

川崎氏症之最新治療準則

常瑋倫 劉人瑋

一、前言

川崎氏症是一種多系統血管發炎症候群，目前病因未明，同時此疾病也是兒童得到後天型心臟病的主要原因之一。日籍小兒科醫師川崎富作先生於 1961 年發現了第一例孩童伴隨有口腔黏膜、皮膚以及淋巴結病變的案例，自此到 1967 年，川崎先生又陸陸續續發現了超過五十例類似的病例；之後為紀念川崎富作先生的貢獻，故稱這種疾病為川崎氏症 (Kawasaki disease)，也有學者稱為黏膜皮膚淋

巴腺症候群 (mucocutaneous lymph node syndrome, MCLS) 或川崎症候群 (Kawasaki syndrome)。罹患川崎氏症的病童，85% 小於五歲；而男生與女生的比例約為 1.5 比 1。據流行病學統計，全世界盛行率最高的國家為日本，其次為韓國，台灣則位居第三，每十萬個小於五歲孩童約有六十九人可能得到川崎氏症。

二、案例報告

這是一位六個月大、八公斤之男嬰，他是妊娠周數 39 周的足產兒，出生體重 3470 克，經由真空吸引 (vacuum extraction delivery, VED) 出生，對藥物無過敏反應，依照進度接種疫苗，過去曾因新生兒黃疸住院治療。這次因間歇性發燒至 39°C 長達五天而入院，入院前曾到地方診所看診並服用退燒藥物，但發燒狀況並未好轉。到院時意識清楚，體溫 39.3°C，心跳每分鐘 106 下 (正常範圍每分鐘 110-170 下)，呼吸速率每分鐘 32 次 (正常範圍每分鐘 24-38 次)，理學檢查發現結膜呈現紅色，嘴唇紅潤且乾裂，四肢出現紅疹，手掌水腫，躁動不安

伴隨著活動力及食慾下降。實驗室生化檢驗數據方面，白血球數目：13700/uL (正常範圍 0-10000/uL)，嗜鹼性白血球：7% (正常範圍 0-1%)，CRP：4.77 (正常範圍 0-0.5mg/dl)，ESR：30mm/hr (正常範圍 4-20mm/hr)。經醫師診斷為川崎氏症，同時給予高劑量之免疫球蛋白 (Immune Globulin IV, IVIG) 及阿斯匹靈 (Aspirin) 治療，經給予上述藥物後，病童發燒狀況得到改善，體溫降至 37.2°C，三天後醫師將高劑量阿斯匹靈轉換為低劑量，經密切觀察病童臨床狀況後，認為疾病已緩解且病況穩定，於是將孩童辦理出院並定期回門診追蹤。

三、討論

1. 川崎氏症之成因

川崎氏症的病因仍然未明，大致上分為兩種假說；其中之一認為跟感染有關，原因如下：川崎氏症的臨床表徵和感染症狀相似 (如發燒、發炎指數上升等)，又好發於年紀較小的孩童、且在固定季節爆發流行 (在溫帶國家以冬天及春天為流行季節，亞洲國家則以夏天為流行季節)。目前認為可能的感染源有 New Haven 人類冠狀病毒 (New Haven human

coronavirus)、人類博卡病毒 (human bocavirus, hboV)、巨細胞病毒 (cytomegalovirus) 等；另一假說則認為川崎氏症跟超級抗原 (superantigen) 有密切相關，可能是入侵的細菌上的某些成分組成了超級抗原，作用在含有 VB 序列的 T 細胞接受器，進而引發特殊的免疫反應；這種特殊的免疫反應有比傳統免疫反應更強的反應強度，而造成了川崎氏症。

2. 川崎氏症之診斷標準

目前川崎氏症的診斷標準如下表：

沒有原因的發燒持續五天以上，並伴隨以下四種以上的症狀
雙側結膜充血
口腔黏膜變化，包括紅腫或有裂紋的舌頭、紅腫的咽喉以及草莓舌
四肢的改變，包括手腳水腫、手掌或腳掌出現紅斑、指甲旁出現脫皮現象
全身出現多形性紅疹
頸部淋巴結腫大(至少有一淋巴結直徑大於 1.5 公分)

其中，發燒是最常見且最主要的臨床表徵，退燒藥物對此治療效果不佳，且病童之體溫在服用退燒藥物後仍會維持在 38.5°C 以上；因此，只要孩童發燒持續五天以上的時間，都應該考慮到川崎氏症的可能性。

除了以上症狀，得到川崎氏症之孩童還會出現以下臨床表徵：腹瀉、嘔吐或腹痛(61%)；躁動不安(50%)；咳嗽或流鼻水(35%)；食慾降低導致進食量減少(37%)；虛弱(19%)；關節疼痛(15%)。而在實驗室生化檢驗數據方面也會出現以下異常：CRP、ESR 升高(Elevation of acute phase reactants, CRP, ESR)；白血球數目增加 (leukocytosis)；正色素性、正血球性貧血 (normocytic, normochromic anemia)；血小板數目增加 (thrombocytosis)；肝功能指數上升(elevation of ALT/AST)。

3.川崎氏症之治療指引

根據美國心臟協會與美國兒科醫學會 (American Heart Association, AHA; American Academy of Pediatrics, AAP)的建議，當確定為川崎氏症後，應立刻給予 2g/kg 高劑量的免疫球蛋白(immunoglobulin, IVIG)以靜脈輸注的方式持續輸注 10 至 12 小時，同時口服 80-100mg/kg/day 的高劑量阿斯匹靈 (Aspirin)，以每六小時服用一次的頻次給予；之後阿斯匹靈的劑量可調降至 3-5mg/kg/day，每天服用一次即可。但目前對於何時轉換成低劑量的阿斯匹靈並沒有結論，但是學會提出兩種建議：其中之一建議持續使用高劑量阿斯匹靈，直到病人持續退燒 48 至 72 小時，即可轉換成低劑量的阿斯匹

靈；另一建議則認為高劑量阿斯匹靈應持續使用 14 天，才可轉換為低劑量；至於低劑量的阿斯匹靈則須持續使用 6 至 8 週，直到心臟超音波檢查中沒有出現冠狀動脈異常，如冠狀動脈膨脹或是冠狀動脈瘤的生成，才可停用；至於已發生冠狀動脈異常的病童，則終生需要使用阿斯匹靈預防血栓形成。

4.免疫球蛋白(Immunoglobulin IV, IVIG)和阿斯匹靈(Aspirin)在川崎氏症中所扮演的角色

免疫球蛋白目前對於治療川崎氏症的機轉仍未明，但有可能是因：能夠調節細胞動素 (Cytokine)的生成、中和細菌表面的超級抗原、增強人體 T 細胞(T-cell)的免疫能力、向下調節抗體的生成、並有抗發炎的效果，可有效緩解發燒及降低急性發炎指數。而本院使用之免疫球蛋白為台灣血液基金會所製造，為一偏酸性(PH=4.25)、完全無菌、且大量匯集人類血漿後再經由色層分析法分離純化而來，使用時可以生理食鹽水(0.9% Sodium Chloride)或是 D5W(5% Dextrose monohydrate)以 1：2 的比例稀釋，也可不經稀釋而直接施打。在 2003 年發表的一篇系統性文獻回顧(Systemic review)中，使用高劑量的免疫球蛋白(2g/kg single dose)相比於低劑量的免疫球蛋白(400mg/kg×5 days)，30 天內發生冠狀動脈病變的發生率為 3.2%比 15%(NNT=9, p value=0.0055)，由此可證實高劑量的免疫球蛋白可有效降低川崎氏症所導致的冠狀動脈併發症。

阿斯匹靈則因有抗發炎及抗血小板作用，可降低川崎氏症可能造成的血栓及發炎反應。但孩童服用阿斯匹靈，通常會聯想到是否

有可能引起雷氏症候群；什麼是雷氏症候群呢？它是一種急性的瀰漫性腦病變，病因學目前未知，但現今大部分的研究都認為和使用阿斯匹靈治療病毒性感染疾病，如流行感冒、麻疹有關。通常合併有肝功能障礙，臨床上的症狀有發燒、嘔吐、意識不清、以及癲癇、昏迷的現象；在實驗室檢查數據方面，會有肝功能指數

升高、低血糖、凝血時間(PT/aPTT)升高等凝血功能異常的表現；致死率高達 30-40%，但目前並沒有藥物可以治療雷氏症候群，大多是以症狀治療為主。截至目前為止，只發生過一例因川崎氏症使用阿斯匹靈導致雷氏症候群的案例報告。

四、結論

川崎氏症的致死率為 0.1-0.3%，且在疾病發生的兩個月內是致死率最高的時期，過了此高峰期則川崎氏症兒童和其他兒童的死亡率無顯著差異。而對於曾得到川崎氏症之孩童，應依據他們各別的風險程度(Risk level)來做心


臟超音波的追蹤(見下表)，且根據 AHA/AAP 的建議，如果風險程度的分數大於 4，因為需要長期服用抗凝血藥物的關係，應該要避免劇烈或有肢體碰撞的運動和活動，以減少流血的機率。

五、參考文獻

1. *Pediatrics* 2009 Mar;123(3):e401
2. *J Infect Dis* 2005 Feb 15;191(4):499
3. *Pediatrics* 2004 Dec;114(6):1708
4. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4
5. 台灣兒科醫學會
6. 中華民國心臟病兒童基金會

Guidelines for risk stratification for myocardial infarction for long-term follow-up of children with Kawasaki disease

Risk level	Medical therapy	Physical activity	Follow-up schedule
I			
No CA changes at any stage of illness	None after first 6 - 8 weeks	No restrictions after first 6 - 8 weeks	CV risk assessment, counseling at 5-year intervals
II			
Transient CA ectasia (resolves within 8 weeks)	None after first 6 - 8 weeks	No restrictions after first 6 - 8 weeks	CV risk assessment, counseling at 3 to 5-year intervals
III			
1 small-medium CA aneurysm in 1 major coronary artery	Low dose aspirin (3 - 5 mg/kg per day) until documented regression of aneurysm	Age <11 years: No restrictions after first 6 - 8 weeks Age 11 - 20 years: Restriction guided by results of cardiac testing	Annual cardiology follow-up; invasive testing at discretion of cardiologist
IV			
≥1 large or giant CA aneurysm, or multiple or complex aneurysms in same CA without obstruction	Long-term antiplatelet therapy AND warfarin or low-molecular weight heparin for those with giant aneurysms	Contact and high-risk sports should be avoided because of the risk of bleeding Other restrictions guided by results of cardiac testing	Cardiology follow-up twice per year; invasive testing at discretion of cardiologist
V			
CA obstruction	Long-term low-dose aspirin Warfarin or low-molecular weight heparin if giant aneurysm persists	Contact and high-risk sports should be avoided because of the risk of bleeding Other restrictions guided by results of cardiac testing	Cardiology follow-up twice per year; invasive testing at discretion of cardiologist

CA: coronary artery; CV: cardiovascular.
Adapted from Newburger, JW, Takahashi, M, Gerber, MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, American Heart Association. *Circulation* 2004; 110:2645-2649. 

Pediatrics 2004; 114:1708