

川崎病的回顧與展望

楊宗彥^{1,2} 呂俊毅²

1 署立基隆醫院小兒科 2 台大醫院小兒感染科

前 言

在 2003 年嚴重急性呼吸道徵候群(severe acute respiratory syndrome)發 現之初，臨床觀察到病患的第二階段發燒及隨後的呼吸窘迫可能是一種免疫過度 反應引起的激素風暴(cytokine storm)，也因而促使臨床治療使用類固醇或靜脈 注射免疫球蛋白，更在台灣疫情最熱的時候還曾報載有囤積免疫球蛋白的現象，引起免疫球蛋白的缺貨。這就讓筆者想到台灣需要使用到免疫球蛋白的兒童特殊 疾病—川崎病(Kawasaki disease; KD)。這是一種不明原因導致免疫過度反應所引 起的疾病，主要是侵犯全身的中型血管。臨床醫師在致病因不明的情形下，已 歸納出一套有效的診斷與治療處置準則。

背景介紹

川崎病最早是一位日本的小兒科醫師川崎富作所報告出來的，並提出診斷 這一新疾病的 標準，自從 1967 年到現在已經有 30 多年了[1]。一開始是被命名為 "黏膜皮膚淋巴結徵候群"。顧名思意疾病本身好發於年紀小的幼童，以口腔 黏 膜及皮膚的變化與頸部淋巴結的腫大為其主要特徵。在文獻上可追溯到 1871 年 的倫敦，曾有一家 St. Bartholomew's 醫院最早有屍體解剖的敘述。而 1931-1964 年 一種 被稱作"infantile polyarteritis nodosa"的徵候群，目前亦被認為與川崎病密切 相關。不過，川崎富作醫師起初認為川崎病是自限性、良性的疾病，可是直到 1970 年，他發現一些長期追蹤的病童出現了心臟的後遺症，這才發現了川崎病 有冠狀動脈炎、心臟的併發症及後遺症。

川崎病於全球各地、各個種族都有病例報告，但是主要還是盛行於亞洲， 特別是日本；而在美國及歐洲，有色人種比如黑人、亞裔人種的罹病率都高於白 種人。就日本的流行病學統計而言，川崎病的兩個發病高峰在 6-12 個月大及 2-3 歲大的兒童；男女比例為 1.5 : 1[2]。且就日本的資料而言，它的再發生率 為 3.9%，兄弟姊妹的罹病率為 1.4%。日本的病例於 1980 年代中期後持平，每 年的病例數約為 5、6 千人，五歲以下的兒童每十萬人約 67 例。且有季節性存在， 通常多發生在冬末、春季。美國的川崎病人數每年約為 3 千人，好發在 18-24 個 月，男多於女， 約 1.6 倍。國內的統計調查顯示川崎病的病例數目逐年增加，從 1976 年 台大發現首例兩歲男病童後，到 1993 年的結果為 每十萬五歲以下兒童達 31.64 例[3]，大部分為五歲以下，平均為兩歲， 男比女為 1.6 比 1。

川崎氏病是不是傳染性疾病？

目前的致病原因仍然不明，不過目前認為川崎病的致病因極可能是一種常 見的感染，目前比較傾向於可能是一種病毒的感染所引起。

有不少的臨床及流行病學的特徵支持其應為一種常見的感染，如常有地區性的病例聚集發生、好發於特定季節如晚冬及春季，而這些季節通常也都是兒童容易感染呼吸道疾病的時機。另外，川崎病的自然病程通常為急性且具有自限性，如未經治療發燒通常也會在1-2星期後緩解，而血管炎也會在2-3個月後自行緩解。此外，川崎病較少發生於3個月以下嬰兒及成人，這通常隱喻著這種感染的病因應該是非常普遍，所以成年人都已經在兒童時期感染過了，而且小於3個月以下者因有來自媽媽的被動免疫，所以也不容易受到感染而罹病[4]。再者，川崎病的臨床症狀與一些細菌毒素引起的疾病相互重疊，比如毒性休克症候群。但是也有一些因素較不支持川崎病為一種傳染性疾病，例如到目前為止找不到確切的共同致病因子，而且川崎病不像是藉由人與人之間互相傳染的途徑，因為少見於同一學校、托兒中心及家人間的流行。

許多致病原都曾被提出，如：立克次體、*Propionibacterium acnes*、塵蹣等，但都未獲證實。例外一些病毒如：微小病毒B19、Epstein-Barr virus、其他的庖瘡病毒、麻疹等都被報告過。曾經被認為比較有相關性的是金黃色葡萄球菌、鏈球菌[5]和 *Yersinia pseudotuberculosis* [6]等的感染，因為其臨床上的症狀相當的類似。特別是 *Yersinia pseudotuberculosis* 也會引起冠狀動脈炎，其他兩種感染並不會引起冠狀動脈炎，但會有休克的現象。此外，也提出了一個觀念，川崎病的成因也可能是相同一病原，因為其感染的位置、宿主的年齡、致病原的感染量不同而引發不同的臨床表現[5]。日本人針對日本的川崎病患作分析，提出 *SLC11A1* 這基因的多形性可能會增加接觸感染原時罹患川崎病的易感度[7]。

另外，在病理學的證據上，Rowley[8]等人提出，川崎病的進入位置為上呼吸道的感染，導致了 IgA 的免疫反應，再全身性的散佈至血管、胰臟、腎臟。他們分析了18位死於川崎病的兒童的病理切片，並取10名年齡相近的病理組織作為對照組，發現18位中有14位的川崎病病患，分泌 IgA 的漿質細胞(plasma cell)非常明顯的聚集在氣管、大支氣管的下黏膜層，但是並未聚集至遠端的肺臟。這與其他因上呼吸道融合病毒、流行性感冒病毒致死者的病理切片不太一樣，因為它們的病理變化主要在於遠端的肺部，並有分泌 IgA 的漿質細胞聚集，而氣管、大支氣管也有相同的病理變化。另外在所有18位致死病例中，分泌 IgA 的漿質細胞均可於冠狀動脈、胰臟、腎臟中發現。

但是也有人認為進入的途徑是經由胃道的黏膜[5]。Yamashiro 等人就觀察到在急性期的川崎病病人，小腸的黏膜有 TCRBV2+ T 淋巴球的增加。

致病機轉

川崎病是一種全身性的血管發炎反應，主要是侵犯中型大小的血管，特別是冠狀動脈。雖然科學家一直致力於找出其致病因子，也有人提出許多不同的致病原，但是許多的證據均顯示出免疫反應的過度激發為其主要機轉。

首先，病理解剖上發現血管發炎和免疫激發情形，在中、小型血管特別是冠狀動脈，有被激發的 CD4+ 和 CD8+T 淋巴球、單核球/巨噬細胞浸潤。再者，在川崎病的急性期，週邊血液也同時有被激發的 CD4+ 和 CD8+T 淋巴球、單核球/巨噬細胞增加；許多細胞激素也有明顯上升，包括：tumor necrosis factor- α ，interleukin-6, soluble IL-2 receptor, interferon- γ , interleukin-1, nerve growth factor, CD3 等。這些激素可能引發了血管內皮細胞的前發炎(proinflammatory)、前血栓形成(prothrombotic)的反應。最後，使用靜注免疫球蛋白

和高劑量阿司匹靈 治療川崎病的成功，可能與其降低這些細胞激素和血管內皮細胞的活化有關。

超級抗原(superantigen)的假說，一直被提及是引起免疫反應的過度激發的主因。主要是基於上述發現，在急性期有被激發的 CD4+ 和 CD8+ T 淋巴球、單核球/巨噬細胞增加；許多細胞激素也有明顯上升特徵。而這種特徵也是超級抗原的作用特性，例如一些細菌的毒素：Staphylococcal enterotoxins、toxic shock syndrome toxin-1、streptococcal pyrogenic exotoxins。因為在金黃色葡萄球菌引起的毒性休克症候群也會造成 TCRBV2+ T 淋巴球的增加，所以也有人嘗試在川崎病人的腋下、腹股沟及咽喉作細菌培養[5]，有報告指出 toxic shock syndrome toxin-1 和 streptococcal pyrogenic exotoxins 具有激發 TCRBV2+ T 淋巴球的能力，這會讓許多科學家振奮，不過也只有該一醫學研究中心做出結果，其他人的研究並未達成一致結果，也因而讓人產生質疑。

另外，Rowely 等人[9]觀察到在急性期的血管壁上有單一植株 IgA 的漿質細胞浸潤，因而認為除了一開始的超級抗原作用外，血管或心肌上的自體抗原或傳統抗原應在後面作用上也佔有一席之地。

總之，有關川崎病的病因與致病機轉，仍是眾說紛紛，未有定論，有待進一步的研究。

診斷一看的病例越多，越容易幫助確診

臨牀上，對長期發燒的病童都應考慮是否可能是川崎病的診斷，不過首先要先排除其他感染的可能性，特別是潛在性的細菌感染，再來看病人是否有臨床表徵符合診斷的標準。其診斷標準如下[1]：

發燒至少持續五天以上並且至少符合下面五項標準中的四項：

- (1)兩側眼睛的非化膿性結膜炎。
- (2)口腔黏膜的紅腫發炎變化，如咽喉的發紅，嘴唇的發紅乾裂，及紅草莓舌。
- (3)四肢末端的變化：在急性期病患的手掌、腳掌、和指端會有發紅、腫脹的現象出現；而一旦到了恢復期就會出現脫皮的現象，這是其一大特徵。
- (4)皮膚紅疹，主要分佈出現於軀體。另外要注意的是打卡介苗的地方也會有紅腫的情形出現與肛門口周圍的脫皮現象。
- (5)頸部淋巴結的病變，至少要腫大於或等於 1.5 公分以上，且通常是單側性的淋巴病變。

川崎病是一種全身性的發炎反應，也因此對全身其他器官也都有影響，所以有時候反而會因其他的診斷而影響到川崎病的確認，比如尿液檢查發現蛋白尿就有可能被誤以為泌尿道的感染，肝臟功能異常就有可能誤診為急性肝炎等。表一 [10]就列出了與川崎病相關的臨床特徵。目前川崎病的主要後遺症還是在於心臟血管問題，川崎病病人是否為心血管併發症的高危險群，有下列數點可做為參考：小於一歲的病患(特別是六個月以下者危險性更高)、男性病患、經長期發燒後才被診斷出來者、疾病早期就有心臟功能異常者、血小板低下、貧血、低白蛋白血症。

就因為川崎病的預後和疾病的早期診斷與積極治療有極大關係，目前在診 斷上最常遇到的困難在於所謂的不完全性的川崎病(incomplete KD)或稱非典型的川崎病(atypical KD)的及早診斷。不完全性的川崎病是較適當的名稱， 臨床上的 表現除了發燒外，卻湊不齊診斷的標準，特別是常缺乏頸部的淋巴病變； 再加上其他感染或發炎性疾病也常有類似表徵，更增加了診斷上的困難。所以 臨床上常常在嬰幼兒發燒找不到原因卻又之後出現四肢末端的脫皮現象才想到 不完全性的川崎病。雖然表現不完全但是在心血管上的後遺症卻往往遠高於 典型表現者，所以一旦懷疑卻又湊不齊診斷準則，早期施行心臟超音波是可增加 診斷的確立，所以除心臟超音波外，其他的輔助檢查也是可以考慮的，如表二 [11]。

有些疾病臨床上的表現會有類似川崎病的情形，所以要小心作鑑別診 斷，如：麻疹、猩紅熱、藥物過敏反應、Stevens-Johnson syndrome、發熱性的 病毒疹、毒性休克症候群、幼年性風濕性關節炎、鉤端螺旋體疾病等。特別是麻 疹臨床上非常難以區分，不過目前台灣已全面性的接種麻疹疫苗，所以感染麻疹 的機率已 經不大，但是隨著兩岸的往來，有些台商的小孩會在大陸被感染麻疹這是要特 別 小心的。麻疹在臨牀上其實還是有其特別可區分之處，如化膿性結膜炎、口腔 黏膜上的柯氏斑。

實驗室的檢驗

川崎病的急性期，可看到如下發現：白血球增多(特別是中性球)、正常血 比容性貧血、高血凝性(hypercoagulability)、肝臟酵素 2-3 倍上升、甚至會有膽 色素和鹼性磷酸酶每上升。2-3 個星期後可看到血小板增多。 一般尿液檢查可發現 75%病人會有尿中白血球增多即膿尿現象。紅血球沈降速率、C 反應蛋白、血中 α 1-antitrypsin 在發燒開始即上升且會持續到 6-10 個星期之久。

血中的免疫學檢查上，川崎病病人常有多種植株 B 淋巴球被激活的現象， 但是有人嘗試去分析 IgG、IgA 、 IgM、C3、C4 却沒有發現 特定的形式[12]。另外，常被提到的還包括 細胞激素增加和血中循環的 VB2+/CD8+T 淋巴球增多，特別是以 TCR BV2+為主。目前有些研究指出偵測血 中的 TCR BV2+淋巴球的增加似乎是 一可行的診斷工具[13]。另外， 急性期間血中的 matrix metalloproteinase-9 濃度增 加也可以作為一種可能的診斷方法[14]。

治療與處置

對於川崎病的治療建議[14]如下：

(一)在急性期主要是以靜脈注射免疫球蛋白為主，劑量為 2 g/kg 緩慢注射 10-12 個小時以上，並且合併高劑量阿司匹靈(80-100 mg/kg/day)持續到第 10-14 天或至少持續到燒退 3-4 天。如此可將冠狀動脈併發症由 20-25% 降低至 2-4%。 此時高劑量的阿司匹靈主要是利用其抗發炎的效果。

(二)在恢復期時，病患需持續低劑量的阿司匹靈(3-5 mg/kg/day)約 6-8 個星期。此時低劑量的阿司匹靈主要是取其抗血栓的效果。

(三)如果病患出現了冠狀動脈的異常時，除了低劑量的阿司匹靈以外，有些 心臟科專家會加上 dipyridamole 4-6 mg/kg/day。對於產生血栓的高危險群病人， 一些專家則會使用上 warfarin。

(四)對於發生急性冠狀動脈栓塞的病患則建議立即使用上 tissue plasminogen activator、streptokinase、urokinase 等血栓溶解劑。

(五)對於一旦有慢性心肌缺血的情形，得需要作冠狀動脈血管圖 (transluminal coronary angiography)，嚴重者要做 CABG 冠狀動脈引流移植手術，尤有甚者要進行心臟移植。

有些病人在接受一次靜脈注射的免疫球蛋白後仍然無法於 48-72 小時後退燒，亦或是追蹤心臟超音波時有惡化情形 則需視為治療失敗，此時可再施打一次免疫球蛋白。通常有 5-10% 的病人需要用到第二劑的免疫球蛋白，而對於有些對免疫球蛋白的頑固型(refractory)川崎病可以考慮使用高劑量的類固醇 methylprednisolone 30mg/kg/day 約 1-3 天，甚至合併使用 cyclosporin A[16]。

心臟超音波的應用除了可用在診斷外，更可用在監測是否有冠狀動脈的異常。心臟超音波亦是一有用的追蹤工具，使用的時機除了急性期外，通常在 2-3 個星期時需再次追蹤。發病之後 6-8 個星期會再次追蹤，如果正常而且 ESR、C 反應蛋白恢復正常值，通常就不太需要再次追蹤心臟超音波，但是因為目前仍沒有令人信服的長期追蹤證據顯示兩個月後就不會有冠狀動脈異常的危險，所以有些建議在一年後會再追蹤一次心臟超音波。不過如果一開始就有心臟方面的異常時，就可能需要長期且密集的心臟超音波追蹤，甚至需要心導管的檢查。

結語

川崎病在台灣及世界上大部份國家已經取代了風濕性心臟病，而成為後天性心臟病的主要原因。川崎病是影響孩童的謎樣性疾病之一，原因到目前為止仍然未知，但是及時的診斷與治療可預防嚴重心臟的後遺症甚至死亡的發生。目前世界上大部分科學家都認為川崎病應該是一種傳染性的疾病，並且特別表現在一些有基因易感的個體身上(individuals with genetic predisposition)。

對於川崎病的診斷，已有一套完整的標準。治療方面，使用免疫球蛋白再加上高劑量的阿司匹靈則是最有效的治療方式。目前最重要的課題應該是找出致病因及治療的作用機轉，才可進一步發展更為客觀且準確的實驗室診斷方法及尋找更為專一的治療方式。也可避免免疫球蛋白昂貴及可能傳染其他疾病等的缺點。

表一 川崎病相關的臨床表現

1. 心血管方面的異常，包括心肌炎、動脈瘤、心包膜炎、主動脈或二尖瓣逆流、心室不整脈。
2. 關節痛和關節炎。
3. 肝臟功能異常。
4. 尿道炎併無菌性膿尿 (sterile pyuria)。
5. 無菌性腦膜炎。
6. 膽囊水腫。
7. 腹瀉、嘔吐、或腹痛。
8. 末端壞疽 (peripheral gangrene)。
9. 眼睛葡萄膜炎 (uveitis)。
10. 聽力喪失 (sensorineural hearing loss)。

摘自：參考文獻 [10]。

表二 臨床和實驗室檢驗上可支持不完全性川崎病的診斷之發現

臨床上的表現

每天持續高燒，特別是 5 天以上和找不到細菌性感染的證據（尤其是嬰兒），並有下列情形者：

- 1、符合川崎病一項或以上的診斷標準，尤其是結膜充血、口腔黏膜變化和皮疹。
- 2、經裂隙燈 (slit-lamp) 檢查有眼前房葡萄膜炎。

並且有以下實驗室檢驗上的發現

- 1、紅血球沈降速率 (ESR) 和 C 反應蛋白明顯上升。
- 2、白血球數目上升或正常，在分類上中性球居多和出現不成熟血球。
- 3、發燒七天後有血小板增多現象。

並出現 / 或不出現下列現象

- 1、無菌性膿尿。
- 2、肝臟酵素上升。
- 3、無菌性腦膜炎。
- 4、貧血。
- 5、低白蛋白血症。
- 6、心臟超音波發現心包膜積液。

摘自：參考文獻 [11]。

參考文獻

1. Kawasaki T: Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children: clinical observation of 50 cases. *Jpn J Allergol* 1967;16:178-222.
2. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al: A nationwide incidence survey of Kawasaki disease in 1985-1986 in Japan. *J Infect Dis* 1988;158:1296-301.
3. 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.
4. Rauch AM. Kawasaki syndrome: Critical review of U.S. epidemiology. *Prog Clin Biol Res* 1987;250:33-44.
5. Leung DY, Meissner HC, Fulton DR, et al: Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993;342:1385-8.
6. Takehiko U, Hidehito K: The pathogenesis of Kawasaki disease and superantigens. *Jpn J Infect Dis* 1999;19:91-4.
7. Ouchi K, Suzuki Y, Shirakawa T, et al: Polymorphism of SLC11A1 (formerly NRAMP1) gene confers susceptibility to Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2003;187:326-9.
8. Rowely AH, Shulman ST, Mask CA, et al: Ig A plasma cell infiltration of Proximal Respiratory Tract, Pancrease, Kidney, and Coronary Artery in Acute Kawasaki Disease. *J Infect Dis* 2002;182:1183-91.
9. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, et al: Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2001;166:1334-43.
10. Leung DY, Schlievert PM, Meissner HC: The immunopathogenesis and management of Kawasaki syndrome. *Arthritis Rheum* 1998;41: 1538-47.
11. Rowley AH. Incomplete(atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:563-5.
12. Krasovec S, Bezrodnik L, Gaillard MI, et al: Kawasaki disease. Immunological evaluation of 26 cases. *Medicina* 2001;61:8-14.
13. Reichardt P, Lehmann I, Sierig G, et al: Analysis of T-cell receptor V-beta 2 in peripheral blood lymphocytes as a diagnostic marker for Kawasaki disease. *Infection* 2002;30:360-4.
14. Takeshita S, Tokutomi T, Kawase H, et al: Elevated serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2001;125:340-4.
15. Anne HR, Stanford TS: Kawasaki disease. In: Behrman RH, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Pennsylvania: WB Saunders; 2000;725-7.
16. Raman V, Kim J, Sharkey J, et al: Response of refractory Kawasaki disease to pulse steroid and cyclosporin A therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:635-7.