

## 謎樣的川崎病 -- 第九屆川崎病國際研討會摘要

(台大醫院小兒心臟科) 林銘泰、王主科、吳美環醫師

川崎病 (Kawasaki disease)，這個目前在兒童後天性心臟病排名第一位的疾病，日益引起世界的重視，而位在東亞的台灣有著全世界排名第三高的發生率 (66-70/10 萬名小於 5 歲以下的兒童)，也因此三年一次的川崎病國際研討會，前面八屆均在日本或美國舉行，今年首度移到台灣來舉行，就某種意義而言，也象徵了川崎病已經是個世界性的疾病，而非侷限於日本而已。

第九屆川崎病國際研討會於 2008 年 4 月 10-12 日在台灣舉辦，本次會議係由台灣兒童心臟學會、中華民國兒童心臟病基金會主辦，日本川崎症研究中心及美國心臟學會協辦；大會的主席和副主席分別是台大醫院的呂鴻基教授及吳美環教授，有來自 22 個國家超過 450 位與會者前往參加，共提出 244 篇論文，氣氛相當熱烈。

離川崎醫師 (Dr. Kawasaki) 報告川崎病已經有 41 個年頭了，數以千計的相關論文與研究已經被發表，我們從這些論文以及許多在過去八次大會中的報告，對於川崎病的流行病學、病理變化、診斷、治療與追蹤，有更進一步的瞭解，然而，遺憾的是，這個疾

病的原因仍然是矇著一層謎樣的面紗。

這個會議中除了個別的口頭報告論文之外，也邀請了 18 位專家分別就他們專長的領域針對川崎病最近的研究發展，提綱挈領的作了一番回顧；以下依照 (一) 流行病學、(二) 基因學研究、(三) 病理 / 免疫 / 動物模式、(四) 急性期治療、(五) 影像學、(六) 心臟後遺症的治療，依序將本次大會內容作精華整理。

### (一) 流行病學

- 會中有來自亞洲、北美及歐洲的報告，仍然以亞洲地區的國家盛行率較高，在北美和歐洲，亞裔族群的孩子，得到川崎病的概率仍然相對較高。
- 日本在會中報告他們第 19 次全國性調查的結果，顯示疾病的發生率仍然在上升，在 2005 及 2006 的這兩年中，共有 20475 位川崎病病患，在小於 5 歲的孩子裡，發生率為 184.6 / 10 萬人，居全世界第一位。盛行的季節為 1 月與夏季，而台大的張鑾英醫師則報告台灣的發生率 (根據健保資

料)，為 66-69 / 10 萬人，盛行的月份，則是 5 月與 6 月。

- 小於 6 個月的嬰幼兒，若得了川崎病，有較高的機會，其冠狀動脈會受到影響。
- 來自北美的研究則指出川崎病復發的比率（1-3%）雖然不高，但比起一般兒童族群仍然要高一點，而且復發的小朋友其冠狀動脈發生病變的機會也較高。

### （二）遺傳學

- 來自台灣中央研究院的陳垣崇所長在 invited lecture 中，為大家闡述基因體研究在改善病人照護及用藥安全方面的運用，例如透過研究個體對 Warfarin 藥物反應的遺傳變異性，就可以提供適當的基因檢測，減少病人的風險，這種概念同樣可以應用在川崎病上。
- 來自日本的 Dr. Onouchi 則將基因體研究的概念運用於川崎病的研究，他報告了他發表於 Nature Genetics 上的文章，他的團隊在美國和日本的病人身上找到了川崎病的風險基因 inositol 1,4,5 triphosphate kinase C (ITPKC)，並發現位於其上 single nucleotide polymorphism (SNP) 的 C allele 與孩童得川崎病的風險及其發生冠狀動脈瘤的風險呈現有意義的相關。進一步的研究更發現，這個 C allele 會影響 ITPKC 基因的

splicing efficiency，進而導致 calcineurin-nuclear factor of activated T cell pathway 的過度活化，最後導致過多的 IL-2 生成及 T cell 活化，這個研究也間接重現了 T cell 在川崎病致病機轉的重要性。

- 其他的研究者，如 Dr. Kuijpers 和 Dr. Burgner，致力於某些特定片段的關聯性研究 (association studies)，目前更大病人數目規模的 genome-wide study，亦如火如荼進行中。
- 來自倫敦的 Dr. Wright 則報告透過 SNP 路徑分析 (pathway analysis) 發現在與 macrophage activation 相關的基因變異與川崎病的發生呈現有意義的關聯。
- 荷蘭的 Dr. Breunis，日本的 Dr. Abe，美國的 Dr. Melish，則從 gene expression 的角度切入，他們發現 Fc  $\gamma$  receptor IIC (FCGR2c, Breunis)、haptoglobin、PRV-1 (Abe) 的表現量在 KD 病人（尤其是對 IVIG 無效的病人）有異常上升的現象，Dr. Melish 則報告 innate immunity，Toll-like receptor signaling，complement activation 與 cell adhesion 相關基因的 transcript 有上升的現象。
- 其它還有很多 genetic association studies，例如：馬偕陳銘仁主任的 CTLA-4，高雄長庚楊崑德院長的 FOXP3，荷蘭 Dr.

Kuijpers 的 VEGF 等，都被報告可能與川崎病的發生有關（詳情請瀏覽文末的網站）。

### （三）病理 / 免疫 / 動物模式

#### 免疫

- 日本的 Kajimoto 醫師及其伙伴報告了在冠狀動脈的內皮細胞上，PGE2（prostaglandin E2）可藉由 EP2 receptor 激發  $\beta 1$  integrin 的表現。
- 日本的 Dr. Hirono 等人研究 refractory KD 的病童接受 infliximab 治療的效果及治療前後細胞激素的變化，他們發現這類病人治療後雖然 IL-6 會下降，MRP-8/TNF- $\alpha$  則有暫時性上升至於 VEGF 則無變化。
- 日本的另一位 Dr. Mori 則觀察 39 名 KD 病童發生 Syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH) 及低血鈉的比例，結果發現有 27 名（69%）在川崎病急性期病童有低血鈉現象，這 27 名病人中，則有 12 名有 SIADH 的現象（12 / 27 = 48%）他們建議在川崎病急性期須注意水份及電解質的供應，否則會使病況更形惡化。
- 日本的 Dr. Suzuki 則研究對 IVIG 有效及無效（resistant）的川崎病病人之間 T-cell activation 是否有差異，結果發現在對 IVIG

沒有反應的病人身上，有較厲害的 T cell activation，例如，較高的 post-IVIG serum level of soluble IL-2 receptor 和 IL-6，但 TNF- $\alpha$  的 level 則沒有什麼差別。

- 來自日本的另一位 Dr. Ebata 則研究川崎病 inflammation 及 vasculitis 的 healing process，他們認為與 VEGF-D 相關的 lymphangiogenesis 與川崎病的復原相當有關係，可能是另一個治療標的。

#### 動物模式及病理

- 利用 Lactobacillus casei 萃取物注入老鼠（mice）腹膜腔，所形成的川崎病模式動物是本次大會的熱門話題之一，許多研究者利用其所導致的 coronary arteritis，研究此現象所潛藏的分子機轉，例如：加拿大的 Dr. An 研究 IL-6 所導致的 elastin breakdown，美國的 Dr. Schulte 則認為 arteritis 的過程牽涉 T cell、macrophage 和 dendritic cell，但和 B cell 則沒有關係，台灣高雄長庚的林宜君醫師，則認為此 arteritis 的過程，和數個 Toll-like receptor 的 ligand 可能有所關聯。另有數篇 poster 探討不同的 process，篇幅所限，不能一一列舉。
- 除了使用老鼠作模式動物外，本次大會中也有研究者使用馬的血清分別注入豬（Dr. Philip）及兔子（Dr. Dzawa）體內，利用

immune complex type 的 vasculitis 來模擬 coronary vasculitis。Dr. Dzawa 則著重於冠狀動脈壁的 panarteritis 及 internal elastic membrane 的破壞，兩位醫師均認為此種動物模式值得開發。

- 美國的 Dr. Rowley 在 invited lecture 中闡述了她有趣的研究，她和她的伙伴們，觀察到在川崎病病人的某些發炎組織裏，如呼吸道或消化道上皮細胞，可以看到很多的 IgA plasma cell 浸潤，而這些 IgA antibody 會去 bind 在呼吸道纖毛上皮細胞 (ciliated bronchial epithelium) 細胞質內的 inclusion body，進一步的分析這些 inclusion body 發現它們可能是病毒的蛋白、RNA，甚至是病毒的顆粒聚集而成，目前正透過高效率的定序 (sequencing) 配合目前蓬勃發展的生物資訊 (bioinformatics)，希望找出可能的致病病毒。

#### (四) 急性期治療

##### 臨床有趣的觀察

- 日本的 Dr. Uehara 報告了 BCG (卡介苗) 注射處皮膚紅腫在日本族群 (3-20 個月大) 川崎病病童急性期盛行率可達 70% 以上，他建議說 BCG redness 可能可以作為輔助診斷的工具。
- 來自美國的 Dr. Yellen 回溯性的回顧了使

用 2004 年 AHA guideline (Circulation 2004; 110:2747-2771) 是否改善對川崎病的診斷正確率，結論是肯定的，尤其是對那些被懷疑有非典型川崎病的病童，可以及早加以治療。

##### refractory KD

- 來自不同國家的報告，均指出使用 IVIG (2gm/kg) 的治療仍有 15% 左右 (10-20%) 的病人發燒無法完全消退，由於這一小群病人，其冠狀動脈受影響比例較高，故其原因和治療，也吸引許多研究投入。
- 首先討論有無指標在 IVIG 使用之前，便可預測病童對 IVIG 的反應，這方面光是日本就有三位醫師提出報告，Dr. Matsubara 報告病人的 IgG allotype，若含有 G1M (2) 著，較易產生 IVIG resistance。Dr. Suzuki H. 則提出使用 Kobayashi score，並建議本群病人，除 IVIG 外，應加上類固醇合併治療，可以增加有效反應的比例；Dr. Ogihara 則建議應採用 Kurume score；來自美國的 Dr. Tremoulet 同樣也應用日本的 Egami score 在美國來自各色人種的川崎病病童上，所得到的結果卻讓人有點失望，sensitivity 與 specificity 都不令人滿意。
- 至於針對這群 IVIG-resistant 的病人，該如何治療也尚未達成共識，加拿大的 Dr. Latino，回溯分析 Toronto 的病童發現，使

用完第一輪 IVIG 無效的病人，第二輪使用 IVIG 比使用 steroid 能使燒退及減少冠狀動脈受損的機會較大，但若再沒有效，第三輪（non-randomized）使用 steroid 卻反而似乎效果較好。另一位 Dr. Suzuki T. 則根據日本第 19 回全國川崎病調查的結果認為，若在第一輪及第二輪都加上 steroid 合併使用，反而會使冠狀動脈受損的概率提昇至 24-30%。

- 這幾年熱門起來的 TNF- $\alpha$  antagonist 在川崎病上的運用當然也是討論的焦點，美國的 Dr. Burns 針對 infliximab 使用於 refractory KD 的安全性及藥物動力學作了一個為數 24 人，前瞻性、多醫學中心的小型研究，她認為在 IVIG resistant 病人身上，使用 IVIG 或 infliximab，〔除了使用的部份病患，有未知的肝腫大現象之外〕效果差不多。韓國的 Dr. Song 也報告了類似的經驗，美國的 Dr. Portman 則使用了另一種 TNF- $\alpha$  antagonist [etanercept (FDA 核准的適應症為 4 歲以上的 juvenile rheumatoid arthritis)] 於一般川崎病的治療，由於只有 10 位受試者，目前尚不能証實其可行性，與會的專家相信 resistant (或 re-fractory) KD 的治療，仍須要更大規模的 randomized study 才能有更進一步的答案。

### （五）影像學

- 影像學在川崎病人身上的運用，亦有長足

的發展，日本的 Dr. Kanamaru 報告 MDCT 可以評估病童的冠狀動脈病變，包括內膜的增生、鈣化及血管狹窄或阻塞，另位 Dr. Katsumata 則使用 MRI 分析冠狀動脈各段的狹窄及心肌的存活性 (viability)；高雄長庚的梁啓迪醫師則發表有趣的觀察，他報告在川崎病急性及亞急性期，有冠狀動脈瘻管 (coronary AV fistula) 的概率有 5.3% 之多。

### （六）心臟後遺症的治療

- 針對川崎病最可怕的后遺症－巨大冠狀動脈瘤 (giant coronary aneurysm) 是會議最後一天的焦點，來自 UCLA 的 Dr. Takahashi M. 報告了他們的經驗，他認為合併使用 Aspirin 與 Warfarin 比單獨使用 Aspirin 效果好，有較佳的 event-free survival curve。加拿大的 Dr. Manlhiot 則認為使用 low molecular weight heparin 可能比使用 Warfarin 更有助於冠狀動脈瘤的重塑 (remodeling)，而且出血的風險並不會比 Warfarin 多。
- 日本的 Dr. Suda 則觀察 70 位 giant aneurysm 患者平均長達 15 年的自然史，1 年、10 年和 20 年的存活率分別是 98.6%、95.3%、87.7%，若將接受心導管血管成型術 (PCI) 或繞導手術 (CABG)，甚至心臟移植，也列入心因性事件 (cardiac event)，則 event-free rate 在 1 年、10 年、20 年分別為

71%、54%及29%，估計有近半數（41%）的此類病人都須要心導管或手術介入，而且介入的時間常發生在得病後1年內。

- 加拿大的 Dr. Sabharwal 則觀察 Z score > 2.5 的病人，其病變改善的情況，他觀察到發病年紀較小，男性可能病變較易恢復，與冠狀動脈瘤發生的部位與數目也有關係。
- 日本的 Dr. Ishii 則報告了日本多家醫學中心針對川崎病心導管擴張狹窄或打通阻塞的經驗，他們覺得成績很好，甚至可與繞道手術相比擬。
- 對於川崎病病童長大至青少年甚或成人後，心血管系統的變化及是否容易有早發性的主動脈粥狀硬化（atherosclerosis）也是數篇論文報告的焦點。有些報告贊成此種論點，有些則以為動脈硬化（arteriosclerosis）與動脈粥狀硬化（atherosclerosis）不可混為一談，例如：日本的 Dr. Mitani 利用血管內超音波（IVUS）從事擬態的血管周邊組織學研究（virtual histology），他發現在狹窄區域的附近其組織學特別像粥狀斑塊（atherosclerotic plaque），但在冠狀動脈瘤的其他區域就不這麼典型。
- 台大的林銘泰醫師則應用與血管基質（matrix）相關的血清中的指標，如：P III NP、MMP-9、TIMP-1，發現此等指標與病人進入青少年之後的冠狀動脈病變厲害

程度，有相當的關係。

- 一些非侵襲性的血管特性評估也被應用在這群小時候曾經得過川崎病的人身上，例如：carotid intima-media thickness、brachial artery reactivity、distensibility of carotid artery 等，然而各個 study group 對於這些指標在有沒有冠狀動脈病變患者之間，是否呈現顯著的不同，則看法分歧，支持有不同的有日本的 Dr. Liu 和 Dr. Ishii，反之 Dr. Niboshi 則贊成在川崎病病患中冠狀動脈病變的有無，並不影響這些指標。這部份仍有待未來的研究來闡明。
- Dr. Fukunaga 則研究一些與 premature atherosclerosis 的血清標記如 PPAR  $\gamma$  及 adiponectin，在有川崎病病史的青少年身上的表現情形，也覺得這些 markers 只與有沒有得過川崎病相關，而與冠狀動脈病變的有無，沒有明顯的關係。
- 日本的 Dr. Abe M 在會中發表對於 9 例巨大冠狀動脈瘤實行冠狀動脈繞道手術時，同時合併動脈瘤減容積手術（downsizing operation），希望能改正其血管內的血行動力學，其中只有 4 位有效，另外 5 位則推論是因為血管壁合併有鈣化反而導致成績不好，甚至會阻塞（total occlusion）。
- 加拿大的 Dr. McCrindle 表示，對於曾有川崎病病史的病患，一定要持續的追蹤，也

要保持健康的生活型態和飲食，尤其是那些合併有肥胖或冠狀動脈疾病家族史的人。

- 美國的 Dr. Newburger 則從統計學的角度來看一些川崎症治療性試驗的成果，她強調一定要有適當的對照組，否則由於生物反應有極大的變異性，加上醫學有太多未知之處，很難從沒有良好設計的研究得知某一個新的治療是真的有效或是效果有多少，她也建議隨機性的臨床試驗（randomized clinical trial）可能是研究新療法的因果關係時，最好的實驗設計。

總之，本次大會看似解決了一些問題，但是卻又引出了更多問題，希望在三年之後日本的第十屆會議能有更多的進展。

### 參考網站

Website of American heart association

[www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3051323](http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3051323)

Website of 台灣兒童心臟學會

[http://www.tspc.org.tw/IX\\_IKDS\\_AbSTRACTS/Abstracts.pdf](http://www.tspc.org.tw/IX_IKDS_Abstracts/Abstracts.pdf)