

以急性肝功能異常作為初始表現之成人型史笛兒氏症： 個案報告暨文獻回顧

蔡孟格^{1,2} 朱宸志² 張立建^{1,3,4}

國軍台中總醫院¹ 內科部³ 腎臟內科
國防醫學院三軍總醫院² 內科部風溼免疫科⁴ 內科部腎臟科

摘要

成人型史笛兒氏症為不明原因發燒的鑑別診斷之一，典型表現以高燒、皮疹、關節痛為主；然而此病可以肝功能異常最為初始變化。史笛兒氏症因缺乏適當的實驗室數值在臨床上診斷不易，雖肝功能為此病診斷的次要標準之一，但不易將此症狀與成人型史笛兒氏症相連結。本篇提出一位肝功能異常患者，初始疑似脂肪肝隨後確診成人型史笛兒氏症的案例。藉此案例進一步了解成人型史笛兒氏症之臨床表現與常見肝功能異常診斷之異同。

關鍵詞：成人型史笛兒氏症 (Adult-onset Still's disease)
肝功能異常 (Abnormal liver chemistries)
發燒 (Fever)
關節痛 (Arthralgia)

前言

成人型史笛兒氏症 (Adult-onset Still's disease, AOSD) 典型表現為持續高燒、皮膚鮭魚色紅疹、關節痛為主要表現¹。於 1971 年，Eric Bywaters 描述 14 名有上述症狀的成人患者。而於 1897 年由英國的 George Frederic Still 醫師亦發現 22 名孩童以上述症狀作為表現，現今稱為全身型兒童特發性關節炎 (systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, JIA)。是否成人型史笛兒氏症與全身型兒童特發性關節炎為同一疾病，目前似乎仍無定論²。

成人型史笛兒氏症發生率估計為 0.16-0.4 (每十萬人)^{3,4}；盛行率為 1-34 人/百萬人。似

乎以女性為主，最高可至 70% 的病人為女性。然而，此疾病在臨床上之診斷不易⁵，因為常常有非特異性之症狀及沒有特定之生化血清學檢查。此疾病被認為是一排除性診斷，確定診斷之方式常用山口 (Yamaguchi) 標準或 Fautrel 標準。

個案報告

39 歲已婚男性，台中市人，職業軍人入伍 17 年，過去無病毒性肝炎或酒精性肝炎病史，平常無服用任何藥物或中藥，僅有脂肪肝兩年，規則於腸胃內科門診追蹤，另有雙側骶髂關節痛數周，無就醫。家族無自體免疫相關疾病史。於健康體檢時發現肝功能異常，腹部超

音波僅顯示輕微脂肪肝，A、B、C型病毒性肝炎檢查皆為陰性。因急性肝炎及發燒，建議住院檢查。於住院前三個月內無出國旅遊史，僅於住家附近公園活動。

入院前一周因體測後發燒、噁心、嘔吐住院兩日，實驗室檢查顯示肝功能異常 (AST 49 U/L、ALT 181 U/L)，診斷為熱衰竭 (heat exhaustion)。病人住院當日生命徵象如下：體溫攝氏 39 度、心跳每分鐘 66 次、呼吸速率每分鐘 19 次。身體檢查無明顯皮膚紅疹或淋巴結腫大。抽血檢驗數據顯示：無白血球增多症 (white blood cell 6.9 k/uL、neutrophil 61%、lymphocyte 29%)、肝功能異常 (AST 39 U/L、ALT 73 U/L、total bilirubin 0.62 mg/dL)、CRP 0.03 mg/dL。胸部 X 光顯示無明顯肺部感染。

於住院期間持續發燒且有喉嚨痛之情形，其生命徵象如下：體溫攝氏 37 度、心跳每分鐘 66 次、呼吸速率每分鐘 19 次。血液檢查顯示：(white blood cell 8.2 k/uL、neutrophil 80%、lymphocyte 14%)、肝功能異常 (AST 365 U/L、ALT 976 U/L、r-GT 503.9 U/L、ALP 54 U/L)。

抗粒線體抗體 (anti-mitochondrial Ab) 陰性、抗平滑肌抗體 (anti-smooth muscle Ab) 陰性、巨細胞病毒 (CMV)-IgM、免疫球蛋白 M 型抗艾伯斯丁巴爾病毒外鞘抗原抗體 (EB-VCA)-IgM 及單純皰疹病毒 (HSV) 1+2 IgM 皆為陰性。儲鐵蛋白 (ferritin) 5489.65 ng/mL、抗細胞核抗體 (antinuclear antibody, ANA) 陰性、免疫球蛋白 (IgA、IgG、IgM) 皆在正常範圍、類風濕性關節炎因子 (rheumatoid factor, RF) 陰性、人體白細胞抗原 (HLA-B27) 陰性。腹部電腦斷層顯示輕微脹大之膽囊及輕微增厚之膽囊壁。大腸鏡顯示乙狀結腸息肉。全身發炎掃描顯示雙側骶髂關節顯影、腰椎核磁共振顯示雙側二級骶髂關節炎、肝臟穿刺切片顯示肝門靜脈周圍 (periportal) 局部輕微發炎及肝組織脂肪性變化 (20%)，無惡性細胞。

此病患符合 Fautrel 標準的兩項主要標準^{1,2,4-5}，且排除惡性腫瘤、自體免疫疾病、肉芽腫疾病及感染，故診斷為成人型史笛兒氏症。雖病人有雙側骶髂關節痛數周且腰椎

核磁共振顯示雙側二級骶髂關節炎，但病人無法符合 ASAS (assessment of spondyloarthritis international society) 分類標準，故無法診斷為僵直性脊椎炎。是故病人之發燒等症狀及肝功能異常診斷為成人型史笛兒氏症之表現。

住院期間使用經驗性抗生素 doxycycline 與 levofloxacin 十一日，於發燒時使用 diclofenac 50 mg 退燒，但症狀無顯著改善。其後改使用 methylprednisolone 每日 500 mg 共 3 日，症狀改善後出院。

門診使用 prednisolone 5 mg 每日兩次、etoricoxib 60 mg 每日一次、methotrexate 7.5 mg 每周一次、sulfasalazine 500 mg 每日兩次，持續服用藥物三個月後肝功能、發燒、喉嚨痛、症狀骶髂關節改善。一年後追蹤之肝功能數值 (AST 13 U/L) 正常。

文獻回顧及討論

一、麩胺酸苯醋酸轉氨基酵素 (aspartate aminotransferase, AST) 及麩胺酸丙酮酸轉氨基酵素 (alanine aminotransferase, ALT) 異常，依據美國腸胃病學院 (American college of gastroenterology) 指南⁶：(以下為節錄)

- (一) 異常的 AST 及 ALT，特別是病患有其他免疫疾病者，應該檢驗 ANA、抗平滑肌抗體 (anti-smooth muscle antibody ASMA)、免疫球蛋白水平。
- (二) 持續升高的 AST 及 ALT，特別是小於 55 歲之病人，應檢驗血漿轉銅素 (ceruloplasmin) 來排除威爾遜疾病 (Wilson's disease)。
- (三) 持續升高的 AST 及 ALT，應篩檢 α 1-抗胰蛋白酶表型來排除 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症 (α 1-anti-trypsin A1AT)。
- (四) 在 ALT 和 / 或 AST 小於五倍正常值最高上限，病史及實驗室檢查應檢驗 B 型肝炎、C 型肝炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪肝、血鐵沉積症 (hemochromatosis)、威爾遜疾病、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症、自體免疫性肝炎、藥物傷害等。
- (五) 在 ALT 和 / 或 AST 水平介於五倍到十五倍

正常值最高上限，應檢驗 A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎以及上述 ALT/AST 低於五倍正常值最高上限的所有病因。

- (六) 在 ALT 和 / 或 AST 水平大於十五倍正常值最高上限，或 ALT 大幅度上升 ($> 10,000$ IU/l)，應檢驗 acetaminophen 中毒及缺血性肝病變 (肝休克)。
- (七) 當血清學檢查及影像學檢查皆無法給予明確診斷時、或需要給予疾病分期、當有多種診斷之應考慮實施肝臟切片。

二、致病機轉可分為先天免疫及後天免疫兩部分^{7,8}

(一) 先天免疫

1. 嗜中性白血球 (neutrophil) 及巨噬細胞 (macrophage)：這兩個細胞的激活是此疾病的特點。CXCL8 (ex-IL-8)，為促進是中性白血球移動及活化的趨化因子，其水平在史笛兒氏症患者上有明顯的增加；另一嗜中性白血球活化標誌 CD64 在史笛兒氏症患者中也被發現。反映巨噬細胞活化標誌如：巨噬細胞集落刺激因子 (macrophage-colony stimulating factor) (M-CSF)、 γ 干擾素 (IFN γ) 在史笛兒氏症患者上也被發現增加。

2. 自然殺手細胞 (natural killer cell)：其水平及細胞毒殺功能在史笛兒氏症患者上會減少，而這些參數在疾病會得控制時也會跟著改善。發炎前趨細胞激素 (pro-inflammatory cytokines)，其中最主要的是 IL-18，被認為導致自然殺手細胞引發分泌 IFN γ 並與家族性噬血細胞相關淋巴組織細胞增生症 (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis) 易感性最相關之細胞激素。

(二) 後天免疫

1. 輔助型 T 細胞 (T helper cell)：與健康人相比，在史笛兒氏症患者的血漿、皮膚、滑囊中產生 IL-4 之 T 細胞比產生 IFN γ 之 T 細胞來得多。這反映了 Th 1 細胞的極化，接著會刺激巨噬細胞、自然殺手細胞，然後促進細胞免疫。

2. Th17 與調節性 T 細胞：初始 T 細胞 (naïve T cell) 分化成 Th 17 是藉由許多細胞激素完成的，如：IL-1 β 、IL-6、IL-23。最近的研究指出，Th 17 的數量在史笛兒氏症患者身上會有顯著的增加。Th 17 的水平與疾病活動度及儲鐵蛋白水平相關相關，且在治療後會下降。

三、診斷

世界通用的成人型史笛兒氏症之診斷標準有二：山口標準 (Yamaguchi criteria) 及 Fautrel 標準。

(一) 1992 年山口提出的診斷標準 (Yamaguchi criteria)⁹

1. 主要標準：

- (1) 發燒至少一周且體溫至少攝氏 39 度。
- (2) 關節炎或關節痛至少兩周。
- (3) 不會癢的鮭魚色皮疹在軀幹或肢體。
- (4) 白血球增多症 ($> 10,000/mL$)，且 neutrophil $> 80\%$ 。

2. 次要標準：

- (1) 喉嚨痛。
- (2) 淋巴結腫大。
- (3) 肝臟腫大或脾臟腫大。
- (4) 肝功能異常。
- (5) 類風濕性關節炎因子或抗細胞核抗體陰性。

診斷標準需上述五個項目以上 (含)，且至少需要兩個主要標準。

(二) 在 2002 年，Fautrel 提出一個新的診斷標準 (Fautrel criteria)，包含兩個新的標記：儲鐵蛋白 (ferritin)、糖化儲鐵蛋白 (glycosylated ferritin)¹⁰

1. 主要標準：

- (1) 高燒 (攝氏 39 度以上)。
- (2) 關節痛。
- (3) 短暫的皮膚紅疹。
- (4) 咽喉炎。
- (5) 嗜中性多形核細胞 (neutrophilic polymorphonuclear) 數 $\geq 80\%$ 。

(6) 糖化儲鐵蛋白 ≤ 20%。

2. 次要標準：

(1) 典型史笛兒氏紅疹。

(2) 白血球增多症 (> 10,000/mL)。

Fautrel 診斷標準需要四個以上的主要標準或三個主要標準加上兩個次要標準。

(三) 成人型史笛兒氏症為一排除性診斷，是故需要排除其他鑑別診斷，主要需排除的診斷如下：

1. 惡性腫瘤：如：白血病、淋巴癌。

2. 自體免疫疾病，如：紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE)、混合型結締組織疾病 (mixed connective tissue disease, MCTD)、結節性

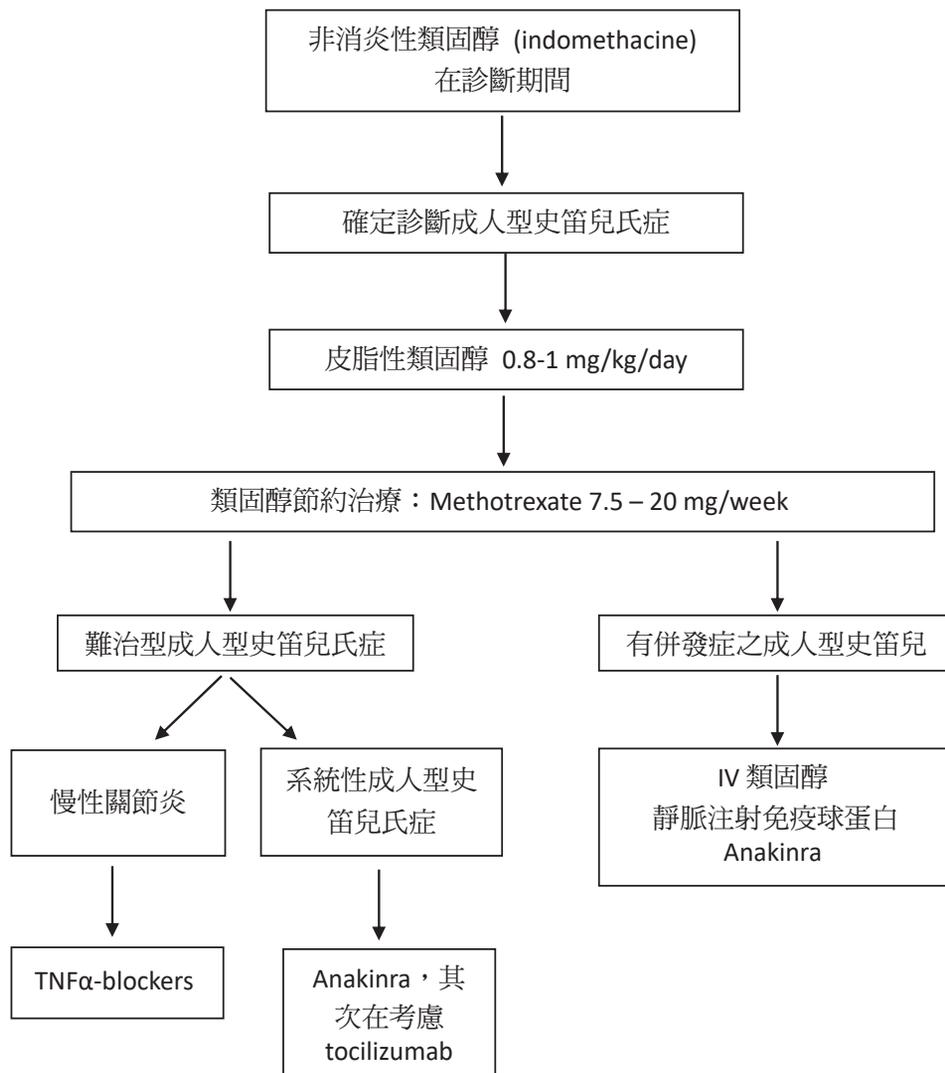
多動脈炎 (polyarteritis nodosa, PN)。

3. 肉芽腫疾病：如：類肉瘤 (sarcoidosis)、克隆氏症 (Crohn's disease)。

4. 感染：病毒感染、細菌性心內膜炎、結核桿菌感染。

四、治療 (如圖一)^{2,7}

非類固醇類消炎藥 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)：在 82-84% 的史笛兒氏症患者上無法有效控制症狀，且有 20% 患者會產生副作用。因此非第一線用藥，但可作為診斷期間的支持性療法，或在類固醇及疾病修飾抗風濕藥物 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 皆無效時的後線療法。



圖一：成人型史笛兒氏症治療流程圖。

(一) 皮質類固醇 (corticosteroids)

對於 65% 的病人能有效控制疾病。對於伴隨嚴重內臟器官影響的病人，使用靜脈注射高劑量 methylprednisolone 能快速達到效果。皮質類固醇的效果通常很快，介於數小時到數天。通常在 4-6 周後開始減劑量。一開始使用較高劑量 (≥ 40 mg, 0.8 mg/kg) 與低劑量相比能較快達到緩解，且復發率較低。

(二) 修飾抗風濕藥物 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)

雖有少數文章討論 hydroxychloroquine 在成人型史笛兒氏症之效用，但 methotrexate 仍是最常使用的修飾抗風濕藥物，特別是他在類固醇的節用效應。他控制 40-70% 類固醇依賴的成人型史笛兒氏症患者。因此，methotrexate 應被用在類固醇無效或對類固醇依賴的患者。

(三) 靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulins, IVIG)

約 4-43% 的患者使用靜脈注射免疫球蛋白，在類固醇依賴的患者上特別常用，雖然無證據支持此治療方式。因此他對於類固醇節用的能力應受到質疑。

(四) 生物製劑

1. TNF α -blockers: etanercept 是第一個開放標籤的前瞻性試驗，但效果有限。Infliximab 在 2001-2004 年的三個小型研究中有很好的結果，他對於系統性或關節性的史笛兒氏症患者都能顯著且快速的發揮藥效。

2. IL-1 β antagonists: Anakinra, 近年其中一個大型研究顯示，在 28 個成人型史笛兒氏症患者在最初都對藥物有反應；在 28 周的追蹤，16 個患者仍持續使用 anakinra，而其中的 12 個達到完全緩解 (complete remission)。證實他的類固醇節用效應。

3. IL-6 antagonists: IL-6 在成人型史笛兒氏症中會顯著上升，所以被認為是一個適合的治療難治型成人型史笛兒氏症的目標。一些小型研究顯示 tocilizumab 有良好的結果。2011 年的

一個研究中，14 名患者使用 tocilizumab，在六個月後有 7 名患者達到完全緩解。在 2013 年的實驗中，11 名難治型成人型史笛兒氏症使用 tocilizumab 12 個月後，8 名患者在發燒及系統性症狀上獲得改善。在目前的文獻回顧中，tocilizumab 在慢性關節炎型的成人型史笛兒氏症患者效果較好，但對於系統性症狀似乎也有療效。

我們的病人符合 Fautrel 標準的兩項主要標準^{1,2,4-5}，且排除惡性腫瘤、自體免疫疾病、肉芽腫疾病及感染，故診斷為成人型史笛兒氏症。另肝功能部分，因病人未有 E 型肝炎盛行地區之旅遊史且沒有接觸未煮熟的豬內臟及受汙染水源的經驗，是故沒有進行 E 型肝炎檢驗。雖未檢驗血漿轉銅素、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶表型，但此病患之肝功能異常無法以常見疾病作為解釋，是故根據美國腸胃病學院指南而進行肝臟切片，其檢查結果為非酒精性脂肪肝。此病患肝功能嚴重程度與非酒精性脂肪肝不符 (ALT 大於正常上限值十五倍)，故此肝功能異常應為成人型史笛兒氏症之表現。而經過類固醇及 methotrexate 的治療下，患者症狀明顯改善，雖肝功能無法恢復正常，但也明顯下降。

結論

肝功能異常之年輕人，排除常見原因如藥物、病毒性肝炎、酒精性肝炎、自體免疫性肝炎、非酒精性脂肪肝後，若合併發燒、喉嚨痛等症狀應將成人型史笛兒氏症列入鑑別診斷。且病患之肝功能表現一開始可僅為 AST/ALT 小於五倍正常上限值。臨床醫師應小心區分此病與常見原因之急性肝功能異常，因治療方式迥異。成人型史笛兒氏治療以皮質性類固醇為第一線用藥，methotrexate 為第二線用藥，若治療無效，再依表現症狀及有無併發症考慮使用 TNF α 、IVIG、tocilizumab 等藥物。

參考文獻

1. Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun* 2018;93:24-36.

2. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T, Sève P. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. *Thera Clin Risk Manag* 2015;11:33-43.
3. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 1995;54(7):587-90.
4. Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol* 2006;35(1):48-51.
5. Siddiqui M, Putman MS, Dua AB. Adult-onset Still's disease: current challenges and future prospects. *Open Access Rheuma : research and reviews* 2016;8:17-22.
6. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroent* 2017;112(1):18-35.
7. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* 2014;13(7):708-22.
8. Fong WS, Lui NL. Adult-onset Still's disease: A review. *Procee Sing Heal* 2013;22(1):40-7.
9. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19(3):424-30.
10. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(3):194-200.

Adult-onset Still's Disease Presenting with Liver Function Impairment as First Manifestation: A Case Report and Review of Literature

Meng-Ko Tsai^{1,2}, Chen-Chih Chu², and Li-Chien Chang^{1,3,4}

³*Division of Nephrology, ¹Department of Internal Medicine, Taichung Armed Forces General Hospital, Taichung, Taiwan;*

²*Division of Rheumatology/Immunology/Allergy,*

⁴*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan*

Adult-onset Still's disease (AOSD) is one of the differential diagnoses of fever of unknown origin. The typical manifestations of AOSD include spiking fever, an evanescent skin rash, and arthralgia. However, impairment of liver function may also be the first symptom of AOSD. Due to the lack of appropriate laboratory examination, the diagnosis of AOSD is difficult, and with abnormal liver function being one of the minor criteria of AOSD, it is difficult to correlate with the disease. We describe the case of a patient with abnormal liver function who was first diagnosed with non-alcoholic fatty liver and finally with AOSD. Through this case, we could learn a lesson from the manifestations of AOSD, which are different from other common causes of impaired liver function. (*J Intern Med Taiwan* 2019; 30: 402-407)