個案報告與討論: 成人史迪爾氏症

吳欣潔　吳岱穎　林光洋　郭冠良　黃惠娟　陳建志

個案報告

L先生，34歲律師，過去無重大疾病或長期用藥情形，除偶爾失眠服用Lorazepam。於2010年9月至本院家醫科門診就醫，主訴持續發燒畏寒近一個月，體溫介於37.5℃至38.0℃之間。已至診所就醫六次並接受acetaminophen等藥物治療，但仍持續發燒。回顧其病史，病患自述自2010年8月開始發燒，同時合併有持續喉嚨痛及下背肌肉疼痛的症狀。除此之外，並無體重減輕、疲倦、皮膚疹子、腸胃不適、呼吸困難等合併症狀，發燒前並無上呼吸道感染之症狀，且三個月內亦沒有旅遊史及動物接觸史。家族中也未曾有不明熱的病史。

理學檢查發現血壓144/90mmHg，心跳72/分，體溫38.0℃及輕度喉嚨紅腫，呼吸音及心音正常，無貧血或黃胆，無異常皮疹，無淋巴結腫大或肝脾腫大，無關節壓痛或發炎的表現。血液檢查：全血球計數正常，WBC: 7,150/μL, neutrophil: 58.8%，RBC: 5.28X10^{6}/μL, PLT: 200X10^{3}/μL, Hb: 16.2 g/dL。生化檢驗正常，Creatinine: 1.0 mg/dL，ALT: 25 U/L，LDH: 401 U/L。癌症指數皆在正常範圍，AFP: 1.91 ng/mL(參考值範圍：<10.00 ng/mL)，CEA: 0.6 ng/mL(參考值範圍：0~6.0 ng/mL)，β-HCG: <1.0 mIu/mL，CA-199: 2.62 μ/mL(參考值範圍：<36.00 μ/mL)，PSA: 0.610 ng/mL(參考值範圍：<4.000 ng/mL)。胸腔X光及尿液檢查正常。為排除自體免疫疾病，遂進行以下血清學檢驗：ANA(antinuclear antibody)，ds-DNA及RF(rheumatoid factor)皆為陰性，HLA-B27陽性，Ferritin: 408ng/mL(參考值範圍：28~365ng/mL)，IgG: 1270.0 mg/dL(參考值範圍：800~1800 mg/dL)，IgA: 196.0 mg/dL(參考值範圍：70~400 mg/dL)，IgM: 30.4 mg/dL(參考值範圍：32~230 mg/dL)，IgE: 32.0 IU/mL(參考值範圍：<100 IU/mL)，ASLO: 64.1 IU/mL(參考值範圍：<200 IU/mL)。根據病患臨床症狀及檢驗報告，疑似非典型成人史迪爾氏症，先給予退燒藥物治療，之後轉診至本院風濕免疫科接受後續治療。在給予類固醇治療後(Prednisolone 5mg發燒時服用)，症狀即獲得緩解。目前並沒有再使用類固醇，症狀也未再復發。

台北市立聯合醫院仁愛院區家庭醫學科
關鍵字：adult Still's disease, fever of unknown origin, Yamaguchi criteria

成人史迪爾氏症(Adult Still's Disease, ASD)

史迪爾氏症為一個發炎性疾病，特色為每日發燒、關節炎及皮膚疹子。最早是1896年，George Still在小孩身上發現而提出，現在稱幼年風濕性關節炎(juvenile rheumatoid arthritis, JRA)。1971年，「成人史迪爾氏症」則被用來描述一群症狀類似幼年風濕性關節炎，但又沒有符合類風濕性關節炎診斷標準的成人，也可視為是類風濕性關節炎的一種臨床亞型(clinical subset)。

成人史迪爾氏症的病因目前仍不清楚，但普遍認為與感染有關，包括許多的病毒感染（如：parvovirus B19及echovirus 7）或細菌感染（如：Yersinia及黴漿菌）。Pouchot J等人於1991年的研究亦認為可能與基因有關，特別是HLA-B17, B18, B35及DR2。

白人的發生率為每年每十萬人約有0.16個人發病，且男女生的比例差不多。有兩個好發的年齡群，分別為15～25歲及36～46歲。

臨床表現

發燒

其特色為每天都會發燒，或是一天有兩次發燒高峰。約有20％的病人在兩次發燒高峰中亦不會退燒。病患體溫的變化幅度很大，甚至在四小時內體溫可差到4℃。因為發燒為成人史迪爾氏症的主要症狀，故有時其他臨床症狀不明顯的病人會被診斷為不明熱。

皮疹

典型的皮疹為會消逝的、鮭魚色的斑或丘疹，通常在發燒時出現。主要侵犯軀幹及四肢，有時候會出現在手掌、腳掌，偶爾侵犯臉部。皮疹特別容易出現在衣服束得比較緊的地方，如：繫皮帶處或女性的乳房下方。

皮膚切片在顯微鏡下可見真皮水腫，且表淺皮膚的血管旁有發炎細胞浸潤。螢光染色會發現血管旁有補體3(C3)的沈積。雖然這些發現並不具專一性，但仍有助於與血管炎鑑別診斷。

肌肉骨骼

關節痛、關節炎及肌肉疼痛為典型的表現。疾病初期的表現為輕度、暫時的單一關節炎，如果關節炎持續進行，可能數個月後進展為較嚴重、破壞性的多關節炎。手腕關節融合為成人史迪爾氏症的特殊表現，但僅在一小部分的病人身上會出現。最常侵犯的關節依序為：膝蓋、手腕、腳踝、手肘、近端指間關節、肩關節。關節液中可見發炎細胞，平均白血球數為13,000/mL。滑液囊之切片可見細胞增生、血管充血及單核細胞浸潤。

病患也可能會出現嚴重的肌肉疼痛，而且會與發燒一起出現。但肌電圖及肌肉切片通常為正常，或只是不具專一性的發炎性肌肉病變。

咽喉炎

非化膿性的嚴重咽喉炎在成人史迪爾氏症的病患上很常見。1997年Nguyen KH追蹤了341個病人，發現有69%的患者都出現咽喉炎，且當疾病復發時，咽喉炎也會一併出現。

肝臟疾病

血漿中的肝臟轉胺酶(AST，ALT)及鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)皆會有中等程度的升高，在接受非類固醇消炎藥治療後可逐漸恢復正常。

淋巴結腫大及脾腫大

有一半的病人會出現頸部淋巴結腫大，且具輕微壓痛。脾腫大也可能出現。淋巴結切片可見很多的免疫母細胞(immunoblast)增生，這點可與類風濕性關節炎、紅斑性狼瘡及修格蘭氏症候群(Sjogren's syndrome)做區分。

實驗室檢查

成人史迪爾氏症病人的血液檢查可以有許多發現，但沒有一個具有診斷的專一性(表一)。75%的病人會有肝功能異常，包括AST, ALT或LDH升高。70%的病人會有明顯的血清鐵蛋白(ferritin)上升，通常大於3,000ng/mL。因為肝細胞受到發炎細胞激素刺激後就會增加血清鐵蛋白的合成，因此血清鐵蛋白的數值可反應疾病的活性，也可用來監測治療的反應。

在免疫學檢查方面，病患的抗核抗體(antinuclear antibody, ANA)及類風濕因子(rheumatoid factor, RF)皆為陰性。

診斷

根據以上所提，並沒有特別的實驗室檢查可以用來確診成人史迪爾氏症，所

表一　成人史迪爾氏症的實驗室檢查常見的發現。

實驗室檢查	出現症狀的個案百分比(%)
紅血球沈降速率(ESR)上升	99%
白血球數值 ≧10,000/mL	92%
≧15,000/mL	81%
嗜中性白血球(neutrophils)≧80%	88%
血清白蛋白 ≤ 3.5 g/dL	81%
肝臟酵素升高	73%
貧血 (血色素 ≤ 10g/dL)	68%
血小板 ≥ 400,000/mm3	62%
抗核抗體(ANA)陰性	92%
類風濕因子(RF) 陰性	93%

資料來源：Mandl LA: Clinical manifestations and diagnosis of adult Still's disease. UpToDate, 2010

有的診斷都必須根據病人臨床表現再配合實驗室檢查。目前至少有七種診斷標準，其中以Yamaguchi M於1992年提出的Yamaguchi criteria最為人熟知，診斷的敏感度也最高。Yamaguchi criteria共有四項主要準則及五項次要準則。要診斷成人史迪爾氏症，必須符合其中五項診斷準則，且至少兩項為主要準則(表二)。

成人不明熱之鑑別診斷

成人不明熱最常見的病因為感染、結締組織疾病及惡性腫瘤。隨著現今診斷工具的發達，感染及惡性腫瘤所造成的不明熱發生率已逐漸降低，而結締組織疾病的發生率逐漸上升。因此所有基層醫師若發現不明熱的患者時，有必要將結締組織疾病納入鑑別診斷。

治療

非類固醇抗消炎藥(NSAIDs)

症狀比較輕微的病人使用NSAIDs治療即可有療效，初始治療可用ibuprofen (最高劑量是800mg，一天四次)或naproxen(500mg，一天兩次)。若使用幾天後症狀仍未緩解，則改用類固醇治療。

類固醇

絕大部分的病人最後都需要使用類固醇治療。而對於高燒、嚴重關節症狀或侵犯內臟器官的病人，可使用類固醇作為初始治療。Prednisolone的劑量為每天每公斤0.5~1.0mg。針對嚴重肝衰竭、心包膜填塞、瀰漫性血管內凝血及其他危及生命的併發症時，可使用methylprednisolone的脈衝療法。

表二　診斷adult Still's disease之Yamaguchi criteria.

準則	臨床表現
主要準則 （至少兩項）	發燒≧39℃持續一週以上
	關節痛或關節炎持續兩週以上
	發燒時於軀幹或四肢出現不癢、鮭魚色的皮疹
	白血球上升≧10,000/mL且顆粒球≧80%
次要準則	喉嚨痛
	淋巴結腫大
	肝腫大或脾腫大
	肝功能異常，特別是AST, ALT或LDH升高
	抗核抗體(antinuclear antibody, ANA)及類風濕因子(rheumatoid factor, RF)陰性

註：必須排除感染、惡性腫瘤及其他自體免疫疾病，才能做出診斷。
資料來源：Yamaguchi M：Preliminary criteria for classification of adult Still’s disease. J Rheumatol. 1992;19(3):424-30.

生物製劑(Biologic agents)

包括TNF抑制劑，anakinra及rituximab。使用適應症為NSAIDs或類固醇治療失敗的病人。一開始可選擇TNF抑制劑，若治療二至四週後仍無療效，則可改成anakinra。

疾病修飾的抗風濕藥物(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)

這類藥物的臨床使用及相關報告都較有限，其中較常使用的包括methotrexate及cyclosporine。

預後

功能性預後取決於關節侵犯的程度，若一開始的表現為多關節炎或隨著病程已進展為慢性關節炎，則將來的功能性預後就很差。而影響生命的預後因子則是肝衰竭的程度、是否發生全身內臟功能障礙、瀰漫性血管內凝血症(disseminated intravascular coagulopathy, DIC)或有無產生感染併發症。雖然類固醇及免疫抑制劑對成人史迪爾氏症的治療很有效，但日後復發的機率仍很高。Kong XD等人的研究發現，白血球、血清鐵蛋白及紅血球沈降速率上升的值越高，以及類固醇使用劑量越高的病人，復發率越高。

結語

雖然本個案並沒有完全符合Still’s disease之診斷標準，發燒可能是病毒感染或其他感染引起，但由其臨床症狀及檢驗報告疑似為非典型的成人史迪爾氏症，仍有待進一步確診。至於其他不明熱的原因，因臨床表現無明顯感染源，理學檢查與實驗室檢查亦初步排除常見感染(泌尿道感染、肺炎)；而考慮病患年齡、無癌症家族史及癌症指數在正常範圍，癌症也不是首要考量，故懷疑為結締組織疾病。除提醒病人須持續追蹤外，並給予病患適切的疾病衛教。

「發燒」是基層醫療相當常見的主訴。隨著社會進步，結締組織疾病的發生率逐漸上升。面對不明原因發燒的病人，基層醫師須將史迪爾氏症列入鑑別診斷，並給予適當的轉介與治療。

參考資料

1. Mamun AA, Sutradhar SR, Alam MB, Bhattacharjee M: Management of Adult Still's Disease-An Update. Mymensingh Med J. 2011; 20:520-7.
2. Chen PD, Yu SL, Chen S, Weng XH.: Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. Clin Rheumatol. 2011.
3. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T et al: Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol. 1992; 19:424-30.
4. Kong XD, Xu D, Zhang W, Zhao Y, Zeng X, Zhang F: Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. Clin Rheumatol. 2010; 29:1015-9.