

▼台灣在川崎症的研究與治療上，經過多位醫師的努力，目前在世界上居於領先地位。



▼郭和昌醫師的微小核酸檢測技術，獲得國家新創獎的肯定。



發現多項臨床表徵 找出致病基因分子檢驗指標

台灣川崎症 研究治療 成績斐然

記者蔣仁人／專題報導

雖然台灣罹患川崎症的人數不若日本、韓國，但是這幾年來，台灣在川崎症的研究與治療上成績斐然。

以論文數來說，高雄長庚所發表的川崎症相關論文，排名高達亞洲第一，也讓高雄長庚川崎症中心有「亞洲第一川崎症」的封號。當然台灣會有這麼好的研究成果，是醫界相互合作不斷累積才能開花結果。

中國醫藥大學附設兒童醫院院長傅雲慶醫師表示，川崎症在台灣一開始當然是以臨床治療為主，特別像是罹患冠狀動脈瘤等比較嚴重的病患，台大醫院團隊在呂鴻基教授的帶領下，建立了一套很完整的追蹤制度。

傅雲慶醫師指出，台灣在臨床上觀察到幾個特殊的表徵，可以讓醫師提早診斷罹患川崎症的可能性。台灣的醫師在臨床上發現，有些川崎症病患會出現肛門脫皮的現象，比起常見的手腳脫皮會提早兩至三天出現，讓醫師可以提早判斷是否為川崎症。另外還有一個發現，有些病患在施打卡介苗的部位會出現紅腫的現象，這些後來都成為很重要的臨床判斷依據。

2012年找到致病基因BLK與CD40

除了在臨床症狀上有貢獻外，台灣在基因研究上也頗有成績。在8個醫學中心14位醫師及中研院國家基因體醫學研究中心的合作下，共同找到了造成川崎症的致病基因BLK與CD40。而這個研究在2012年登上國際上最重要的遺傳學領導期刊「自然遺傳期刊」(Nature Genetics)，同期也同步刊登日本研究團隊的研究論文，研究結果幾乎是完全一樣，也證明台灣的醫療研究功力已經與先進國家並駕齊驅。

這個研究在第一階段分析622位川崎氏病病患的基因，第二階段針對261位病患進行更進一步驗證，找出川崎氏病可能致病基因BLK和CD40。中研院生醫所長陳垣崇院士表示，BLK主要表現在免疫B淋巴球，參與在免疫B淋巴球的活化訊息傳遞過程。BLK基因之前也被發現參與全身性紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎等自體免疫相關疾病的發病機制。

CD40主要表現在免疫B細胞以及其它免疫細胞以及表皮細胞，參與發炎反應以及免疫反應活化機制的調控。過去CD40曾被發現參與許多自體免疫相關疾病，例如：葛瑞夫斯病、遺傳性第一型糖尿病、多發性硬化症、乾癬、克隆氏症、全身性的紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎等。這些發現顯示發炎反應、免疫活化及自體免疫機制在川崎氏病扮演重要角色。

傅雲慶醫師指出，找到致病基因後，在治療藥物與藥物設計與開發上會有很大的幫助。特別是那些非典型的川崎症患者，如果未來可以透過基因找到關鍵標的，不僅可以提早進行診斷，更能避免病患進入到冠狀動脈瘤階段。

除了基礎的基因研究外，台灣在臨床檢測技術上也有突出的成績。其中最重要的推手是高雄長庚醫院川崎症中心主任郭和昌醫師。郭和昌醫師長期以來關注川崎症，並專注在臨床研究，率領研究團隊找到客觀的分子檢驗指標，可以做為早期診斷川崎症的依據。

川崎症分子診斷技術 預估半年上市

郭和昌醫師指出，目前川崎症確診全部都依賴臨床症狀，必須高度仰賴醫師的經驗與訓練，容易流於醫師的主觀判斷，可能錯失治療黃金期。這個新的檢驗方式僅需運用少量病患血液檢體萃取核糖核酸(RNA)，接著利用次世代定序(NGS)以及即時聚合酶反應(realtime qPCR)，檢測新的川崎症診斷標誌-微小核糖核酸(miRNA)，並利用演算法建立擁有83.3%敏感度以及92.5%專一性的分子診斷工具組。

這套川崎症診斷技術目前已經接近成熟階段，預估半年內就可以上市在臨床運用。郭和昌醫師說，川崎症需要及早診斷與治療，才能避免造成冠狀動脈瘤這麼嚴重的狀況，減輕家庭負擔與社會成本。預估每年將有5~10萬的兒童需使用此診斷工具。

除了診斷工具外，郭和昌醫師與台北醫學大學藥學院特聘教授張偉崎，也找到了關鍵基因標的，可以做為臨床上判斷使用免疫球蛋白白蛋白的依據。張偉崎教授解釋，由於高劑量靜脈注射免疫球蛋白(IVIG)普遍用於治療川崎病患者，但是免疫球蛋白並不便宜。

在接受IVIG治療後，10~20%的川崎病患者會出現復發熱，這稱之為IVIG抗性，這類病患在照顧上必須更為小心謹慎。透過藥物基因體學研究，輔以加權遺傳風險評分(wGRS)，張偉崎教授實驗室發現可以利用基因體檢測，事先預測用藥具高風險的病患，讓藥物的使用更安全、更有效。

類固醇突破性療法 治療成效佳

高雄長庚川崎症中心近年來在郭和昌醫師領導下，以類固醇治療嚴重冠狀動脈瘤的突破性療法，也讓台灣在川崎症治療上有著世界領先的地位。郭和昌醫師說，當川崎症造病童身上形成動脈瘤後，一般治療效果不彰，因為他是研究免疫過敏反應出身，利用免疫學觀念把治療過敏免疫疾病，例如紅斑性狼瘡的方式，套用在川崎症患者身上。

郭和昌醫師解釋，由於擔心類固醇會有副作用，團隊事前會嚴格篩選病人，並要求病人住院，方便醫師掌握狀況，治療時會依照冠狀動脈瘤嚴重程度注射，施打不同類固醇劑量，結果發現五成病人冠狀動脈瘤會消失。這樣的成果吸引港澳、馬來西亞、中國大陸等地的川崎症病患前來高雄長庚治療。

除了研究與治療成果，郭和昌醫師的努力下不僅成立了川崎症中心，並且為川崎症病患出版了三本書，可以滿足不同的需求族群汲取正確的川崎症知識。郭和昌醫師有感於在醫院內幫助病患有限，更是主動出擊與國際獅子會300-E2合作募集了一台行動超音波檢查車(美心專車)，安排到偏鄉針對高危險群進行篩檢，為的就是能減少川崎症對兒童可能造成的傷害。

郭和昌醫師以台灣健保資料庫做過分析，從1997年~2014年台灣總共發現13,000多名的川崎症患者，但是有接受治療只有8,000多位，還有將近三成病患沒有接受球蛋白治療，這些兒童都是發生猝死的最高危險群。

郭和昌醫師希望未來能及早幫助兒童早期發現川崎症，接受正確的治療，小生命可以平平安安的長大，讓川崎症當家教授的精神可以繼續傳遞下去。

(圖片/郭和昌醫師提供)