

以顯著提高血清轉胺酶為表現的急性膽管炎 ——一例病例報告

徐兆甸 朱正心 張文熊 林錫泉 施壽全

台北馬偕紀念醫院 腸胃肝膽科

摘要

在沒有其它肝膽及胰臟疾病的情況下，膽道結石可以造成血清天門冬酸轉胺酶 (AST) 和血清丙胺酸轉胺酶(ALT)升高超過400IU/L，罕見情況下亦可造成超過1000IU/L的情況。然而，這些數值可以在適當治療之後顯著下降。我們提出一例51歲女性因為膽道結石出現罕見血清轉胺酶 (serum transaminase) 大於900IU/L的個案，經過腹部超音波及病毒標誌檢測排除急性病毒性肝炎的可能性後，膽道結石經內視鏡逆行性膽胰管攝影術及內視鏡機械碎石取石術順利移除，血清轉胺酶在14天後恢復至正常。我們特別強調急性肝炎必須特別將膽道結石與病毒性肝炎作鑑別診斷，藉以提醒臨床醫師顯著提高的血清轉胺酶也會發生在急性肝外膽道疾病而與原發性肝細胞疾病發生混淆。

關鍵詞：血清轉胺酶 (serum transaminase)

血清天門冬酸轉胺酶 (AST)

血清丙胺酸轉胺酶 (ALT)

膽道結石 (choledocholithiasis)

反應性肝炎 (reactive hepatitis)

前言

一般血清轉胺酶大於400IU/L，通常高度懷疑是肝細胞疾病 (hepatocellular disease)；然而超過1000 IU/L以上，通常發生在急性肝壞死或休克的時候。肝外膽道疾病 (extrahepatic biliary tract disease) 一般GOT小於300 IU/L¹。偶爾可發現顯著提高血清轉胺酶為表現的急性肝外膽道疾病而與原發性肝細胞疾病混淆²。所以我們

提出一例膽道結石引起的急性膽管炎卻伴隨高血清轉胺酶的不典型表現，藉以提醒臨床醫師高血清轉胺酶除了肝細胞本身的疾病外，亦必須考慮肝外膽道疾病，例如膽結石及膽道結石。

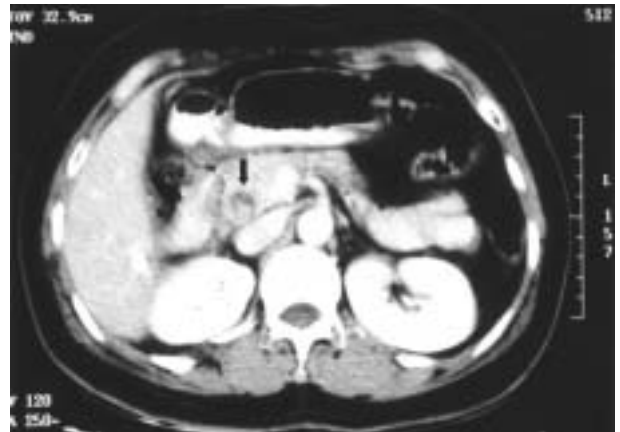
病例報告

一位51歲女性5年前曾因膽結石併發急性膽囊炎而開刀接受膽囊切除治療。這次因為反覆發生上腹部疼痛大約2個星期，尤其在吃飽飯後

症狀特別明顯，疼痛會反射到背部。另外伴隨有發燒，畏寒，噁心，嘔吐大約有二天的時間。由於這些症狀持續加重，所以她被送入本院急診接受治療。理學檢查顯示體溫（ 38°C ），心跳每分鐘78下，呼吸每分鐘20次，血壓： $111/62\text{ mmHg}$ ，右上腹有明顯觸痛，但是並沒有反彈痛。血液檢查結果顯示AST（GOT）： 944 U/L （ $5-35\text{ U/L}$ ），ALT（GPT）： 800 U/L （ $5-30\text{ U/L}$ ），Amylase： 87 U/L （ $25-115\text{ U/L}$ ），Hb： 12.2 g/dl （ $11-16\text{ mg/dl}$ ），WBC： $10200/\text{ul}$ （ $4000-10000/\text{ul}$ ）；Segment： 88.3% 。因為明顯肝功能異常，無法排除肝炎的可能性，所以病人住院接受進一步檢查。血液檢查顯示Direct Bilirubin： 1.5 mg/dl （ $<0.4\text{ mg/dl}$ ），Total Bilirubin： 2 mg/dl （ $<1.3\text{ mg/dl}$ ），Alk-Phosphatase： 180 U/L （ $35-104\text{ U/L}$ ），Albumin： 4.2 g/dl （ $3.5-5\text{ g/dl}$ ），PT： $11.9/11.0\text{ seconds}$ ，APTT： $28.6/30.0\text{ seconds}$ 。因為無法排除急性肝炎的可能性，所以檢測肝炎病毒標記：Anti-HAV IgM： negative ，Anti-HBc



圖一：腹部超音波顯示總膽管擴張大約 19.5 mm 和疑似結石的低回音陰影（箭頭）在總膽管中。



圖二：腹部電腦斷層掃描顯示總膽管擴張以及膽結石（箭頭）在總膽管中。



圖三：內視鏡逆行性膽胰管攝影術顯示總膽管擴張併有大小不一的結石陰影缺損在總膽管中。

IgM： negative ，HBsAg： negative ，Anti-HCV： negative 。腹部超音波顯示：兩側肝管擴張，總膽管擴張大約 19.5 mm 和疑似結石的低回音陰影在總膽管中（圖一），但沒有看到明顯肝炎表現。腹部電腦斷層掃描顯示：兩側肝管和總膽管擴張以及很多膽結石在總膽管中（圖二）。為了緩解症狀及黃疸，所以先放置經皮膽管引流管PTCD（percutaneous transhepatic cholangiographic drainage）。在症狀緩解之後，安排經內視鏡逆行性膽胰管攝影術ERCP（endoscopic retrograde cholangiopancreatography）治療，其結果顯示總膽管擴張併有大小不一的陰影缺損在總膽管中（圖三），經內視鏡下乳頭切開術EPT（endoscopic papillectomy）及內視鏡機械碎石取石術

(mechanical lithotripsy) 治療，所有的總膽管結石皆被取出。兩個星期之後再追蹤肝功能顯示一切正常：Direct Bilirubin：0.3 mg/dl (<0.4 mg/dl)，Total Bilirubin：0.9 mg/dl (<1.3 mg/dl)，Alk-Phosphatase：68 U/L (35-104 U/L)，AST (GOT)：20 U/L (5-35 U/L)，ALT (GPT)：17 (5-30 U/L)，表示因急性膽管炎引起的反應性肝炎 (reactive hepatitis) 獲得痊癒。

討論

對於已排除原發性肝細胞疾病引起的高血清轉胺酶原因：最常見者為膽道結石，其它原因像是膽囊炎，胰臟炎或胰臟癌亦可造成²。但是到底是什麼機轉造成高血清轉胺酶上昇？以下的實驗可提供一些答案：Chinsky 學者在西元 1957 年提出完全結紮兔子的總膽管會造成快速的血清轉胺酶上昇，但在解除總膽管阻塞之後其數值就快速下降¹¹。同樣的，Aronsen 學者在西元 1961 年提出完全結紮狗的總膽管會造成血清轉胺酶上昇上千以上⁴。Mossberg 這個學者在西元 1962 年以人為實驗對象，提出 48 位沒有膽囊疾病的人經由嗎啡注射之後血清轉胺酶並未上昇，但是 6 位曾接受膽囊切除的病人接受嗎啡注射後，有 5 位發生血清轉胺酶上昇；2 例無功能性膽囊有 1 例也發生上昇現象；相反的，4 例膽結石併有功能性膽囊的人，沒有人因為注射嗎啡而有血清轉胺酶異常，這個實驗暗示有正常功能的膽囊可以有效降低膽道阻塞後的膽道內壓力，避免肝內接受逆流壓力，進而減少血清轉胺酶上昇⁶。Mossberg 氏曾在西元 1963 年提出膽道阻塞引起血清轉胺酶昇高的三個可能假說如下⁷：其中最有可能的是增加的膽道壓力造成肝細胞壞死而分泌轉胺酶；阻塞的膽小管 (biliary canaliculi) 分泌的轉胺酶逆流到肝竇 (hepatic sinusoids)；由阻塞的膽道分泌至今仍未知的轉胺酶活化物質所造成。Gong 這個學者以兔子做實驗發現當發生急性阻塞性膽管炎時，細胞間黏合分子-1 (intercellular adhesion molecule-1，又稱 ICAM-1) 會促使顆粒白血球的聚集，造成肝竇內皮細胞會比肝內間質細胞 (parenchyma cells) 更早發生損傷¹²。Angus 氏亦發現在嚴重的敗血

症情況下亦會造成顆粒白血球的聚集和肝傷害¹³，這些發現提供了急性膽管炎造成血清轉胺酶上昇的佐證。

有症狀的膽道結石最常見的生化表現為高血清加瑪麩胺轉酶 (gamma glutamyl transpeptidase) 和鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase)，大約個別可出現在 94% 和 91% 的病人。然而，高血清天門冬酸轉胺酶 (AST) 和高血清丙胺酸轉胺酶 (ALT) 則個別出現在 72% 和 81% 的病人，但是這些生化數據並不會因為總膽管的擴大與否而有所差異⁸。一般而言，接受過膽切除的病人會比未切除者在患病之初有較高的血清轉胺酶⁹，有趣的是，血清轉胺酶一般在 10 天內戲劇性顯著下降，但是同時的血清加瑪麩胺轉肽酶和鹼性磷酸酶卻仍未改變⁸。Nathwani 這位學者在 2005 年提出 18 位罹患膽結石但沒有其它肝膽胰疾病的病人，伴隨顯著血清轉胺酶昇高大於 1000 IU/L 的研究資料，其中 GOT 可達 1191 IU/L 而 GPT 可高達 1209 IU/L。經過成功的治療膽結石症，GOT 及 GPT 指數一般在 3 到 14 天內會快速降低，其個別下降範圍為 129 ± 22 IU/L 及 268 ± 61 IU/L³。在存在膽結石的情況下如何僅以生化數據預測膽道結石的存在？文獻曾記載鹼性磷酸酶和血清總膽紅素為預測膽道結石的獨立預測因子。一般而言，兩者數值皆大於正常值兩倍以上者，其進行膽囊切除術時約有 55% 的病人合併有膽道結石而必須進行膽道探查¹⁰。回顧先前我們所提的這個病例因為發病 2 天之後就馬上送醫，立即給予抗生素及先放置經皮膽管引流管解除膽道的壓力，之後再進行經內視鏡下乳頭切開術及內視鏡機械碎石取石術，完全解除了膽道結石造成的膽道感染及阻塞性黃疸，所以其轉胺酶能快速下降，而膽紅素、鹼性磷酸酶能在未大幅升高之前反而較一般人較早下降，乃歸因於越早正確的診斷和越快的有效治療。

該如何分辨是肝細胞壞死或急性膽管阻塞引起的高血清轉胺酶¹⁴⁻¹⁵？一般而言，急性膽管阻塞引起的血清轉胺酶上昇通常小於 500 IU/L，且呈現快速上昇及快速下降的情況，通常在 12 到 72 小時之內自動下降，在阻塞完全解除之後約 1 星期恢復至正常值，然而其鹼性磷酸酶通常

增加至正常值三倍以上；相反的，肝細胞壞死引起的血清轉胺酶上昇通常大於1000 IU/L，其鹼性磷酸酶通常小於正常值三倍以下，在急性A型和E型肝炎的病人其生化及臨床症狀完全恢復至正常需時1到2個月的時間，而急性B型和C型肝炎可長至3到4個月。另外由症狀來區分兩者的差異：急性膽管炎通常可出現Charcot氏三徵兆(Charcot's triad)：高燒、黃疸和劇烈的膽道絞痛。相反的，急性肝炎通常出現低度的發燒介於38°C到39°C，右上腹因為肝炎腫脹而會產生輕微觸痛和不適。所以根據以上的特徵，我們可以高度懷疑本病人由膽道阻塞引起的膽道炎是最有可能的原因，但急性肝炎的可能性較小但仍無法完全排除，這時利用肝炎病毒測試和腹部超音波掃描即可完成鑑別：本例可見明顯肝管和總膽管擴張，而且沒有肝腫大、肝實質明顯變粗糙的現象，亦無發現肝炎病毒的存在，再根據膽囊切除的病史，膽道阻塞引起的膽道炎已可確診。

結論，高血清轉胺酶除了考慮原發性肝細胞疾病，必須優先考慮膽道結石的可能性，其它像是膽囊炎，胰臟炎或胰臟癌亦必須列入考慮。在無法排除急性肝炎的情況下，我們可以優先藉由肝炎病毒測試和腹部超音波來進行鑑別診斷，如果因為腸氣的阻隔造成膽道顯影不良，可以利用內視鏡逆行性膽胰管攝影或電腦斷層掃描補其不足之處。但更重要的是，越早正確的診斷和越快的有效治療，可以減少不必要的併發症並縮短整個疾病的過程。

參考文獻

- Chermont RJ, Chalmers TC. The transaminase tests in liver disease. *Medicine* 1967; 46: 197-207.
- Fortson WC, Tedesco FJ, Starnes EC, Shaw CT. Marked elevation of serum transaminase activity associated with extrahepatic biliary tract disease. *J Clin Gastro* 1985; 7: 502-5.
- Nathwani RA, Kumar SR, Reynolds TB, Kaplowitz N. Marked elevation in serum transaminases: an atypical presentation of choledocholithiasis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 295-8.
- Aronsen KF. Liver function studies during and after complete extrahepatic biliary obstruction in the dog. *Acta Chir Scand* 1961; 275: 1-4.
- Mann FC, Follman JL. The relation of the gall bladder to the development of jaundice following obstruction of the common bile duct. *J Lab Clin Med* 1924; 10: 540.
- Mossberg SM, Bloom A, Berkowitz J, Ross G. Serum enzyme activities following morphine. A study of transaminase and alkaline phosphatase levels in normal persons and those with gallbladder disease. *Arch Intern Med* 1962; 109: 429-34.
- Mossberg SM, Ross G. High serum transaminase activity associated with extrahepatic biliary disease. a clinical and pathologic study of sixty patients with serum glutamic-oxalacetic transaminase levels of 300 units or greater. *Gastroenterology* 1963; 45: 345-53.
- Anciaux ML, Pelletier G, Attali P, et al. Prospective study of clinical and biochemical features of symptomatic choledocholithiasis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 449-53.
- Patwardhan RV, Smith OJ, Farmelant MH. Serum transaminase levels and cholelscintigraphic abnormalities in acute biliary tract obstruction. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1249-53.
- Stain SC, Marsri LS, Froes ET, Sharma V, Parekh D. Laparoscopic cholecystectomy: laboratory predictors of choledocholithiasis. *Am Surg* 1994; 60: 767-71.
- Chinsky M, Sherry S. Serum transaminase as a diagnostic aid. *Arch Intern Med* 1957; 99: 556-68.
- Gong JP, Wu CX, Liu SW, et al. Liver sinusoidal endothelial cell injury by neutrophils in rats with acute obstructive cholangitis. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 342-5.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.
- Wallach J. Interpretation of diagnostic tests. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 199-223.
- Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute hepatitis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005: 1831-4.

Marked Elevation of Serum Transaminase in Acute Cholangitis — A Case Report

Chau-Dian Hsu , Cheng-Hsin Chu, Wen-Hsiung Chang, Shee-Chan Lin, and Shou-Chuan Shin

*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan*

In the absence of other hepatobiliary or pancreatic disease, choledocholithiasis can result in elevation in AST and ALT greater than 400 IU/L. Isolated marked elevation in AST and ALT levels over 1000 IU/L has been reported infrequently in patients with choledocholithiasis. These levels fall markedly once the disease is appropriately managed. We report here one 51-year-old female with serum transaminase level greater than 900 IU/L, a rare occurrence in patient with choledocholithiasis. The possibility of acute virus hepatitis has been excluded by abdominal sonography and virus markers. CBD stones were identified by ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography) and removed by mechanical lithotripsy. Serum transaminases return to normal levels in about 14 days. Herein, we emphasize the importance of differential diagnosis of acute hepatitis between choledocholithiasis and virus hepatitis. Marked elevation in transaminase levels in patients with acute extrahepatic biliary disease lead to confusion with primary hepatocellular disease. (J Intern Med Taiwan 2006; 17: 11-15)