

出國報告（出國類別：研究）

赴加拿大蒙特婁參加國際川崎氏症 研習

服務機關：疾病管制署

姓名職稱：吳佩園 防疫醫師

派赴國家/地區：加拿大蒙特婁

出國期間：民國 113 年 8 月 24 日至 9 月 1 日

報告日期：民國 113 年 10 月 18 日

摘要

川崎氏症是台灣兒童最常見的後天性心臟病，台灣的發生率全球排名第三。此次第 14 屆國際川崎氏症研習會議涵蓋了全球川崎病的流行病學、病因研究及治療進展，新冠疫情期間，與川崎氏症臨床表現相似的 MIS-C 病例的出現，進一步加深了病毒感染與川崎病關聯的討論。

由本署研檢中心的病毒合約實驗室進行之台灣的社區病毒監測系統展現了高品質的監測成果，協同多中心的醫療團隊研究川崎氏症與病毒流行趨勢的關聯性，獲得國際認可並進行了口頭發表。此次參加研習不僅促進了國際間的學術交流，也強調了病毒合約實驗室在公共衛生及跨領域合作中的重要性，建議持續推廣病毒監測和跨學科研究。

目次	
	頁碼
摘要	1
目的	3
過程	4
心得建議	

本文

目的

一、川崎氏症為台灣兒童最常見後天性心臟病，台灣為全球川崎氏症發生率第三高的國家，台灣的流行病學趨勢變化亦受到國際的關注，雖然川崎氏症致病原因迄今仍未明，但從疾病的流行病學、病生理學、臨床表現等特徵顯示與傳染性疾病，特別是病毒感染高度相關，COVID-19 疫情開始以來，兒童感染 SARS-CoV-2 後出現之併發症兒童多系統發炎症候群 (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) 病例在世界各國出現，成為兒童新冠相關重症的主要原因之一，由於臨床表現與川崎氏症有部分相似之處，其臨床診治方針亦參考川崎氏症的治療原則為基礎進行修訂，同時加深了病毒感染與川崎氏症致病原因之討論，引起更多公衛與醫學研究者投入 MIS-C 和川崎氏症相關研究。本次參與之第十四屆國際川崎氏症研習，為全球川崎氏症的臨床醫療、公衛流行病學、生醫與資料科學等研究與防治專家聯繫交流的重要研習及平台，透過參與本次研習，與各國交流病毒流行趨勢與病毒感染相關疾病監測經驗，並互相分享和學習研究方法和成果。

二、民國 87 年全臺爆發腸病毒疫情，暴露了我國病毒檢驗室質與量的不足，因此衛生署於 88 年 3 月起陸續在全國各地成立病毒性感染症合約實驗室，長期持續監測腸病毒、呼吸道病毒及流感病毒的主要流行型別、抗原性及其抗藥性進行監測，如流感流行株與所接種疫苗株是否吻合、了解重要病毒株在不同季節的活動狀況，作為傳染病防疫政策之參考依據，更為我國建立寶貴的本土病毒基因資料庫與生物材料庫。病毒合約實驗室為本署重要的社區病毒監測網絡，新冠病毒疫情期間亦維持高品質的監測成效，職應用此監測系統資料與臨床醫療端合作，進一步連結兒童病毒性感染症相關之川崎氏症的研究，深入探討病毒流行趨勢與川崎氏症發生率之相關性，對川崎氏症的病因研究提出有力的證據，此研究結果獲得本屆國際川崎氏症大會之認可，受邀於會議進行口頭發表，向國際臨床醫療與研究學者分享此一研究成果，並介紹本署重要的病毒實驗室監測。

過程

第 14 屆國際川崎氏症研習於 8 月 26 日至 8 月 29 日於加拿大蒙特婁舉行，共四天議程，此會議為川崎氏症最主要的國際高峰會，提供全球臨床工作者、研究者和倡議組織面對面交流知識、推動跨國合作與提出未來目標的平台。

8 月 26 日議程

時間	主題
8:00 AM – 8:30 AM	Welcome and Kick-off - History of IKDS & Day 1 Agenda
8:30 AM – 9:45 AM	Around the Globe
9:45 AM – 10:00 AM	Break
10:00 AM – 11:45 AM	Etiology and Basic Science (Animal Studies)
11:45 AM – 12:15 PM	Tomisaku Kawasaki Memorial Lecture
12:15 PM – 1:15 PM	Lunch
1:15 PM – 2:40 PM	Genetics and Environmental Science
2:40 PM – 3:00 PM	Poster Hall – Day 1
3:00 PM – 3:15 PM	Break
3:15 PM – 4:00 PM	Moderated Poster Sessions - Day 1
4:00 PM – 5:15 PM	Acute KD Imaging: Echo / Scan; Z-score equations, CAA definition, perivascular echogenicity revisited
5:15 PM	Adjourn

第一天上午的議程內容為各國川崎氏症專家代表介紹全球川崎氏症綜整報告，涵蓋了多個國家與地區的情況，包括印度、中東地區的 Kawarabi 組織、法國、拉丁美洲、澳洲、亞太地區的川崎氏症流行病學與醫療現況。首先，川崎病是一種主要影響兒童的急性發炎性疾病，特徵是血管炎，尤其影響冠狀動脈。如果未能及時診斷與治療，可能導致心血管併發症。在全球範圍內，川崎病的發病率存在地區差異。亞太地區的發病率相對較高，尤其在日本和韓國，該病的年齡標準化發病率居全球之首。在澳洲與法國，儘管川崎病的發病率較低，但醫療專業人士仍密切關注其潛在威脅。在印度和中東地區，川崎病的認知和診斷率有所提高，但仍面臨挑戰。Kawarabi 組織是一個由多個中東國家組成的聯盟，旨在提高該地區對川崎病的認識、診斷與治療水準。拉丁美洲地區的川崎病數據較少，但部分國家已經展開了相關研究，努力提高診斷和治療標準。醫療對策方面，各國正在採取多種措施來應對川崎病，這包括增加對疾病的篩檢和早期診斷的能力，並強調免疫球蛋白治療（IVIG）對降低心血管併發症的重要性。此外，亞太地區的醫療機構也在研究川崎病的病因與可能的環境因素，希望能夠進一步減少該病的發病率。總結而言，川崎病在全球各地的流

行狀況有所不同，不同國家根據其具體情況制定了相應的醫療政策。儘管部分地區的發病率較高，但通過早期診斷和適當治療，大部分患者能夠避免嚴重的併發症。各國的協作和數據分享對於進一步理解和控制川崎病至關重要。

第一天下午的議程探討傳染性因子與川崎氏症發生之相關性，台灣、日本、韓國、加拿大等多個亞洲和歐美國家的監測資料皆顯示，新冠疫情期間川崎氏症的發生率下降，但仍有個案持續出現，特別是嬰兒族群的下降幅度較不明顯，學者提出一項假說，兒童接觸到病毒性病原後誘發川崎氏症的發生有兩個途徑，Route A 是來自其他急性感染的幼兒的病源透過飛沫和接觸傳染，具有季節性，例如 RSV 或流感等病毒，Route B 是來自家中父母手足的病源透過飛沫和接觸傳染，主要發生於嬰兒，無明顯季節性，例如 HHV-6 或 HHV-7 等病毒，新冠疫情期間的防疫措施讓 Route A 的傳播和病原幾乎消失，但對 Route B 影響不大，並提出了嬰兒免疫學抗體的研究與兒通呼吸道上皮變化的細胞學研究來證實此假說。此外，環境科學的學者利用 spatiotemporal mapping 的方法，採用就醫資料、人口學、社會學因子、氣候、汙染物和大氣粒子等環境資料，發現某一地區川崎氏症密集發生的時期與該地區的大氣穩定相關，病例密集發生區域出現的時序，亦與該地區風向傳遞的時序有統計上相關性。

8 月 27 日議程

時間	主題
8:00 AM – 8:20 AM	Take home messages–Day 1
8:20 AM – 8:30 AM	Day 2 Agenda
8:30 AM – 8:45 AM	The Yuki Lynn Memorial Lecture – WHO Establishing WHO Center and Training
8:45 AM – 10:15 AM	Young investigators oral Abstract competition
10:15 AM – 11:25 PM	Bioinformatics & AI
11:25 PM – 11:40 AM	Break
11:40 AM – 12:55 PM	Breakout sessions
12:55 PM – 1:55 PM	Lunch
1:55 PM – 3:10 PM	Cardiac imaging CAA follow-up
3:10 PM – 4:10 PM	Re-examining use of aspirin and approaches to anticoagulation
4:10 PM – 4:30 PM	Poster hall – Day 2
4:30 PM – 4:45 PM	Break
4:45 PM – 5:30 PM	Moderated poster session – Day 2
5:30 PM – 6:10 PM	Cardiovascular immunology
6:10 PM	Adjourn

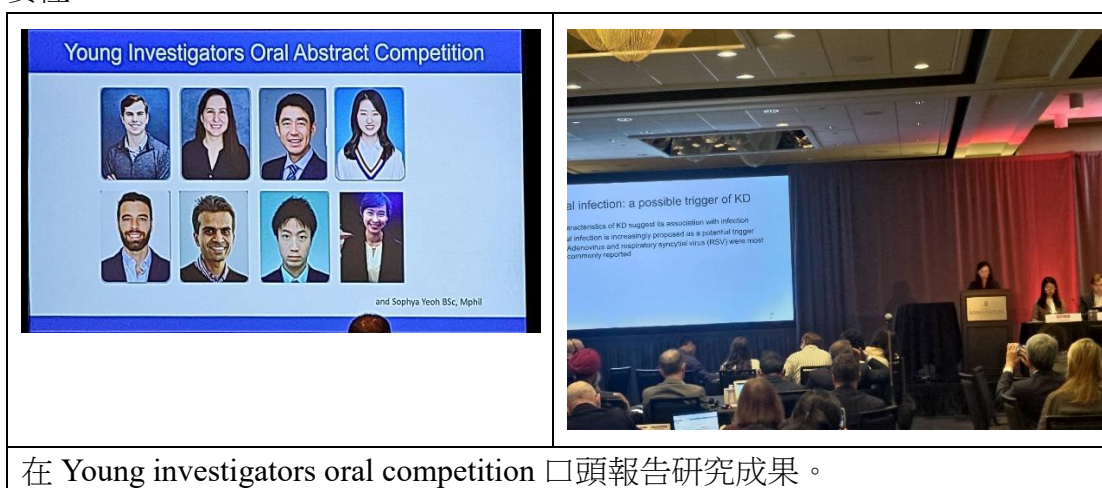
8 月 27 日上午的議程主要是以已故年輕的研究者 Yuki Lynn 為名設立的講

座緣起，介紹 Yuki Lynn 的生平和研究成果，啟發和鼓勵年輕的川崎氏症研究者，並以印度地區的川崎氏症組織發起推動於世界衛生組織旗下設立川崎氏症中心。接續年輕研究者口頭報告競賽，職於此議程報告研究成果，探討了台灣於 2019 至 2021 年間，川崎氏症與社區病毒監測之間的關聯，旨在分析川崎病入院率與病毒流行之間的關係。研究包含 13 間台灣不同區域的醫院，統計 2019 至 2021 年期間共 459 例川崎病住院病例，62% 為男性，患者的中位年齡為 1.5 歲，約 26% 的患者年齡低於 1 歲。結果顯示，川崎病的住院率在 2021 年相比於 2019 年和 2020 年大幅下降了 40%。病毒感染被認為可能是引發川崎氏症的誘發因素，其中腺病毒和副流感病毒的感染與川崎病的入院數量有顯著相關性。本研究發現，腺病毒和副流感病毒的檢出數量與川崎病入院數量在相同月份的相關性分別為 0.44 和 0.40 ($p < 0.01$)。此外，A 型流感病毒的檢出數量與 2 至 3 個月後的川崎氏症入院數量也具有顯著的相關性 (2 個月後 $r = 0.42$ ，3 個月後 $r = 0.37$)。在 COVID-19 大流行期間，川崎氏症的住院數量與病毒檢出率均有所下降。研究強調，腺病毒的相關性已在其他文獻中報導過，但副流感病毒和流感 A 型病毒的相關性則較為罕見。建議未來可進行更深入的探討這些病毒與川崎病之間的關聯性。總結來說，此研究表明特定病毒的流行與川崎病的發生之間存在顯著相關，特別是在腺病毒、副流感病毒和 A 型流感病毒感染的情況下，這些發現可能有助於早期預測和防治川崎氏症的發生。

此議程其他研究涵蓋各種層面的主題，一位美國的研究者評估了 2017 年美國心臟協會提出的不完全川崎氏症 (incomplete Kawasaki disease) 診斷演算法的效能。研究發現，該演算法在診斷具有冠狀動脈瘤風險的川崎氏症患者時，敏感度不高，部分病例的診斷會被延遲。研究建議將發燒天數的要求縮短至 3 天，特別是針對 2-3 個相關症狀的患者及 6 個月以下嬰兒。這樣的調整將能提高早期診斷和治療的效率，降低不完全川崎氏症患者的長期併發症風險。另一項日本的研究分析了治療川崎病前的冠狀動脈 Z-score 和臨床參數對冠狀動脈瘤發展的預測。通過回顧 1,230 名患者的病歷，研究發現 Z-score ≥ 1.43 與冠狀動脈瘤發展風險相關。其他獨立風險因素包括低血紅素、低白蛋白和 1 歲以下嬰兒。基於這些因素，研究建構了一個風險評分系統，並建議對高風險患者考慮在初期進行更強烈的治療，以降低冠狀動脈瘤的發展風險。義大利的研究者報告了探討了 cfRNA 在不同川崎氏症亞群中的特徵。研究將 98 名患者分為四個亞群，根據臨床特徵和實驗室數據進行分析，發現各亞群之間的 cfRNA 表現顯著不同。研究中還發現，cfRNA 可以用於獨立分組，提供額外的患者異質性信息。這項研究支持了川崎病患者的異質性假說，並指出 cfRNA 分析有助於更準確地分類患者，為未來的診斷和治療提供新的方向。

本日議程另一項亮點為應用生物資訊和人工智慧科技於川崎氏症和 MIS-C 的分類、診斷、與預後風險評估，利用機器學習提供了新的診斷和風險預測工具，有助於改善這兩類疾病的早期診斷和精準治療。加拿大學者報告了使用無監督機器學習演算法分析了疫情前川崎氏症患者的臨床資料，發現部分患者的

臨床表現與 MIS-C 相似。研究從 1,956 名 2000 至 2019 年間被診斷為川崎氏症的患者中識別出七個臨床亞群，其中四個亞群與 MIS-C 相關，包括具有嚴重風險的川崎病患者。這些患者往往年齡較大且有較高的進入 ICU 風險，部分患者還出現休克現象，表明疫情前的部分川崎病患者具有與 MIS-C 相似的臨床特徵和風險。韓國的研究團隊發表利用計算流體動力學分析了川崎病導致的冠狀動脈瘤患者的血流動力學，探索了其與血栓形成的關聯。研究分析了 32 名患者的電腦斷層掃描資料，結果顯示血流動力學指標，如駐留時間和時間平均壁面剪應力，對於預測血栓風險的效果優於傳統的幾何學指標（如冠狀動脈瘤的最大直徑和 Z-score）。這表明計算流體動力學參數可以更準確地評估血栓形成的風險，有助於為高風險患者提供更精確的治療策略。另一位加拿大學者使用多組學數據 (data-driven multiomic approach) 探討了 MIS-C 和川崎氏症的臨床和生物學特徵，應用機器學習方法將患者分為四個不同的亞群，包括高炎症型、干擾素介導型、輕度型及川崎休克型。每個亞群的臨床表現、生物學特徵和治療反應都有明顯差異。研究結果顯示，這些亞群與疾病的嚴重程度和患者結局密切相關，並發現某些基因變異與細胞因子表達的增加有關，表明川崎病和 MIS-C 可能位於同一疾病光譜上，並強調了使用多組學方法進行精確患者分層的重要性。



在 Young investigators oral competition 口頭報告研究成果。

8 月 28 日議程

時間	主題
8:00 AM – 8:20 AM	Take home messages–Day 2
8:20 AM – 8:30 AM	Day 3 Agenda
8:30 AM – 10:05 AM	IVIG and novel therapies
10:05 AM – 10:45 AM	Introduction on impact of missed or delayed diagnoses
10:45 AM – 11:00 PM	Break
11:00 AM – 12:15 PM	Breakout sessions – Day 3
12:15 PM – 12:45 PM	Richard Rowe memorial lecture

12:45 PM – 1:45 PM	Lunch
1:45 PM – 4:40 PM	Mini Summit: Long-term and critical handling of severe coronary artery complications in Kawasaki disease
4:40 PM – 5:05 PM	Break
5:05 PM – 5:50 PM	Solving worldwide gaps in KD care – Towards harmonized and adapted guidelines across nations
5:50 PM	Adjourn

本日議程分析川崎氏症的標準治療免疫球蛋白的作用機制，可分為 canonical inflammasome pathway、non-canonical inflammasome pathway、death ligand/TLB pathway、以及 streptococcus、NK cell or CTL、chemotherapy 等其他途徑。接續由多個研究團隊分別提出 statins、steroids、anakinra、infliximab、cyclosporin 等多種新療法的療效分析，多數新療法用於第一線 IVIG 治療失敗後的第二線治療使用，各團隊皆提出正向的治療結果，為這個目前臨床上深具挑戰的族群提出充滿前景的治療新方向，然而各團隊的研究結果受限於樣本數有限，有待未來累積更多研究經驗的支持。接續由澳洲學者總整了感染症與川崎氏症在臨床表現上的異同，提出鑑別診斷與疾病分類上的要點，約有三分之一的川崎氏症患者在確診為川崎氏症之前曾經被診斷為感染症，如果從無菌部位分離出病源可排除川崎氏症，但呼吸道病毒 PCR 陽性或咽喉拭子檢出 A 型鏈球菌陽性，通常無法排除川崎氏症。如果兒童出現持續發燒和合併下列特徵需考慮川崎氏症的可能性，包括不願意或無法行走、尿液常規檢驗白血球增加但尿液培養陰性、病原檢驗陰性的無菌性腦膜炎、病原檢驗陰性的休克、年齡小於六個月的嬰兒出現持續發燒與躁動不安、持續發燒合併頸部淋巴結炎、血液嗜酸性球上升、BCG 注射部位發炎等，另外需留意川崎氏症有多種次分型。這位學者另外提出了川崎氏症與呼吸道病毒之間的關聯，尤其是在人口層面上分析了疫情前後的變化。研究假設川崎病可能由基因易感個體接觸感染源引發，且其季節性和發病率變化暗示病毒觸發的可能性。研究使用來自 SNOTWATCH 平台的數據，分析 2011 至 2021 年期間，0-9 歲兒童的呼吸道病毒檢測結果與川崎氏症住院病例的時空關聯。檢測的病毒包括腺病毒、SARS-CoV-2、人類偏肺病毒 (hMPV)、A 型和 B 型流感、副流感、呼吸道融合病毒 (RSV) 等。結果顯示，在 COVID-19 疫情前 (2011-2019 年)，hMPV 和 RSV 與川崎氏症的發病存在顯著關聯，風險比分別為 1.52 和 1.43。然而，疫情期間 (2020-2021 年) 這些關聯消失。研究結論指出，hMPV 和 RSV 可能在 KD 的發病機制中起到一定作用，並且可能通過疫苗來預防，但這需要在其他地區進一步確認。

下午的議程邀請到一位美國的川崎氏症病友，她在兒童時期罹患川崎氏症，並且有冠狀動脈瘤的併發症，目前已經三十多歲，現身說明她從兒童到青少年和成年時期應對疾病的心理轉折，以及長期就醫追蹤面臨的問題和困境，從患者的角度描述疾病更加立體的點出現行醫療體制下無法妥善應對的需求和

問題。後續的圓桌會議由各國專家代表齊聚一堂，闡述各國的醫療現況和面臨的問題，並與台下的專家研究者一起討論可能的解決方案與未來跨國合作的方向，如此凸顯出各國面臨不同的挑戰，例如台灣日本等發生率較高的國家，較為棘手的是一線藥物治療失敗或不完全川崎氏症等診斷和治療困難的案例，美加等幅員遼闊又發生率較低的國家，有愈來愈多兒童個案進入成年階段，如何維持長期醫療追蹤對醫病皆不容易，制定和推廣共同的疾病分類標準亦仍待形成共識，印度、拉丁美洲、中東和部分東南亞等地區，近年才開始注意到川崎氏症，如何獲得資源投入疾病監測和可負擔醫療仍是相當大的挑戰。

8 月 29 日議程

時間	主題
9:00 AM – 9:20 AM	Take home messages–Day 3
9:20 AM – 9:30 AM	Opening remarks / The Tomi Gala and ceremony
9:30 AM – 9:45 AM	A playback in history: Memorial for Sensei T. Kawasaki
9:45 AM – 10:15 AM	Acknowledgement and Awards
10:15 AM – 10:30 PM	Take home headlines: Consolidated knowledge & new trajectories
10:30 AM – 10:45 AM	Future of advocacy
10:45 AM – 11:00 AM	Townhall meeting
11:00 AM – 12:15 PM	IKDS future: Towards and international KD society
12:15 PM – 12:30 PM	Adjourn and close

今日議程由發現川崎氏症的 Tomisaku Kawasaki 醫師的女兒回顧她的父親畢生投入研究這個以他為名的疾病的歷程，以及她在父親過世後繼承父親的志業，接手推廣日本川崎氏症組織，以及持續與世界各地的醫療人員和研究者交流，並由各地專家代表陸續發表在醫療和研究道路上收到 Kawasaki 醫師指導和啟發的經驗，接續由國際川崎氏症協會發起倡議凝聚各地區川崎氏症相關團體，形成國際性的社群，鼓勵跨國性的研究對話，並公布下屆會議地點在東京，以及致謝和頒獎典禮。



Day 3 Mini Summit 各國專家交流困難案例經驗。



Day 4 Take home headline 各國致力於川崎氏症研究醫療的資深學者綜整本次會議的結論與未來展望。



本次與會成員代表的國家地區圖示。



紀念川崎氏症的發現者川崎富作 Tomisaku Kawasaki 醫師。

心得建議

國際川崎氏症研習是少數以單一兒童疾病為主題的國際會議，從首屆 1984 年於夏威夷舉辦迄今第十四屆，三年一度持續定期舉行已四十年，其中第九屆會議在台北舉行，可見川崎氏症領域研究的活力蓬勃與成果發展豐盛，亦顯示出關於川崎氏症仍存在許多未知的議題尚待深入探索。職於 2015 年第一次參加在夏

威夷舉行的第 11 屆國際川崎氏症研習並進行海報發表，並有幸見到發現此疾病的川崎醫師，會議中跨領域研究的豐富與國際研究者者的緊密連結和活力也令人印象深刻。雖然川崎醫師已在 2020 年過世，但世界各地的醫療和研究人員益發深切的想了解關於這個以他為名的疾病，一方面因為流行病學資料顯示各國的盛行率皆呈現上升趨勢，印度等過去醫療人員不熟悉川崎氏症的地區，提升監測敏感度後發現實際盛行率遠高於過去的認知，因此大力宣導和投入資源提升監測、診斷、治療和研究的質量，並積極參與國際川崎氏症研習等國際組織，並推動在世界衛生組織旗下設立川崎氏症相關單位，新冠疫情期間出現的新冠併發症 MIS-C，因為與川崎氏症有相似的臨床表現與好發族群，也讓世界各國再一次認識川崎氏症。自 1962 年川崎醫師第一次提出川崎氏症病利系列報告以來，其病因、致病機轉、治療方式等仍有許多不明之處，可能有多元的疾病分類和致病因子，因此除了小兒心臟科學之外，需要感染症、免疫風濕科學、影像科學、流行病學等跨專科的合作，近年來隨著防疫一體的疾病防治概念的確立，環境和大氣中的物質亦可能影響疾病的發生，因此吸引了環境科學、物理學等跨領域專家投入研究。研檢中心的病毒合約實驗室二十年來收集呼吸道病毒與腸病毒，建立病毒生物材料庫，同時持續穩定進行高品質的全國社區呼吸道病毒與腸病毒的主動監測，除了作為研判疫情與防疫政策的基礎外，本次與台灣 13 家醫院組成的研究團隊合作進行社區病毒流行與川崎症關聯性研究，監測資料的品質與研究設計等得到大會的認可，獲選參加年輕研究者競賽單元。建議未來穩定投資足夠的資源進行高品質的社區病原主動監測，並鼓勵活用此寶貴的資料與署內外專家學者合作，推廣應用於公共衛生、感染症和跨領域的研究。近年來人工智慧快速發展，公共衛生和醫療領域亦搭乘浪潮，科學期刊和研討會等皆可看到應用人工智慧的研究成果，本次會議亦安排了人工智慧與生物資訊單元，數個研究團隊發表利用機器學習的方式分析大量的病患資料後，打破原本的疾病分類，提出以不同致病機轉為基礎病例定義方式，以期未來能以新分類思維為基礎設計合適的治療方針。身為不熟悉機器學習等人工智慧科技的人，這個單元的研究帶給我相當大的啟發，相信接下來各領域皆會看到更多應用人工智慧的突破性研究，建議未來可安排人工智慧相關教育訓練，並考慮招募相關領域人才或與專家合作。