾病，再於1974年收集數十名川崎症患者正式發表。迄今，川崎症的診斷仍靠第一線醫師以臨床診斷為主，並沒有任何一個可靠的實驗室檢驗數據可用來確診。近年來，經由不斷的努力，已歸納出診斷與較有效治療處置的準則。

流行病學

川崎症於全世界、不同種族都曾有病例報告，盛行率因人種而異，但主要還是盛行於亞洲地區，尤其是日本人，顯示基因與川崎症的發生可能有關聯性。在已開發國家之中，川崎症已經取代風濕熱成為兒童後天性心臟病的主因[1]。文獻指出患有川崎症的兄弟姐妹間的川崎症發生率比一般人還要高，也支持基因可能是促成易發生病症的因素；在2010年日本的統計資料指出每十萬個5歲以下兒童發生率高達239.6例。在歐美地區，有色人種的罹病率也高於白種人。台灣地區從1976年台大發現首例之後，病例數呈現逐年增加趨勢，在1993年的資料顯示每十萬個5歲以下兒童達31.64例[2]，雖然成人也可能發病，但大多數好發於5歲以下，平均為2歲，男比女約為1.6：1，到2003-2006年時，發生率增加到每十萬個5歲以下兒童有69例[3]。在台灣，川崎症好發於每年的四到六月，較少見於冬季。病症沒有人與人之間傳染的證據，在不同國家好發的季節不同，且原因不明。張偉斌等人提出以人口為基礎的研究指出在台灣城市都市化並非與川崎症有關連[4]。川崎症發病後若未即時給予靜脈注射免疫球蛋白(Intravenous immunoglobulin, IVIG)治療，約有20-25%的病患會發展成冠狀動脈異常，若有即時給予IVIG治療，則之後冠狀動脈異常的比例可降至5%。

1 天主教聖馬爾定醫院 家庭醫學科 住院醫師
2 天主教聖馬爾定醫院 家庭醫學科 主任
3 天主教聖馬爾定醫院 小兒科 加護病房暨小兒心臟科 主任
3 天主教聖馬爾定醫院 醫療副院長
關鍵詞：Kawasaki disease, IVIG, aspirin , aneurysm
通訊作者：鍾瑞容

病因與機轉

有關川崎症與感染或基因關聯性的研究，郭和昌等人的研究指出川崎症具多種基因的關聯性，且不同基因間的相互作用也與導致川崎症或冠狀動脈病灶有關。

Rowley AH等人也提出誘發因子可能是某些在上呼吸道表皮細胞複製的感染源或普遍散布在環境中的抗原[5]。Rodó X等人近來依據資料提出來自中國東北省分的大範圍對流層風攜帶了川崎症的誘發因子造成日本、夏威夷、以及南加州等地季節性群聚以及每年的流行的假設[6]。以呼吸道感染源為誘發因子和特定宿主的交互作用，在某些具有易致病遺傳體質的宿主體內激發過度的免疫反應，進一步引起血管發炎、破壞血管內部組織而表現出川崎症的症狀。此外，3個月以下幼兒可能與體內有母親的抗體保護以及成人也因為有施打疫苗而鮮少患病，顯示病症可能與感染有關連。川崎症的急性期活化了包括先天性與適應性的免疫反應。首先由嗜中性白血球伴隨著CD8+ T細胞、樹突狀細胞、單核球或巨噬細胞入侵動脈血管壁。藉由基因微陣列以及聚合酶連鎖反應(polymerase chain reaction, PCR)以及增加血漿中間白素-1(interleukin-1, IL-1)路徑的蛋白質來增加相關基因的轉錄，進而活化間白素路徑[1]。一般侵犯中型血管，除了冠狀動脈，腸動脈及臂動脈亦可能導致血管炎而擴張。病理學上可分成三期：第一期是在前兩週發生血管內膜嗜中性壞死性動脈炎，也可能產生囊狀動脈瘤。第二期是由淋巴球、漿細胞、嗜伊紅性球所主導的亞急性或慢性血管炎，可以持續數週到數年終究導致梭狀動脈瘤。最後於之前受傷害的血管漸漸形成平滑肌細胞肌纖維母細胞進而導致血管狹窄。血栓同時可能在血管壁形成進而阻塞正常血流[7]。

臨床表現、診斷與鑑別診斷

依據2017年美國心臟學會（American Heart Association, AHA）在Circulation期刊發表的文章指出典型的川崎症症狀有發燒>39到40℃至少5天，一般而言若無適當治療可持續大約1至3週，弛張型發燒(remittent fever)不會緩解且給予抗生素無效[8]。 除了發燒之外，另有5個典型的診斷要件其中至少要出現4項：

1. 嘴唇乾裂、紅斑、草莓舌、且或口腔及咽部發紅充血。
2. 無分泌物的雙側結膜充血。
3. 皮疹: 斑丘疹、瀰漫性紅皮病、或多型性紅疹。
4. 急性期手腳出現紅腫，且或在亞急性期出現四肢指（趾）甲末端脫皮。
5. 頸部淋巴結病變（通常是單側且直徑≥1.5公分）。

其他臨床發現可能包括：

1. 心血管系統：心肌炎、心包炎、瓣膜逆流、休克、冠狀動脈異常、中型非冠狀

動脈動脈瘤、周圍壞疽、主動脈根部擴大。

2. 呼吸系統：胸部X光可見支氣管周圍及間質浸潤、肺部結節。
3. 肌肉骨骼系統：關節炎、關節痛（滑膜液的細胞異常增多）。
4. 胃腸系統：腹瀉、嘔吐、腹痛、肝炎、黃疸、膽囊積水、胰臟炎。
5. 神經系統：極度躁動、無菌性腦膜炎（腦脊液細胞增多）、顏面神經麻痺、感覺神經性聽力損失。
6. 生殖泌尿系統：尿道炎或尿道口炎、陰囊積水。

其他包括腹股溝部位脫屑性皮疹、咽後蜂窩性組織炎、裂隙燈檢查發現前葡萄膜炎、卡介苗接種部位出現紅斑和硬結。川崎症通常可見的檢驗數值異常如(表1)。因為川崎症會侵犯全身的中型血管，引起全身系統組織的發炎病變，例如在心血管、肌肉骨骼、腸胃道、中樞神經、生殖泌尿系統皆可能被侵犯而易被診斷為其他的疾病[8]。此外，根據一篇日本的研究，15,524名川崎症的病患其中有7,745(49.9%)在卡介苗接種處出現紅腫或硬皮(crust)，特別在年齡3到20個月更高達70%。據此，當看到只出現≤ 4項臨床診斷要件的病患伴有卡介苗接種處出現紅腫或硬皮，也應考慮是否患有川崎症[9]。

臨床上有些病症的臨床症狀與川崎症很類似，且川崎症的診斷準則也不具特異性，因此必須列入鑑別診斷(表2)。特別是腺病毒及猩紅熱更須注意。通常腺病毒感染所導致的結膜炎大都呈現較多的分泌物，與川崎症在眼白處呈現一小片粉紅色的球部結膜炎且無分泌物不相同；至於猩紅熱，對抗生素治療的反應良好，常能在1-2天內退燒，猩紅熱病患的眼部表現也較不明顯。

任何嬰兒或兒童有持續無法解釋的發燒，雖症狀無法滿足前述5項診斷要件4項以上，但檢驗數據或心臟超音波檢查結果符合時，則需考慮為不完全性（亦稱非典型）川崎症（圖1）。

治療建議

表1 川崎症可能的檢驗數值異常

正常或升高的白血球計數且以嗜中性血球為主(normal or elevated white blood cell count with neutrophil predominance)
急性期紅血球沉澱率增加(elevated erythrocyte sedimentation rate during acute phase)
急性期C反應蛋白增加(elevated C-reactive protein during acute phase)
低鈉血症(hyponatremia)
低白蛋白血症(hypoalbuminemia)
血清肝酶升高(elevated serum liver enzymes)
無菌性膿尿(sterile pyuria)
發燒後第2週起血小板增加(thrombocytosis in the second week after fever onset)

資料來源：參考資料8

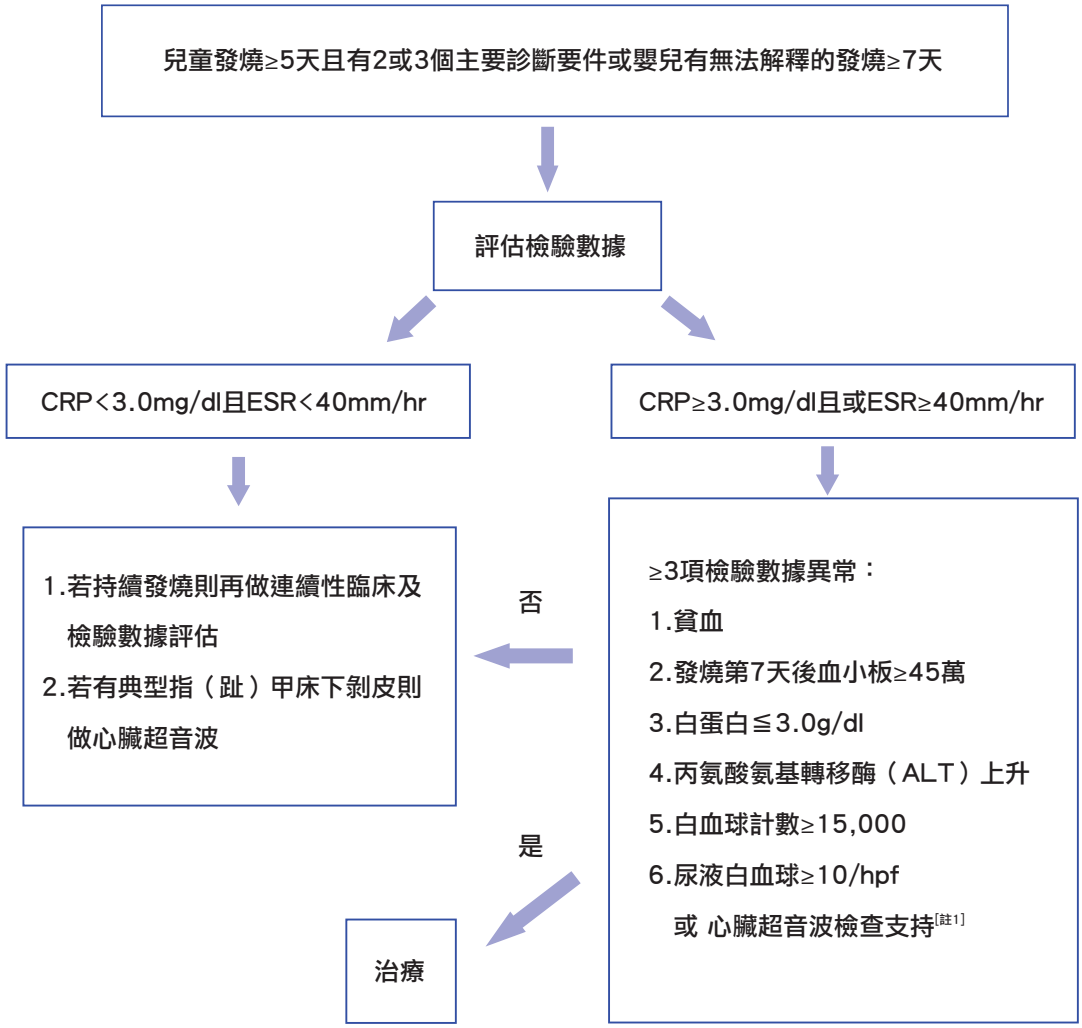
表2 與川崎症有類似症狀的鑑別診斷

病毒感染（例如：麻疹，腺病毒，腸病毒）(viral infections eg, measles, adenovirus, enterovirus)
猩紅熱(Scarlet fever)
中毒性休克症(Toxic shock syndrome)
藥物過敏反應(Drug hypersensitivity reactions)，包括史蒂芬斯－強森症候群(Stevens-Johnson syndrome)
全身性發病幼年特發性關節炎(Systemic onset juvenile idiopathic arthritis)
落磯山斑疹熱(Rocky mountain spotted fever)
鉤端螺旋體病(Leptospirosis)

資料來源：參考資料8

急性期的治療目標是建立診斷之後，盡快減少全身性及組織間的發炎以預防動脈瘤及血栓的形成。在2013及2014年以病患周邊血液單核細胞的體外研究已經建立了兩個IVIG的作用機制：1.免疫球蛋白的Fc區(Fc region)刺激髓樣樹突狀細胞(myeloid dendritic cell)分泌間白素-10(interleukin-10, IL-10)及影響T細胞分化形成調節表現型(regulatory phenotype)[10]；2.呈現加工處理後的Fc胜肽給調節T細胞(regulatory T cell)以致於增加產生IL-10[11]。參考AHA治療準則建議初步治療包括單次給予靜脈注射10-12小時免疫球蛋白(IVIG；每公斤體重2g)以及口服阿斯匹靈(aspirin；起始劑量每日每公斤體重30-50mg至高劑量80-100mg 分4次投予)，之後再觀察12-24小時確認發燒有緩解。IVIG有抗發炎的效果，能更快緩解發燒、降低急性期反應物質諸如C-反應蛋白(CRP)和纖維蛋白原(fibrinogen)。但是紅血球沉澱率(ESR)因IVIG屬於帶正電荷蛋白質反而會增加紅血球的沉澱。IVIG用於治療川崎症的確切機轉尚不明，可能包括能調控細胞激素的產生，增強抑制T細胞的活性，負調控抗體合成、以及提供抗個體特異型抗體。此外，IVIG也能更快速使血清脂蛋白及心肌收縮力恢復正常。在發病的前7到10天內給予IVIG有最佳的治療效力，對於在發病10天之後給予預防冠狀動脈瘤形成的效力資料有限[8]。AHA及AAP指引也建議在發病前10天盡早給予IVIG以預防動脈瘤形成。儘管如此，對於發病超過10天仍然有持續找不到原因的發燒、動脈瘤形成、升高的CRP或ESR，也應給予IVIG治療。IVIG因含有同種凝集素當多次給予時，特別在非O型血的病患應注意可能有溶血的副作用。Aspirin具有抗發炎，減少發燒日數、以及抗血小板的作用。但併用IVIG和aspirin是否能比單獨使用IVIG提供更佳的抗炎效果則不清楚，且沒有證據顯示aspirin可預防動脈瘤的形成。當退燒逾48小時再減成低劑量每日每公斤體重3-5mg給予以維持抗血小板的作用，直到急性發炎指標(platelet count & CRP)回復正常值。一般無併發動脈瘤的病患使用aspirin完整療程大約是兩個月。若併有持續關節炎的病患可以考慮使用ibuprofen的替代治療。給予aspirin需注意可能有肝炎併肝指數升高、短暫性

圖1　懷疑是不完全性川崎症的評估



[註1] 心臟超音波檢查需發現以下3個條件中的任何1個：1.冠狀動脈左前降支或右冠狀動脈的Z score≥2.5；2.觀察到冠狀動脈瘤；3. ≥3個支持性特性存在，包括左心室功能減退、二尖瓣逆流、心包積液、左前降支或右冠狀動脈的Z score介於2～2.5。

資料來源：參考資料8

聽力障礙、溶血性貧血、以及雷伊氏症候群(Reye syndrome)，一般而言會因即早改用低劑量aspirin而較罕見。其他輔助治療如糖皮質激素(glucocorticoids)的使用對於川崎症的治療結果不明確。有一個大型隨機試驗比較標準治療與同時併用單一劑量靜脈內methylprednisolone無法顯示糖皮質激素的好處[12]。然而另一個事後分析(post-hoc analysis)指出對於起初給予IVIG治療無效的病患若先給予靜脈內methylprednisolone則有較低的動脈瘤形成風險。目前並不建議常規使用IVIG

加上methylprednisolone在每個川崎症病人身上。Newburger等人則建議IVIG併用infliximab, corticosteroids來治療A或B型血的病患因再次使用IVIG所導致的溶血[1]。日本一個針對248位IVIG-resistance川崎病患所做的隨機、開放式、盲性試驗顯示給予IVIG，aspirin合併靜脈注射methylprednisolone每天每公斤體重2mg(最多每天60mg)分3次給予，5天後換成口服prednisolone，結果形成冠狀動脈瘤的風險由23%降至3%[13]。起初以IVIG和aspirin治療川崎症病患中約有10-15%有持續的發燒。持續發燒意謂著血管炎仍在進行，最重要的是持續的發燒是形成冠狀動脈瘤的單一強烈危險因子。目前文獻資料不足，無法證實輔以抗腫瘤壞死因子製劑(anti-TNF-α agents)，諸如etanercept或infliximab，對治療川崎症有實質的好處。其他藥物像是ulinastatin（尿液胰蛋白酶抑制藥）有抗發炎的效果，特別可預防可能因嗜中性球所造成難治療的川崎症之組織或器官傷害，若給予IVIG和aspirin輔以unilastatin可能有好處，但仍需進一步的研究證實。若已接受IVIG注射治療的患童建議延後至少11個月施打減毒活病毒疫苗(live-virus vaccines)，且為了避免發生雷伊氏症候群，建議年齡超過6個月且長期接受aspirin治療的患童施打流感疫苗，或長期接受aspirin治療且已接受IVIG治療11個月後的患童施打水痘疫苗。心臟超音波則建議在診斷時施做、治療後1-2週、以及治療後4-6週追蹤以及早發現冠狀動脈瘤的形成。小於6個月大的嬰兒即使及早治療仍有很高的動脈瘤形成風險，因此每隔幾天即需要做心臟超音波追蹤直到冠狀動脈管徑趨穩定。隨著孩童的成長胸壁變厚，用心臟超音波追蹤動脈血管腔、偵測血管狹窄、或栓塞逐漸變得不可靠。因此，使用電腦斷層血管攝影(computerized tomographic angiography)和核磁共振血管攝影(magnetic resonance angiography)有增加的趨勢。其中，電腦斷層血管攝影能提供較多血管結構的細節，而核磁共振血管攝影較適合用來評估心血管功能、心壁動作情況、以及心肌纖維的影響。所有曾罹患冠狀動脈瘤的病患皆需要終身的追蹤檢查。

併發症

與心血管有關的併發症包括冠狀動脈瘤、心肌收縮力減少及心衰竭、心肌梗塞、心律不整、以及週邊動脈阻塞，與心臟無關的併發症則較不常見，包括休克、多重器官功能障礙症候群、巨噬細胞活化症候群、腎功能改變、急性腹部症狀、以及感覺神經性聽力喪失。在日本，Tsuda等人針對多家醫學中心的245位巨型動脈瘤（動脈內腔直徑>8mm）個案發表30年後存活率為90%。相對地，30年內無罹患相關心臟病症只佔了36%。追蹤30年後，有一半的巨型動脈瘤個案已接受冠狀動脈繞道手術[14]。巨型動脈瘤個案的死亡率以及無相關心臟病症的比率在北美[15]及台

灣[16]與日本的研究結果一致。心肌梗塞最常發生在川崎症發病後1年內，特別在發病後第15到45天有最高的風險。雖然心肌梗塞的風險在1到2年後下降，病患幾十年後仍然可能發生心肌梗塞。依據日本為期3年的追蹤調查發現復發性川崎症(recurrent Kawasaki disease)佔2%[17]。在年齡小於3歲首次發病即伴有心臟後遺症的患童有最高的發生率且復發最常見於首次發病的前1年內。文獻指出死亡率低(0.1-0.3%)，常因心肌梗塞或心律不整導致。若在發病前8週沒有併發心血管異常的患童在未來10到21年也沒有症狀[18]。將來是否這些患童到成人期時會增加動脈粥樣硬化心臟疾病則不得而知。

結語與展望

身為家庭醫師，在門診有時會遇到小兒病患長時間發燒前來求診。在思考小兒發燒的鑑別診斷當下，應該同時把川崎症列入考量。在急性期沒有實驗室數據的輔助之下，臨床醫師僅能憑藉謹慎的問診包含聆聽家長或照顧者的描述、以及完整的理學檢查來做即時的診斷。臨床體徵可能隨時間於第一週逐漸演變，在小於6個月的嬰兒亦可能逐漸消失。在很小的嬰兒可能只以無法解釋的高燒、躁動不安或倦怠來表現。若無法早期診斷，因治療不當而衍生血管病變，將影響病患的一生。儘管過去醫界幾十年的努力，對於川崎症致病原因仍不完全清楚。未來的研究議題著重在致力收集流行病學資料來探索致病因，發明可供診斷試驗的生物標記(biomarker)以期更早診斷及時治療，更加了解致病原因並發明取代IVIG的有效藥物，辨認遺傳對疾病的關聯與影響。

參考資料

1. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC: Kawasaki disease. J Am Coll Cardiol 2016; 67: 1738–49.
2. 呂鴻基：川崎病。In：台大醫院小兒部，eds. 實用小兒科學。初版。台北：國立台灣大學醫學院，2000：245-7。
3. Huang WC, Huang LM, Chang IS et al: Epidemiologic Features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. Pediatrics. 2009; 123: e401-5.
4. The Scientific World Journal: Population-based study of the association between urbanization and Kawasaki disease in Taiwan. http://dx.doi.org/10.1155/2013/169365 Accessed October 27, 2017
5. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST et al: Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a "new" virus associated with Kawasaki disease. J Infect Dis 2011; 203: 1021–30.
6. Rodó X, Curcoll R, Robinson M et al: Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan. Proc Natl Acad Sci U S A 2014; 111: 7952–7.
7. MBF Son, Newburger JW: Kawasaki disease. In:Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier 2016; 1209-14.e1.
8. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for

health professionals from the American Heart Association. Circulation 2017; 135: e927-e99.
9. Uehara R, Igarashi H, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H: Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29: 430-3.
10. Burns JC, Song Y, Bujold M et al: Immunemonitoring in Kawasaki disease patients treated with infliximab and intravenous immunoglobulin. Clin Exp Immunol 2013; 174: 337–44.
11. Franco A, Touma R, Song Y et al: Specificity of regulatory T cells that modulate vascular inflammation. Autoimmunity 2014; 47: 95–104.
12. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW et al: Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. N Engl J Med 2007; 356: 663.
13. Kobayashi T, Saji T, Otani T et al: Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE) study: a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. Lancet 2012; 379:1613.
14. Tsuda E, Hamaoka K, Suzuki H et al: A survey of the 3-decade outcome for patients with giant aneurysms caused by Kawasaki disease. Am Heart J 2014; 167: 249–58.
15. McNeal-Davidson A, Fournier A, Scuccimarri R et al: The fate and observed management of giant coronary artery aneurysms secondary to Kawasaki disease in the Province of Quebec: the complete series since 1976. Pediatr Cardiol 2013; 34: 170–8.
16. Lin MT, Sun LC, Wu ET, Wang JK, Lue HC, Wu MH: Acute and late coronary outcomes in 1073 patients with Kawasaki disease with and without intravenous-immunoglobulin therapy. Arch Dis Child 2015; 100: 542–7.
17. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H: Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan.Acta Paediatrica 2001; 90: 40-4.
18. Kato H, Sugimura T, Akagi T et al: Long-term consequences of Kawasaki disease. Circulation 1996; 94: 1379-85.