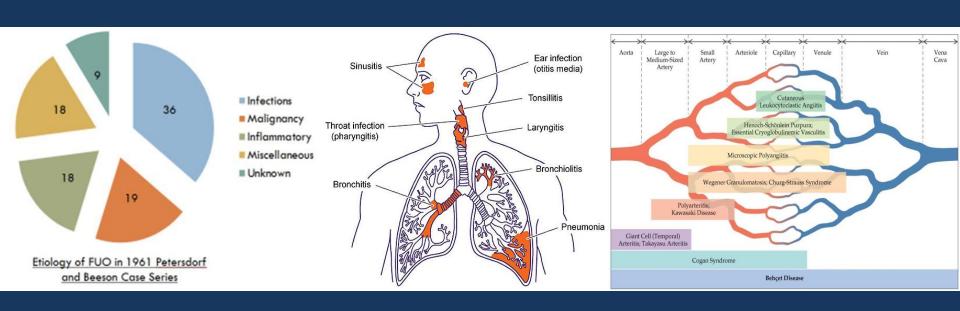
### 發燒之病生理評估診斷及處置



#### 國軍左營總醫院

風濕免疫過敏科 戴舜邦 醫師

### 體溫

- 人體的體溫是受下視丘體溫調節中樞所控制,若體溫調節中樞受"發熱原(Pyogens)"影響造成設定點溫度增高即產生發燒的情形。
- 一個人正常體溫會隨著生理節律有早低晚高變化,通常在清晨 04:00左右最低,而傍晚18:00最高,而一天內的變異可達0.5℃。
- 經期變化、排卵前2週:較低;排卵後:升高約0.6℃。
- 年龄大小因素也會影響,一般小孩子的體溫較老年人為高。

### 體溫的測量

- 口溫測量是把水銀體溫計放在舌頭下雙唇緊閉量五分鐘後 測量溫度,若使用電子溫度計只需30秒;
- 對於嬰兒可使用測量肛溫的方式。
- 腋溫是把腋溫計放入腋下的最頂端,夾住五分鐘以上,相 對上比較不正確。
- 目前常使用的方式是利用紅外線掃描耳膜或是顳動脈血流得到耳溫及額溫,對於耳溫槍或是額溫槍的測量可因操作者的測量方式而產生不同結果。

### 體溫須多高才能符合發燒的定義呢?

醫學上,常以核心溫度(core temperature)>38℃來判定發燒,但是目前許多測量方式並不能反映個體的實際核心體溫,所以我們可依據體溫的測量方式對發燒有不同的定義:一般而言,腋溫>37℃,口溫>37.5℃,肛溫>38℃,耳溫>38℃,額溫>38℃可視為發燒。此外,我們尚須考慮患者年齡、測量時間點、或是患者是否剛活動後或攝取食物後,才能做正確的體溫判斷。

	正常溫度(攝氏)	發燒定義(攝氏)
腋溫	<b>36~37</b> °C	37℃以上
口溫	<b>36.5~37.5</b> °ℂ	37.5℃以上
耳溫	<b>37~38</b> ℃	38℃以上
肛溫	<b>37~38</b> ℃	38℃以上

# 致熱原Pyrogen

- 發燒大都為發炎反應之病理現象,也是啟動免疫系統的表徵。
- 致熱原(pyrogens)泛指一切所有會引起人體或動物體溫升高 的物質。
- 致熱原一般又分為外致熱原和內致熱原。前者來自宿主身外, 後者源於宿主體內。

### 外致熱原(exogenous pyrogens)

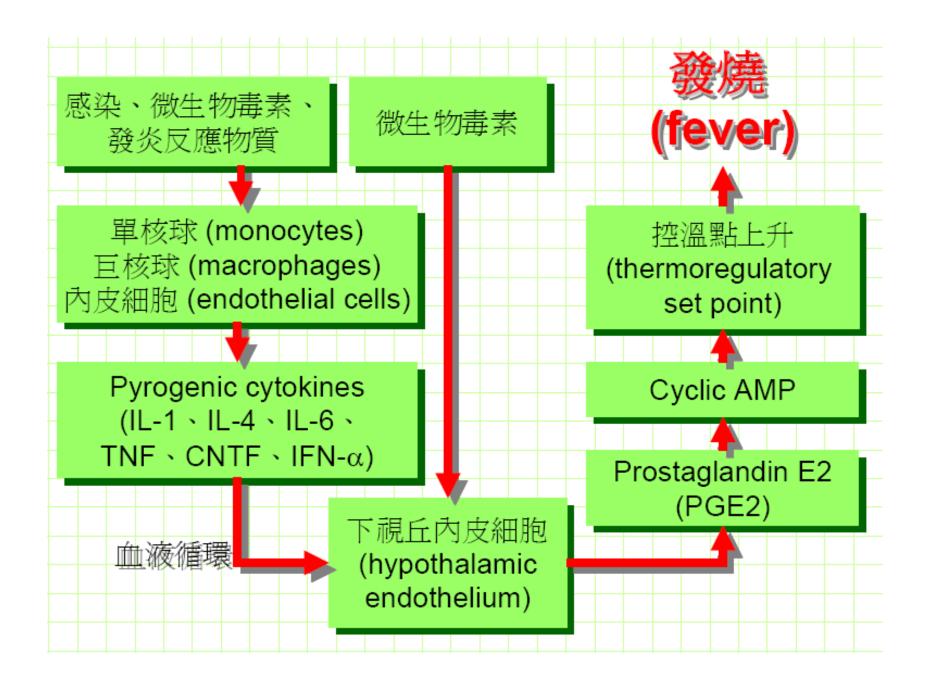
- 1. 生物性病原體:革蘭陰性細菌菌壁含有的內毒素 (endotoxin),是脂多糖和蛋白質複合物。內毒素可激活 產內生致熱原細胞,使其釋放白細胞致熱原而致發熱。從 革蘭陽性細菌體分離出的外毒素(exotoxin)、病毒、真 菌、也是強的發熱激活物,螺旋體感染亦可引起發熱。
- 2. 某些非傳染性致炎物如尿酸結晶等非傳染性炎性滲出液也 具有激活產內生致熱原細胞的作用。
- 3. 抗原-抗體復合物和淋巴因子: 自身免疫性疾病時的發熱, 是由於抗原-抗體復合物和淋巴因子的作用激活了產內生 致熱原細胞而釋放白細胞致熱原所致。

### 內致熱原(endogenous pyrogens)

- 主要和人體內免疫細胞所分泌出的致熱物質,如細胞激素 (cytokines)、抗原抗體之免疫複合物、補體(complement)、類固醇荷爾蒙(steroid hormone)等物質有關。
- 這些物質可直接刺激如血液內之單核球、巨噬細胞或內皮細胞後,產生內生性熱原進入循環而致熱。可致熱的細胞激素(pyrogenic cytokines)包括:第一介白素(interleukin-1)、第六介白素(interleukin-6)、腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )及干擾素 $\alpha$ (interferon  $\alpha$ )等。
- 這些致熱細胞激素可刺激下視丘內皮細胞產生前列腺素E2,刺激調溫中心的神經末梢而提高下視丘控溫點,同時亦會刺激週邊組織而產生肌肉或關節疼痛的症狀。

IL-1 $\beta$ /IL-6/TNF- $\alpha$ **Bone marrow Hypothalamus** Liver Fat, muscle **Dendritic cells** endothelium **Acute-phase** Neutrophil **Protein and** TNF-α Increased proteins mobilization body stimulates energy (C-reactive mobilization migration temperature protein, to allow to lymph mannoseincreased nodes and binding lectin) maturation body temperature Decreased viral and **Activation of** Initiation of **Phagocytosis** bacterial replication complement adaptive Increased antigen processing Opsonization immune **Increased specific** response immune response

Figure 2-51 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

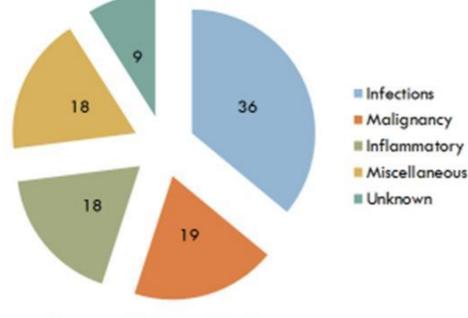


### 發燒的原因

引起發燒的原因有哪些呢?感染,發炎反應,例如:上呼道感染、肺炎、尿道炎、腸胃炎、蜂窩性組織炎是常見的原因。其次,腫瘤、自體免疫疾病、內分泌疾病、藥物熱也須列入考慮。若反覆發燒攝氏38.3度以上超過三週,或就診三次、住院三天以上仍查不出原因,這類的發燒則歸類為"不明熱",約20%的

最後出院時仍查不出原因。

不明熱診斷入院的病人,



Etiology of FUO in 1961 Petersdorf and Beeson Case Series

	Common Ca	auses of Pediatric FU	0
Infectious Bacterial		Noninfectious Oncologic	
Bartonella	Pyelonephritis	Lymphoma	
Brucellosis	Rat-bite fever	Langerhans cell histiocytosis	
Endocarditis	Salmonellosis	Neuroblastoma	
Leptospirosis	Tuberculosis	Hemophagocytic lymphohistiocytosis	
Mastoiditis	Tularemia		
Mycoplasma	Nontuberculous mycobacteria		
Viral		Autoimmune	
Adenovirus	Hepatitis viruses	Behçet disease	Polyarteritis nodosa
Arbovirus	Herpes simplex virus	Inflammatory bowel disease	Sarcoidosis
Cytomegalovirus	Picornavirus	Hyperthyroidism	Systemic lupus erythematosus
Enterovirus	Human immunodeficiency	Granulomatosis with polyangiitis	Subacute thyroiditis
Epstein-Barr virus	virus	Juvenile idiopathic arthitis Kawasaki disease	Antiphospholipid antibody syndrome
Other Infectious		Other Noninfectious	
Blastomycosis	Malaria	Diabetes insipidus	Pancreatitis
Cryptosporidium	Psittacosis	Drug fever	Serum sickness
Ehrlichiosis	Q fever	Factitious fever	Cyclic neutropenia
Histoplasmosis	Toxoplasmosis	Familial dysautonomia	Kikuchi-Fujimoto disease
Leishmaniasis	Visceral larva migrans	Periodic fever syndromes	
Lymphogranuloma venereum	Rocky Mountain spotted fever		

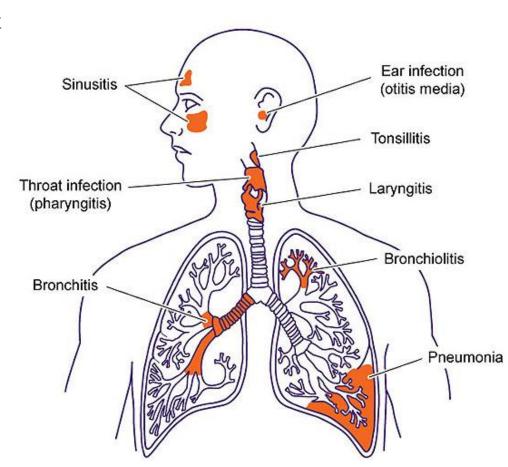
感染性發燒

# Respiratory tract infection

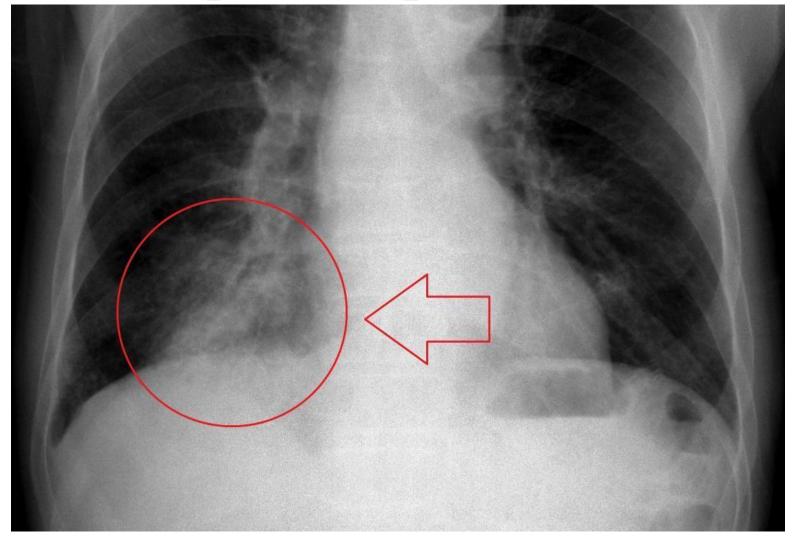
- These symptoms include:
- Congestion, either in the nasal sinuses or lungs
- Runny nose \cough \sore throat
- Fatigue
- High fever and chills.

#### Other serious symptoms are:

- Difficulty breathing
- Dizziness
- Low blood oxygen level
- Loss of consciousness

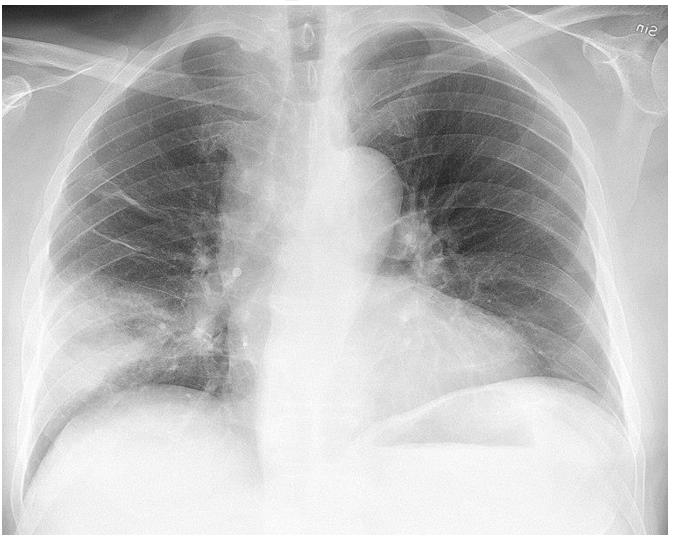


# Aspiration pneumonia



• Germs in the lungs cause aspiration pneumonia. Image credit: Melvil, (2017, November 13).

# Lobar pneumonia



X-ray of lobar pneumonia

# 纖漿菌 Mycoplasma

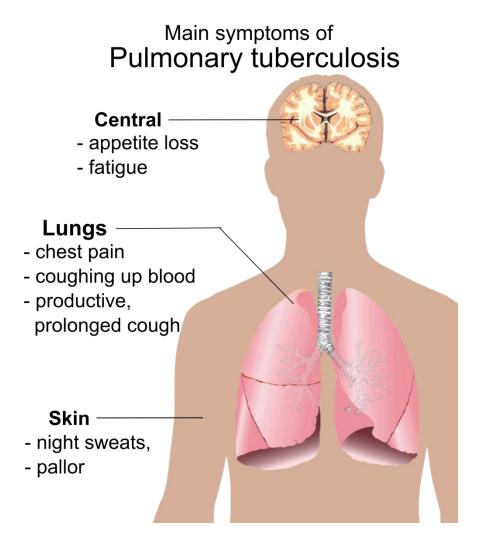
- 黴漿菌是一種介於細菌與病毒之間而且是目前發現最小並且能自行 繁殖的病原體,可以引起咽炎、支氣管炎及肺炎。
- 最好發的年齡是5-15歲,但5歲以下的幼兒仍然可以見到發生感染的情形。
- 此病的潛伏期約10-14天;傳染方式是以唾液飛沫及鼻腔分泌物經由親密接觸所形成的,年齡越小的病童症狀越輕微,反而是年齡較大的學齡兒童或是青少年,症狀反而較明顯且嚴重;接著病童可能會有陣發性的咳嗽甚至有痰。除此之外,還可以引起其他的併發症如中耳炎、頸部淋巴腺炎、扁桃腺炎,甚至可以引起身體重要器官如中樞神經、心臟、肝臟、腸胃道、血液、肌肉及關節病變。另外有一些病人也會出現全身性皮疹,或多形性紅斑;有些氣喘的病童,可以因為黴漿菌感染而使氣喘發作症狀變的更嚴重。

### 流感 Influenza

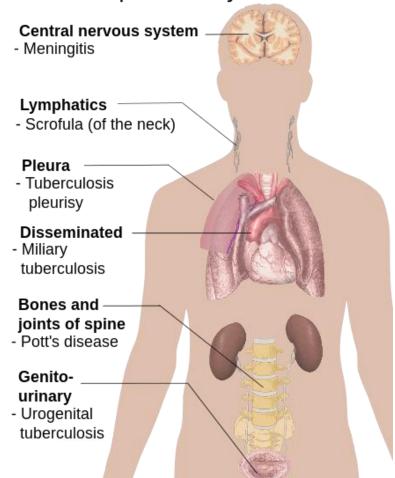
流感為急性病毒性呼吸道疾病,常引起發燒、頭痛、肌肉痛、疲倦、流鼻涕、喉嚨痛以及咳嗽等,但通常均在2~7天內會康復。流感病毒可分為A、B、C三種型別,其中只有A型及B型可以引起季節性流行。台灣主要流行的季節性流感病毒有A型流感病毒的H3N2亞型與H1N1亞型,以及B型流感病毒等3類。

	<b>A型流感</b> (甲型)	<b>B型流感</b> (乙型)	<b>C型流感</b> (丙型)
感染	哺乳動物(包括人) 及鳥類	<b>♦</b>	人、豬
說明	→ 不斷變異 引起季節性流感常見的有: H1N1、H1N2和H3N2 引起全球性大流行的有: H5、H7及H9	♣ 不會迅速變異 分為山形株 (Yamagata) 與維多利亞株 (Victoria)	沒有亞型分類

### Tuberculosis (TB)



#### Main sites of Extrapulmonary tuberculosis

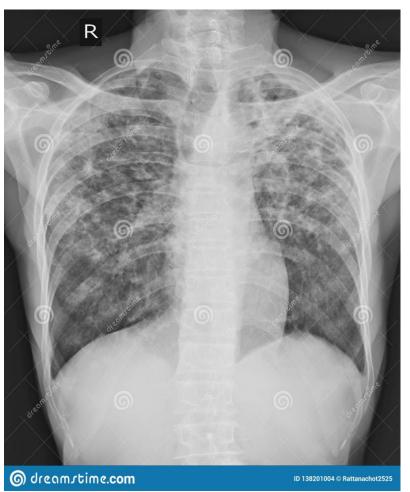


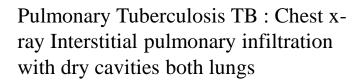


Chest X-ray showing widespread, ill-defined and nodular shadowing (Photograph: Dr Ian Campbell)



Primary pulmonary tuberculosis in 18-year-old boy with typical radiographic findings. Chest radiograph shows patchy consolidation, nodules, and cavities (arrows) in bilateral upper lung zones.







CXR showing miliary tubercles with coarse nodular infiltrates scattered over both lung fields.

### 感染性心內膜炎

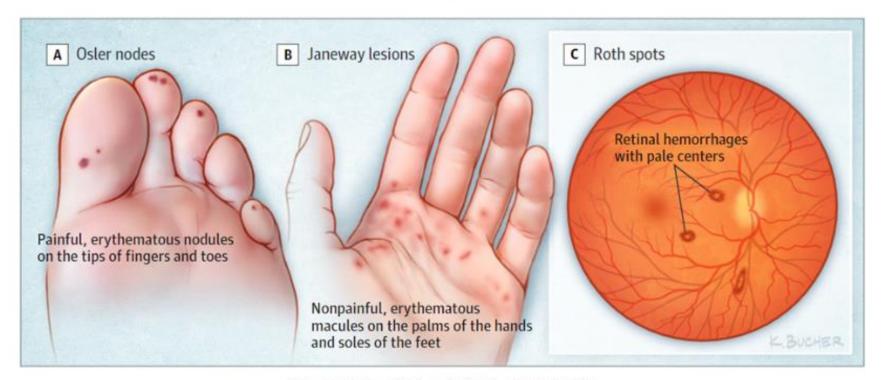
#### (Infective Endocarditis)

- 心內膜炎的發生是當細菌進入血流後,細菌在心臟缺損的邊緣或 異常瓣膜的表面生長,最常是從牙科的診療過程,但也可從 有關胃腸或泌尿道的診療措施中發生。一旦心臟內膜的表面感染了細菌,它們會繼續生長產生較大的菌塊"贅生物",贅生物會脫落並隨血流流到肺、腦、腎和皮膚。
- 心內膜炎的症狀和徵候為多起伏而長期的發燒(超過2-3天),且沒有明顯的原因,此為最重要的徵象。對患有發紺性心臟病的病童這一點特別注意。其他徵象和症狀包括食慾差、衰弱或疲倦、關節痛、皮膚紅疹及心雜音的改變。心內膜炎所引起的這些症狀的變化較可能發生在牙科,或有關胃腸或泌尿道的診療程序。血液培養在24小時內常可獲得3-5個陽性血液培養,且通常可據此確定診斷。

Osler結節

Janeway病灶

Roth斑點



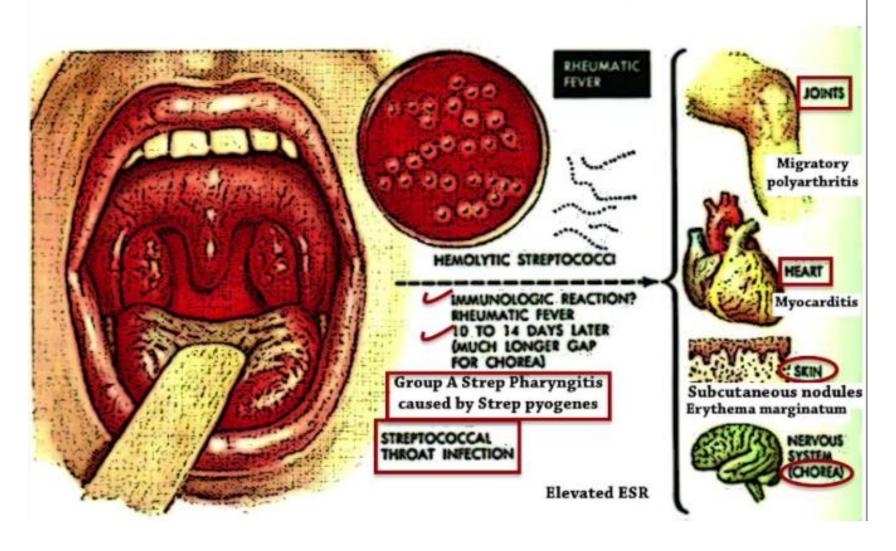
典型但不常見的週邊表徵

資料來源: JAMA. 2018;320:72-83.

### 風濕熱 Rheumatic fever

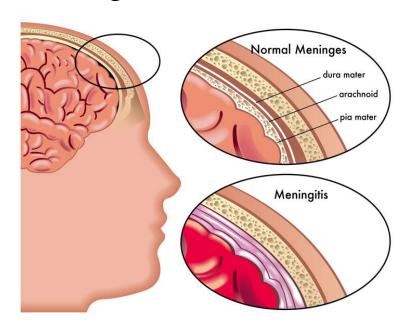
- 急性風濕熱可能伴隨化膿性鏈球菌感染喉嚨後出現,此機制和產生抗體對抗自身組織有關。
- · 該疾病會在喉嚨感染後的二至四週後發生。臨床症狀包括發燒、多處關節疼痛、不自主肌肉動作,以及會發癢但不常見的皮疹,稱為風濕性邊緣性皮疹,超過一半之臨床案例會侵犯心臟。若造成永久心臟瓣膜受損則稱為風濕性心臟病(rheumatic heart disease, RHD),通常是多次風濕熱後出現,但也有單一次風濕熱後就出現的案例。瓣膜受損會導致心臟衰竭,瓣膜異常也會增加心房顫動及感染性心內膜炎的風險。

# Rheumatic fever-pathogenesis



### Meningitis

- The most common symptoms are fever, headache and neck stiffness. Other symptoms include confusion or altered consciousness, vomiting, and an inability to tolerate light or loud noises.
- Young children often exhibit only nonspecific symptoms, such as irritability, drowsiness, or poor feeding.
- Meningitis caused by meningococcal bacteria may be accompanied by a characteristic rash.



### Enteritis

- Symptoms of enteritis can start anywhere from a few hours to a few days after infection. Symptoms may include:
- Diarrhea
- Nausea and vomiting
- Loss of appetite
- Abdominal cramps and pain
- Pain, bleeding, or mucus-like discharge from the rectum
- Fever

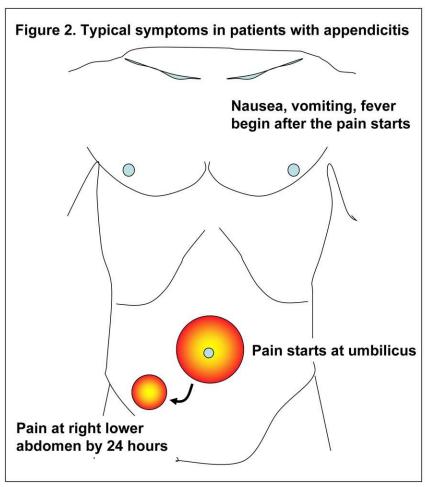


### **Appendicitis**

• Dull pain near the navel or the upper abdomen that becomes sharp as it moves to the lower right abdomen. This is usually

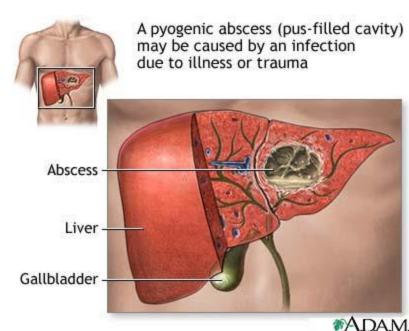
the first sign.

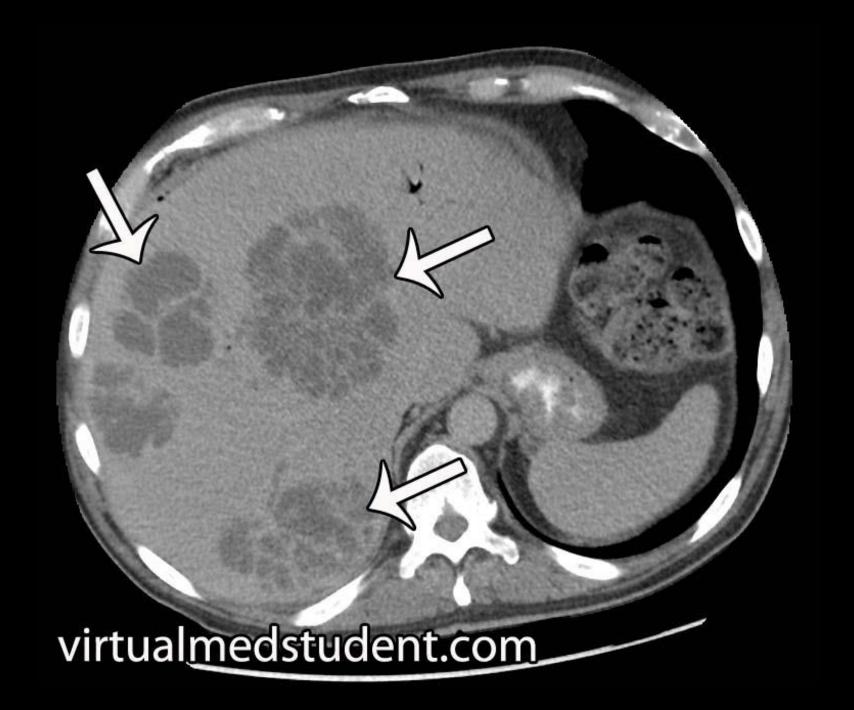
- Loss of appetite
- Nausea and/or vomiting soon after abdominal pain begins
- Abdominal swelling
- Inability to pass gas
- Painful urination



#### Liver abscess

- The typical clinical manifestations of pyogenic liver abscess are fever and abdominal pain. Other common symptoms include nausea, vomiting, anorexia, weight loss, and malaise.
- Abdominal pain, guarding, rocking tenderness (pain caused by gently rocking the patient's abdomen), and even rebound tenderness.
- About one-half of patients
   with liver abscess have
   hepatomegaly, right upper quadrant
   tenderness, or jaundice.





### Biliary tract infection

- The most common infecting organisms are Enterobacteriaceae ascending from the gastrointestinal tract.
- Only a third of patients present with Charcot's triad (right upper quadrant pain, fever and jaundice).
- Imaging of the liver, gallbladder, biliary tract and pancreas by ultrasound, CT or MRI usually identifies the presence of an obstruction, the cause of the obstruction, and the level at which the obstruction is occurring.

R. hepatic o

Distal common

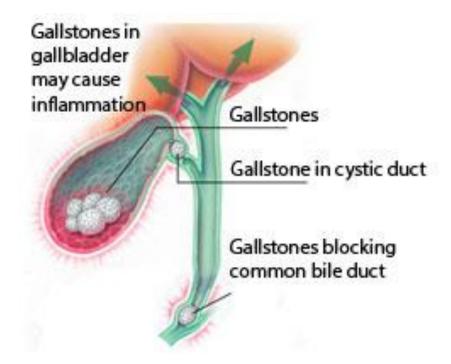
Cystic d.

L. hepatic d.

Common bile d.

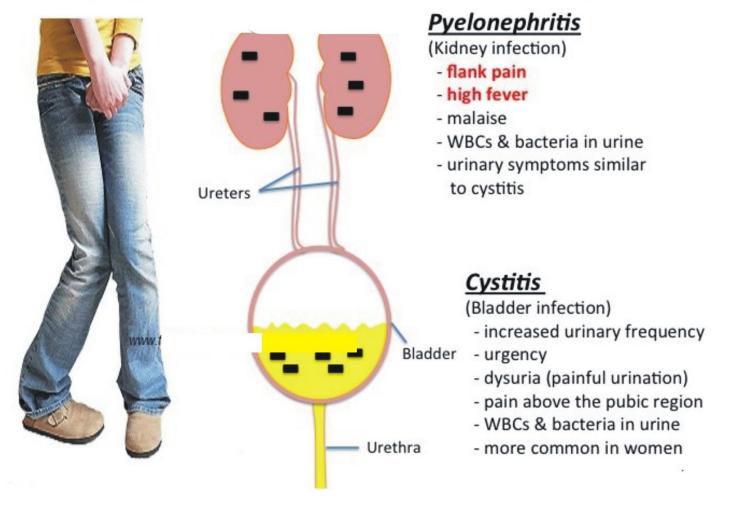
# Acute Cholecystitis

- Gallbladder stones are an extremely common disorder and are usually asymptomatic. If the cystic duct obstruction persists, the gallbladder becomes inflamed and the patient develops cholecystitis, an acute inflammation and infection of the gallbladder.
- Right upper quadrant abdominal pain, nausea, and vomiting
- Ultrasound reveals thickened gallbladder wall.



### Urinary tract infection

#### Symptoms of Urinary Tract Infection(UTI)



### Cellulitis

- Cellulitis is a common
  - potentially serious bacterial skin infection
- Cellulitis appears as a swollen red area of skin
  - feels hot and tender
  - it may spread rapidly
- Skin on lower legs is most commonly affected
  - though cellulitis can occur anywhere on body or face



Infected left shin

### Septic arthritis

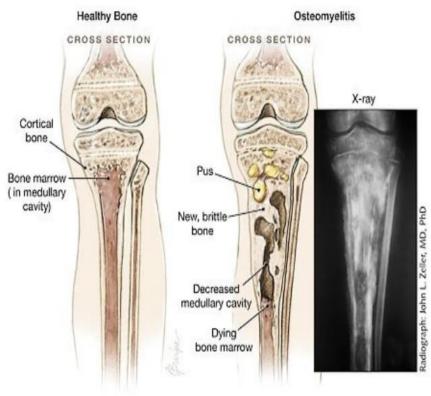
- Bacteria spread through the bloodstream to a joint.
- It may also occur when the joint is directly infected with a microorganism from an injury or during surgery.



### Osteomyelitis

• The original site of infection is elsewhere in the body, and spreads to the bone by the blood. Infection of the bone, most often of the cortex or medullary portion.

- Bone pain
- Fever
- General malaise
- Local swelling, redness, and warmth
- Chills
- Excessive sweating
- Low back pain
- Swelling of the ankles, feet, and legs



# 登革熱 Dengue fever

- 登革熱(Dengue fever),是一種由登革病毒所引起的急性 傳染病,這種病毒會經由蚊子傳播給人類。並且依據不同的 血清型病毒,分為Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ四種型別,而每一型都具 有能感染致病的能力。
- 臨床上重複感染不同型登革病毒,可引起宿主不同程度的反應,從輕微或不明顯的症狀,到發燒、出疹的典型登革熱,或出現嗜睡、躁動不安、肝臟腫大等警示徵象,甚至可能導致嚴重出血或嚴重器官損傷的登革熱重症。

- 登革病毒的結構包括3種結構蛋白(structural protein)和7種非結構蛋白(nonstructural protein),其中核心蛋白(core protein)、膜蛋白(membrane protein)及套膜蛋白(envelope protein)是三個結構蛋白,分別參與病毒顆粒的形成。另外還有七個非結構性蛋白NS1、 NS2A、 NS2B、 NS3、 NS4A、 NS4B 及NS5 ,這些非結構性蛋白可能參與病毒基因體複製。
- 其中非結構蛋白NSI antigen在感染初期可於感染者血清中 偵測到,所以用來研發登革熱快速診斷試劑。登革熱NSI抗 原快速診斷試劑可檢驗NSI抗原;並可合併IgM、IgG抗體檢 測。

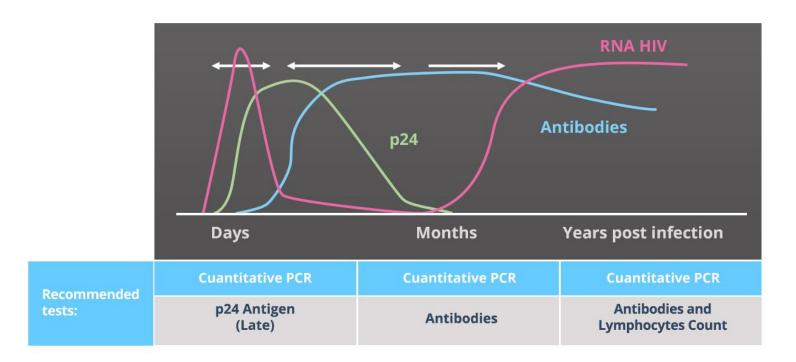
## 人類免疫缺乏病毒

## (Human Immunodeficiency Virus, HIV)

- HIV是一種稱為人類後天免疫缺乏的病毒,它是經由體液 (如:血液或精液)傳染。愛滋病毒的感染途徑主要有兩種 :與愛滋病毒感染者發生無保護措施的各種性行為,或共用 針頭而感染。此外,愛滋病毒亦可經由婦女懷孕、生產或哺 乳時,傳染給胎兒。
- 一旦感染愛滋病毒,病毒會經由血液帶至全身,並破壞人類 免疫系統中稱為 CD4+的血球細胞。當愛滋病毒病毒進入 CD4+細胞後,會自行進行複製,並破壞CD4+細胞。當血液中 的病毒數量越來越多時,CD4+細胞的數量則會逐漸減少,因 而使身體的免疫力缺乏 (immunodeficiency)。

- 感染愛滋病毒(HIV)的人在CD4+降至200cells/mm3以下或 因免疫系統能力下降而出現伺機性感染,便稱為後天免疫 缺乏症候群,也就是一般的說法—AIDS (the acquired immunodeficiency syndrome)。
- 目前國內大部分的實驗室都是以ELISA方法進行HIV篩檢。
- 對於篩檢陽性者,需進一步以西方墨點法進行確認。
- 高度懷疑的族群,為了避免空窗期,可能需要再檢測p24 抗原或以分生法直接檢測病原體,或是在一段時間後繼續 追蹤檢測。

p24抗原是構成愛滋病病毒的其中一種蛋白質,當首次感染愛滋病病毒時,身體會出現大量p24抗原。相比愛滋病抗體,p24抗原可較早於血液中檢測得到,最早在發生性行為16至19日後檢測到,配合愛滋病病毒抗體檢測,大多數受愛滋病病毒感染的人可在4星期或以後檢測得到。



# 發燒與自體免疫疾病

# 系統性紅斑狼瘡 Systemic lupus erythematosus, SLE

- 全身性紅斑狼瘡是一種慢性且變化多端的疾病,在病程中會可能會出現蝴蝶狀紅疹、發燒、關節疼痛、水腫、口腔潰瘍、頭髮易脫落、貧血、視力變化、癲癇、精神神經病變以及手指頭遇冷後發青發白的雷諾氏現象等等。
- 依據美國風濕病醫學會所訂定之包含臨床及實驗數據的診 斷標準,總共十一項條件中需有四項符合方可診斷為全身 性紅斑狼瘡。









- Discoid lupus lesions are often red, scaly, and thick.
- Usually they do not hurt or itch.
- Over time these lesions can produce scarring and skin discoloration (darkly colored and/or lightly colored areas).
- Discoid lupus lesions can be very photosensitive.

### Oral apthae





- Oral apthae in SLE patients tend to last longer, be larger, and appear most often on the hard palate, or roof of the mouth.
- They may be painful or painless, and are an indicator of active disease.





Jaccoud's deformity is a chronic deformity characterized by ulnar deviation of the second to fifth fingers and subluxation of the metacarpophalangeal (MCP) joints, which are voluntarily correctable by the patients.





# Lupus pneumonitis





• (A) Acute lupus pneumonitis in a 45 year old man. He was treated with corticosteroids and a follow up chest radiograph (B) at four weeks revealed considerable improvement.

# pleural effusion



- Chest radiograph showing left pleural effusion in a 50 year old man with arthritis, fever, and high titre anti-DNA. Thoracentesis demonstrated typical LE cells.
- Reproduced with permission from Orens et al.3

## Acute alveolar haemorrhage



- Figure 4 Acute alveolar haemorrhage.
   Chest radiograph showing extensive
   bilateral alveolar infiltrates in a 22
   year old woman with SLE,
   haemoptysis, and anaemia.
- Reproduced with permission from Keane et al.30

## pulmonary hypertension



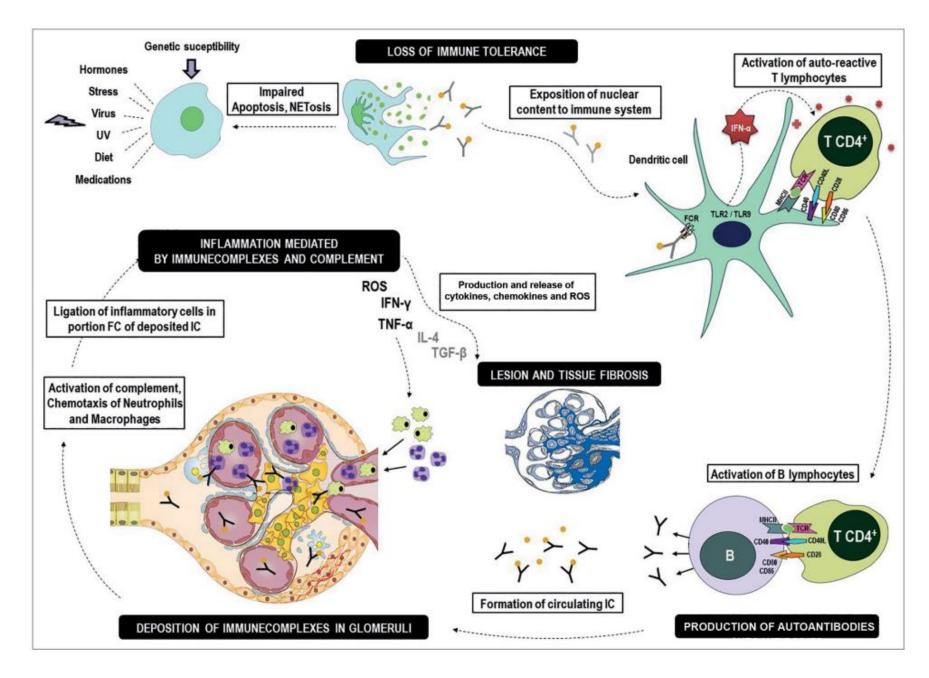
- Figure 5 Chest radiograph from a woman with severe pulmonary hypertension (pulmonary artery pressure 120/60).
- Note the prominent pulmonary arteries bilaterally with straightening of the left heart border and attenuation of the peripheral vessels.
- Reproduced with permission from Orens et al.3



Osler's Nodes: Painful, erythematous nodules associated with bacterial endocarditis. Photo credit, Josh Fierer, M.D.



- Janeway lesions are irregular, nontender hemorrhagic macules located on the palms, soles, thenar and hypothenar eminences of the hands, and plantar surfaces of the toes.
- They typically last for days to weeks. They are usually seen with the acute form of bacterial endocarditis.
- Histologically, Janeway lesions consist of microabscesses in the dermis with thrombosis of small vessels without vasculitis.



Pediatric lupus nephritis J. Bras. Nefrol. vol.41 no.2 São Paulo Apr./June 2019 Epub Nov 14, 2018

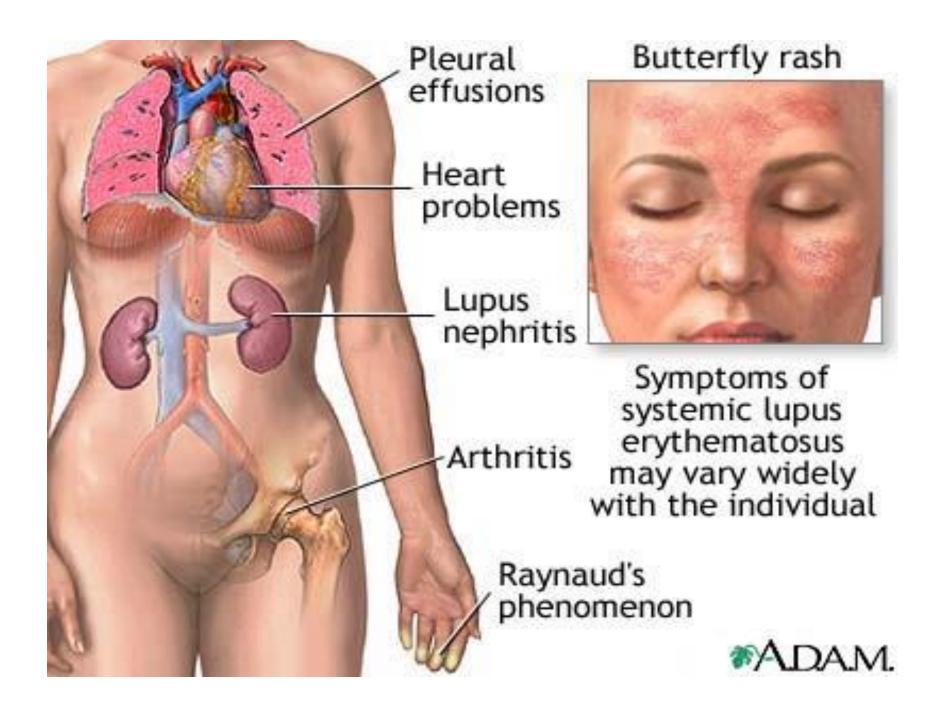


Table 515 5 blagi	Tostic Criteria for Systemic Eupas Erythematosas
Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences

Table 313-3 Diagnostic Criteria for Systemic Lunus Frythematosus

Photosensitivity Exposure to ultraviolet light causes rash

Includes oral and nasopharyngeal ulcers, observed by physician

Pleuritis or pericarditis documented by ECG or rub or evidence of effusion Serositis

Proteinuria >0.5 g/d or ≥3+, or cellular casts Renal disorder Neurologic disorder Seizures or psychosis without other causes

Discoid rash

Oral ulcers

antibodies

Arthritis

Hemolytic anemia or leukopenia (<4000/L) or lymphopenia (<1500/L) or thrombocytopenia (<100,000/L) in the absence of Hematologic disorder offending drugs

Immunologic disorder Anti-dsDNA, anti-Sm, and/or anti-phospholipid

to induce ANAs

Antinuclear | An abnormal titer of ANA by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time in the absence of drugs known

If ≥4 of these criteria, well documented, are present at any time in a patient's history, the diagnosis is likely to be SLE. Specificity is ~95%; sensitivity

is ~75%.

**Note:** ANA, antinuclear antibodies; dsDNA, double-strand DNA; ECG, electrocardiography.

Source: Criteria published by EM Tan et al: Arthritis Rheum 25:1271, 1982; update by MC Hochberg, Arthritis Rheum 40:1725, 1997.

Nonerosive arthritis of two or more peripheral joints, with tenderness, swelling, or effusion

Histologic abnormalities in blood vessels may also determine therapy. Patterns of vasculitis are not specific for SLE but may indicate active disease: leukocytoclastic vasculitis is most common (Chap. 319).

Erythematous circular raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur

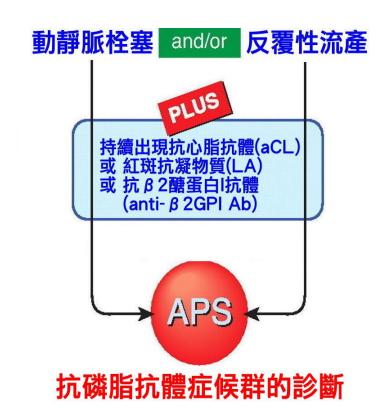
### 美國風濕病學會 (ACR) 的全身性紅斑性狼瘡 (SLE) 的診斷依據

項目	定義	
險類紅斑	爾骨突起部位產生扁平或隆起,但形狀固定的紅斑,似乎不會長在法令紋處	
開盤狀紅斑	紅斑・蒜起的斑點・周圍產生角質化皮與及毛孔阻塞現象・早期病變處可能產生萎縮性疤痕	
光敏感性	對日光產生異常反應,造成皮膚出疹,可由患者病史或醫師觀察判定	
口腔溃疡	口腔或舞蹈潰瘍・通常不會疼痛・由醫師觀察得知	
爾節炎	2個以上的周邊關節發生非腐蝕性關節炎,其特徵為種脹、壓痛或有積液	
蒙膜炎	<ul><li>-確實留發生肋膜疼痛、醫師聽診聽到助腹有摩擦音,或檢出肋膜積液,而判定患有肋膜炎;或</li><li>-與有心地圖診斷文件、醫師聽診聽到心包膜有摩擦音,或檢出心包膜積液,而判定患有心包炎。</li></ul>	
腎臟病變	<ul><li>24小時蛋白尿持續&gt;500 mg (一天 0.5 公克) 或 &gt;3+ (未定量蛋白尿時);或</li><li>尿液檢查檢出細胞異性。適可能是紅血球、血紅素、顆粒細胞、管狀細胞異性或混合細胞異性。</li></ul>	
神經病變	<ul><li>- 廣廢發作 - 未使用會引發廣廢的雜物,也無代謝素亂情形,如尿毒症,酮酸血症、電解質不平衡;或</li><li>- 精神異常 - 未使用會引發精神異常的雜物,也無代謝素亂情形,如尿毒症。酮酸血症、電解質不平衡</li></ul>	
血液病變	<ul> <li>溶血性貧血,伴有網狀紅血球增多;或</li> <li>發生2次以上白血球減少至&lt;4,000 個/mm³(4.0×10°/L);或</li> <li>發生2次以上淋巴球減少至&lt;1,500 個/mm³(1.5×10°/L);或</li> <li>未使用會減少血小板的藥物,但血小板卻減少至&lt;100×10°個/mm³(100×10°/L)。</li> </ul>	
免疫病難	<ul> <li>雙股 DNA 抗體的效價異常;或</li> <li>- 核出 Smith 抗體;或</li> <li>- 依據下列情況,判定磷脂抗體呈陽性</li> <li>□ 血清中的心磷脂抗體 IgG 或 IgM 濃度異常</li> <li>□ 以標率方式檢出很廣抗凝血因子呈陽性</li> <li>□ 血清梅毒檢測呈偽陽性(梅毒須持體 6 個月以上均呈陽性),並經梅毒螺旋體 Treponema pallidum 運動抑制試驗,或梅毒抗體間接至光染色法確定為陰性。</li> </ul>	
抗核抗糖	任一時間、經免疫螢光染色試驗或等效試驗檢出抗核抗體的效價異常、且未使用會引發狼瘡的藥物。	

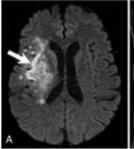
ANA = 抗核抗體; ds DNA = 雙股 DNA; lg = 免疫球蛋白。

# 抗磷脂抗體症候群 Anti-phospholipid syndrome

抗磷脂症候群的臨床表現是動靜脈 血栓或育龄婦女 反覆流產,原因是 血中有一種「抗磷脂抗體」存在, 它會使血液在血管內 凝 結 形 成 血栓。此現象可發生在身體任何部 位的動脈或靜脈內, 好發於年輕人 且以女性居多。伴隨的疾病以自體 免疫疾病如全身性紅斑狼瘡、乾燥 症等居多,癌症或其他感染過程中 也可能產生。



# 災難性抗磷脂抗體症候群. CAPS catastrophic antiphospholipid syndrome







R't MCA infarction

Ischemic bowel disease

Digital gangrene



62 Y/O female call for ER due to abdominal pain

CAPS related to probable SLE due to R't MCA infarction s/p ET intubation and ischemic bowel disease s/p EXP.LAP.

Digital gangrene of left 1st, 2nd, 4th toes.



Anti-ds DNA: 30.8—20.5—4.1 C3/C4: 44.1/15.3—92.8/14.2—150/107

B2 GP I:10-39-9.7, D-dimer: 11.77-8.75-3.75

Pulse steroid + Clexane Plasma exchange

## 血管炎 Vasculitis

- 血管炎是一類疾病的名稱,是因為免疫系統攻擊血管組織 造成。血管炎可約略分為大血管、中小血管炎。
- 有些血管炎只侷限於皮膚,沒有全身性的表現。而嚴重的全身性血管炎通常的表現有發燒、倦怠、表皮的紅疹、咳血、血尿、蛋白尿或神經痛等等(神經痛與一般關節酸痛不同,主要以燒、麻、刺痛、感覺異常表現)。

Primary Vasculitis Syndromes	Secondary Vasculitis Syndromes
Wegener's granulomatosis	Drug-induced vasculitis
Churg-Strauss syndrome	Serum sickness
Polyarteritis nodosa	Vasculitis associated with other primary diseases
Microscopic polyangiitis	Infection
Giant cell arteritis	Malignancy
Takayasu's arteritis	Rheumatic disease
Henoch-Schönlein purpura	
Idiopathic cutaneous vasculitis	
Essential mixed cryoglobulinemia	
Behçet's syndrome	
Isolated vasculitis of the central nervous system	
Cogan's syndrome	
Kawasaki disease	

### Table 319-2 Potential Mechanisms of Vessel Damage in Vasculitis Syndromes

Pathogenic immune complex formation and/or deposition

Henoch-Schönlein purpura

Vasculitis associated with collagen vascular diseases

Serum sickness and cutaneous vasculitis syndromes

Hepatitis C - associated essential mixed cryoglobulinemia

Hepatitis B - associated polyarteritis nodosa

Production of antineutrophilic cytoplasmic antibodies

Wegener's granulomatosis

Churg-Strauss syndrome

Microscopic polyangiitis

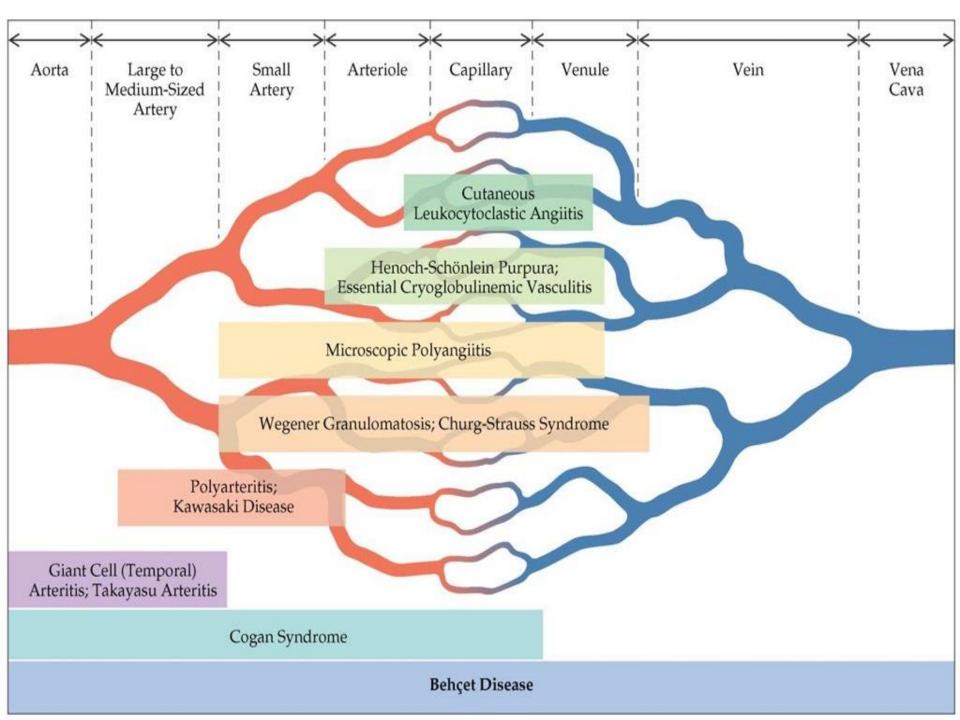
Pathogenic T lymphocyte responses and granuloma formation

Giant cell arteritis

Takayasu's arteritis

Wegener's granulomatosis

Churg-Strauss syndrome

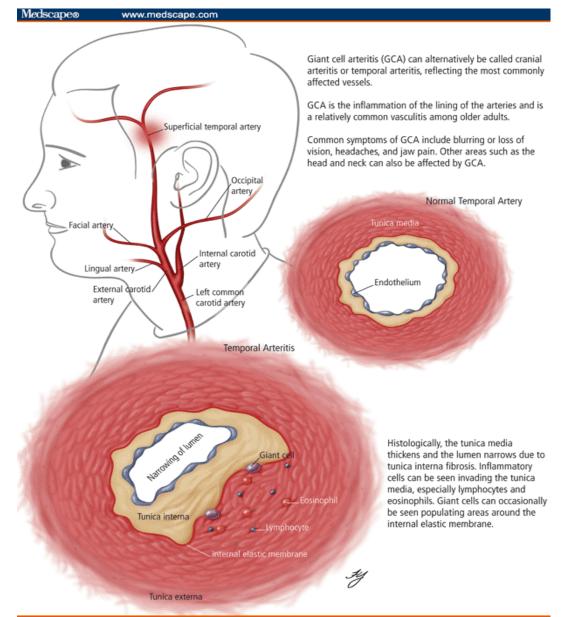


# 巨大細胞動脈炎

### Giant cell arteritis

- 巨大細胞動脈炎又可稱為顳動脈炎,是屬於全身性中大型動脈血管的發炎疾病,主要侵犯動脈壁的內彈性層;最常見的侵犯位置包括表淺顳動脈、 顏面動脈、及眼動脈等,其他如頸動脈、主動脈、鎖骨下動脈等也都有可能,但一般不會侵犯大腦血管。
- 巨大細胞動脈炎主要發生在年長者(女性為多),可以造成全身血管、神經、與眼睛的併發症。巨大細胞動脈炎可以造成疲勞、盜汗、咀嚼暫停、厭食、體重減輕、肌肉痛、局部性頭痛、視力模糊、暫時性腦缺血、主動脈瘤、主動脈剝離、甚至中風。巨大細胞動脈炎與泛肌肉痛風濕症(polymyalgia rheumatica)有著密切的關連。
- 巨大細胞動脈炎的臨床確切診斷須符合數個條件:大於五十歲、頭痛、顳動脈異常及其解剖切片證實有巨大細胞型發炎、及紅血球沉降速率高於50mm/h。只要患者一旦被懷疑是巨大細胞動脈炎,就需要施予立即的全身性類固醇治療,以避免視力喪失及其他致命性的併發症。

### Giant cell arteritis



### Polymyalgia rheumatica

### 風濕性多發性肌痛症

- 典型的風濕性多肌痛症,病患會主訴對稱性的頸部、肩膀或骨盆周圍的肌肉疼痛, 此症狀多半在不知不覺中發生,因此病患可能無法明確描訴發生的日期,不過仍約 有1/3的病患是以急性症狀為表現。
- 疼痛部位若在上肢,一般不會超過(遠於)手肘,在下肢不會超過(遠於)膝蓋;疼痛症狀在夜晚或清晨時最為嚴重,會因此影響到病患的睡眠,甚至痛到無法入眠。
- 早晨會出現僵硬的現象,因此病患會主述清晨起床困難,或穿衣、梳頭、修飾儀容有困難,經過數小時之後,症狀會獲得改善;但若一段時間沒有活動(如:長途開車或長坐後),僵硬現象會再發生,這個特性稱為 "gelling phenomenon"。
- 此外可能合併出現疲勞、體重減輕、輕微發燒或膝關節腫、腕關節腫脹,其中關節的腫脹並不是因為關節被侵蝕(erosion)破壞所引起,而是周邊的肌腱滑膜發炎所呈現之腫脹。一般不會出現如雷諾氏症候(Raynaud's phenomena)或皮膚疹。如果患者同時合併出現劇烈頭痛、複視、視覺喪失或咀嚼肌痛導致咀嚼暫停(jaw claudication),一定要警覺合併巨細胞動脈炎(giant cell arteritis, GCA)的可能性,因為風濕性多肌痛症和巨細胞動脈炎有著顯著的相關。風濕性多肌痛症患者有10-15%會出現巨細胞動脈炎,而巨細胞動脈炎的患者中50%有風濕性多肌痛症。

## Takayasu's arteritis

大動脈炎(Takayasu arterifis,TA)是一種主動脈及其主要分支以及肺動脈的慢性進行性非特異炎性疾病。在亞洲地區較多見,多發於年輕女性,男女發病比例約為1:8~9,女性的發病高峰在20歲左右,在30歲以前發病約占90%,40歲以後較少發病,而男性並沒有準確的發病年齡高峰。

全身症狀:少數患者在局部症狀或體徵出現前 可有全身不適、疲勞、發熱、食欲不振、噁心等非特異性全身症狀。

#### 局部症狀:

- 頭臂動脈型:主要累及主動脈弓及其分支,引起腦部和上肢出現不同程度的缺血。
- 胸-腹主動脈型:主要累及降主動脈或腹腔動脈,患者由於下肢動脈缺血出現出現下肢無力、酸痛、皮膚發涼和間歇性跛行等症狀,如腎動脈狹窄引起的腎血管性高血壓,以舒張壓升高明顯,患者可有頭痛、頭暈、心悸的症狀。降主動脈嚴重狹窄時,心臟排出的血液大部分流向上肢,引起上肢血壓升高,主動脈瓣關閉不全導致收縮期高血壓。
- 廣泛型:累及多處血管,屬多發性病變,具有頭臂動脈型和胸-腹主動脈型的特徵。
- 肺動脈型:約有一半的患者可合併肺動脈受累,單純肺動脈受累者罕見。可在晚期 出現輕度或中度肺動脈高壓,出現心悸、氣短或心力衰竭。

### Diagnosing Takayasu Arteritis

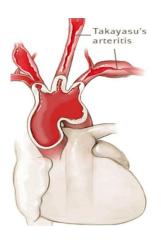
#### 1990 ACR

- Age <40years</li>
- Limb claudication
- Decreased brachial pulse
- SBP difference > 10mmHg
- Bruit over the subclavian or aorta
- Arteriogram abnormality



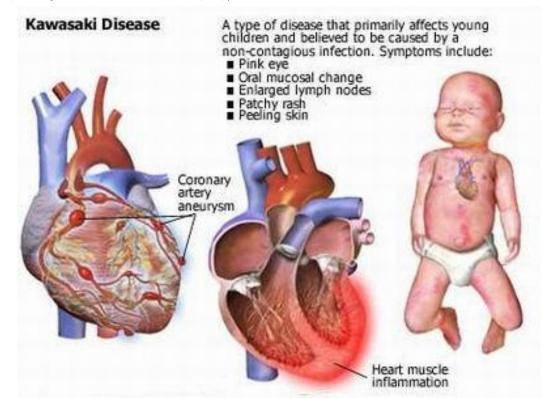
#### 1996 Sharma Modified

- Left midsubclavian artery lesion
- Right midsubclavian artery lesion
- Characteristic s/sx for ≥1 month
- ESR > 20mm/Hr
- Carotid artery tenderness
- Hypertension
- Aortic regurgitation or Annuloaortic ectasia
- Pulmonary artery lesion
- · Left mid CCA lesion
- Distal inominate artery lesion
- Descending thoracic aorta lesion
- Abdominal aorta lesion
- Coronary Artery lesion



### Kawasaki disease

川崎氏病(Kawasaki disease),又稱為川崎病或黏膜皮膚淋巴腺綜合徵(mucocutaneous lymphnode syndrome),是屬於幼兒期的一種急性疾病。此病是由日本小兒科醫師川崎富作於西元1967年首先提出報告,故名之為川崎氏病。臨床症狀: 1.發燒超過五天。2.雙眼眼白充血,但無分泌物。3.口腔黏膜,嘴唇鮮紅乾裂出血,舌頭表面有草莓舌變化。4.手掌及足部紅腫。5.非化膿性單側頸部淋巴腺腫大。6.身體軀幹出現多型性紅斑。7.卡介苗接種處紅腫。8.頭部會微歪





Child with Kawasaki disease (red eyes, dry cracked lips, red tongue)



Kawasaki's disease - edema of the hand





### Polyarteritis nodosa

(Kussmaul disease or Kussmaul-Meier disease) 多發性結節性動脈炎

結節性多動脈炎為一種全身性疾病,其主要病變為多個器官或系統的壞死性中、小動脈炎,皮損為多形性,以沿小動脈分佈的結節最多見,內臟病變以腎臟為主,是一種非肉芽腫性血管炎,多見於男性,男女比例2~3:1,可見於任何年齡,以40~60歲居多。

#### • 臨床症狀:

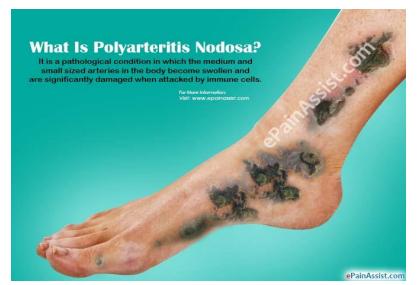
1. 不明原因發燒、疲勞、虛弱. 2. 體重減輕(非刻意減肥下)及發炎指數上升(ESR). 3. 常有腹痛、食慾降低、關節炎、肌肉疼痛.

### • 診斷標準:

- 1. CBC (WBC 上升)
- 2. ESR上升
- 3. 典型之PAN 並不一定會有Perinuclear pattern of antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) -但會出現在較小的血管發炎如: microscopic polyangiitis or leukocytoclastic angiitis.
- 4. Tissue biopsy (血管周圍出現發炎細胞浸潤)
- 5. CRP 上升

### Polyarteritis nodosa

(Kussmaul disease or Kussmaul-Meier disease) 多發性結節性動脈炎

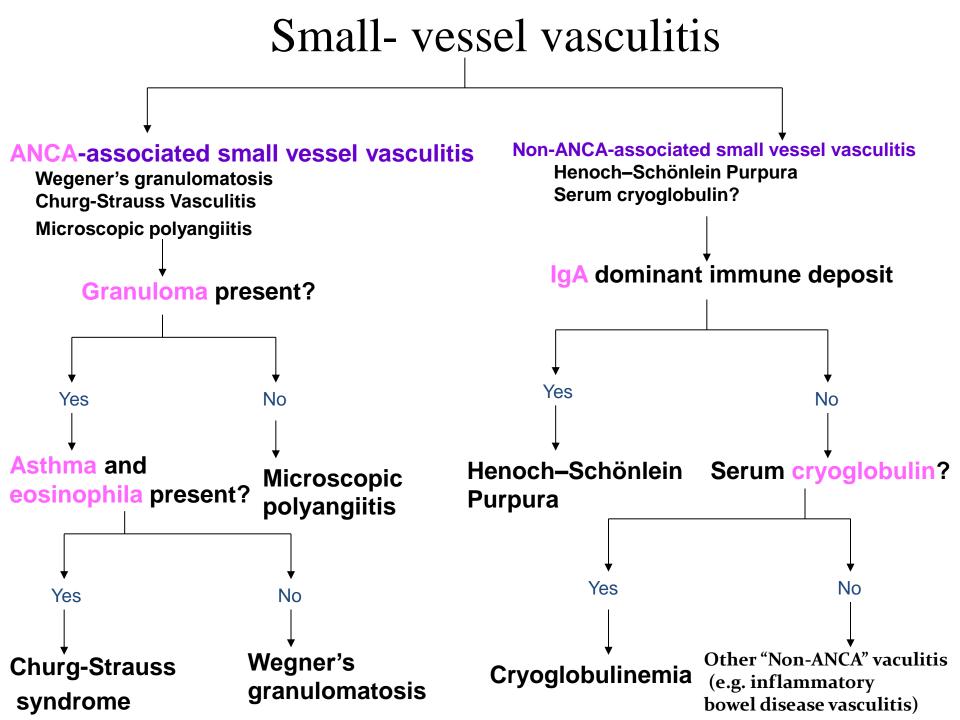




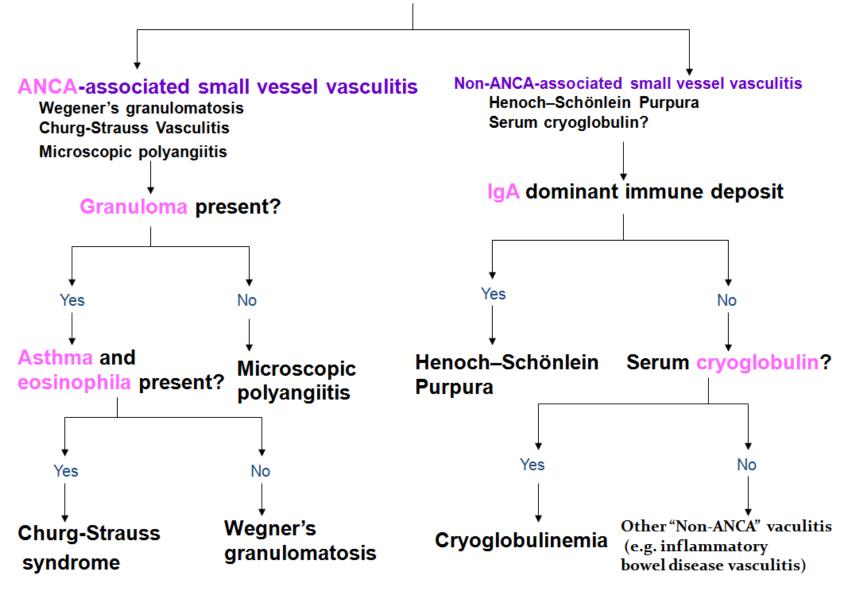








#### Small- vessel vasculitis

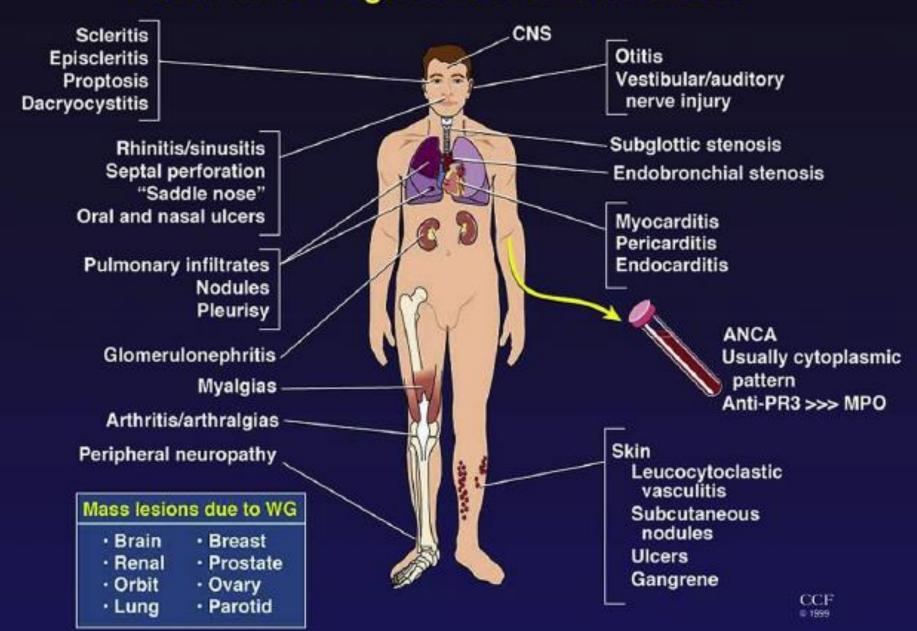


## Granulomatosis with polyangiitis

(韋格納肉芽腫 Wegener's granulomatosis, WG)

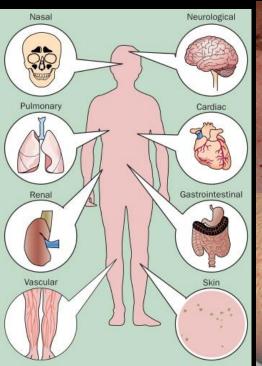
- 是一種壞死性肉芽腫性血管炎。
- 病變累及小動脈、靜脈及毛細血管,偶爾累及大動脈,其病理以血管壁的炎症為特徵。
- 主要侵犯上、下呼吸道和腎臟,韋格納內芽腫通常以鼻黏膜和肺 組織的局灶性肉芽腫性炎症為開始,繼而進展為血管的彌漫性壞 死性肉芽腫性炎症。
- 臨床常表現為鼻和副鼻竇炎、肺病變和進行性腎功能衰竭。還可累及關節、眼、皮膚,亦可侵及眼、心臟、神經系統及耳等。
- 該病男性略多于女性,從兒童到老年人均可發病,最近報道的年 齡範圍在5-91歲之間發病,但中年人多發,40~50歲是本病的高 發年齡,平均年齡為41歲。

(Granulomatosis with polyangiitis)
Features of Wegener's Granulomatosis



# Churg-Strauss syndrome (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)

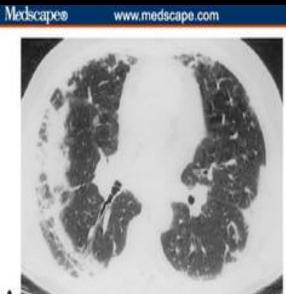
- Churg-Strauss症候群,又稱過敏性肉芽腫血管炎(also known as Allergic granulomatosis),患者血中嗜伊紅性白血球升高,常伴有氣喘或過敏性鼻炎。
- 病理變化為血管壁及血管外肉芽腫形成,組織內嗜伊紅性白血球浸潤等表現。各年齡均可發現,男性略多於女性。
- 影像學檢查可發現肺內浸潤,有時胸膜浸潤或胸腔積液、肺門淋巴結腫大。
- 2/3的患者有皮膚方面損害,2/3患者可出現多發性或單發性神經炎,為一種非對稱性的運動和感覺異常,感覺異常比運動障礙更常見,多發生在下肢,特別是坐骨神經及其分支,少數可侵襲中樞神經,引起缺血性視神經炎。1/2患者EKG方面出現異常,可能與冠狀動脈血管炎有關,1/4的患者可發展出現鬱血性心臟衰竭,是本病死亡主要原因。
- 有些患者可出現腸系膜血管炎、回盲部和降結腸多發性潰瘍;有時因肉芽腫 形成結節性腫塊,壓迫胃腸道,引起腸梗阻。嚴重者還因嗜伊紅性白血球侵 犯漿膜,出現腹水及腹部包塊。
- 過敏性肉芽腫腎臟損傷相對較輕,主要表現為血尿或蛋白尿。
- 腓腸肌痙攣性疼痛往往是過敏性肉芽腫血管炎期早期表現,有1/3的患者有多關節痛和關節炎。

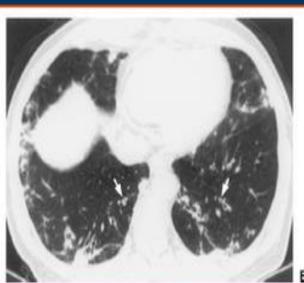












### Microscopic Polyangiitis

- 顯微鏡下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)是一種主要累及小血管的系統性壞死性血管炎,可侵犯腎臟、皮膚和肺等臟器的小動脈、微動脈、毛細血管和小靜脈。常表現為壞死性腎小球腎炎和肺毛細血管炎。1948年,Davson等首次提出在結節性多動脈炎中存在一種以節段性壞死性腎小球腎炎為特徵的亞型,稱之為顯微鏡下多動脈炎(microscopic polyarteritis)。目前普遍認為顯微鏡下多血管炎為一獨立的系統性壞死性血管炎,很少或無免疫複合物沉積,常見壞死性腎小球腎炎以及肺的毛細血管炎。
- · 臨床特徵包括全身症狀,如發熱、厭食、消瘦、乏力,和腎功能衰竭。多數患者可有血尿和蛋白尿。急進性腎小球腎炎很快可能會出現。因為許多不同的器官系統可能參與其中,在MPA可能有廣泛範圍的症狀。患者的神經病變,由"肌電圖"(EMG)可顯示出一種"感覺運動性周圍神經病"(sensorimotor peripheral neuropathy)。



### 皮膚白細胞破碎性血管炎 (cutaneous leukocytoclastic vasculitis, CLV)

- 皮膚白細胞破碎性血管炎(cutaneous leukocytoclastic vasculitis, CLV)是一種皮膚的血管炎癥病變,好發於青壯年。
- 病理表現為中性顆粒白血球浸潤和核碎裂。主要為免疫複合物沉積在小血管壁、激活補體,導致肥大細胞脫顆粒、釋放組胺,使毛細血管擴張、通透性增加;同時釋放白細胞趨化因子吸引中性顆粒白血球聚集在局部血管壁,引起血管炎。白細胞破壞、溶解釋放出膠原酶和強力蛋白酶類也可破壞血管壁造成血管炎。
- 可有不規則發熱、肌痛和關節痛。皮膚損害多分佈於下肢,以小腿、足背多見。有時大腿、臀部、軀幹和上肢也可出現。皮損呈多樣性,急性期可成批出現,常見紫斑,可有風團樣紅斑,嚴重時有水炮、血炮。中性粒細胞滲出到周圍組織時還可以出現膿炮。有時有大小不等的皮下結節。若血管內皮損傷,導致管腔狹窄可出現局部潰瘍和壞死。偶見網狀青斑。皮疹有時伴有瘙癢或疼痛,一般持續2~4周,吸收後可有色素沉著或遺留萎縮性瘢痕。

### Leukocytoclastic Vasculitis

Leukocytoclastic Vasculitis is a skin disorder or condition that is caused by the inflammation of the small blood vessels,

#### **Symptoms**

- Muscle aches
- Fever
- Abdominal pain
- Cough
- Joint pain
- Vomiting
- Bloody stool
- Numbness and weakness





#### 類過敏性紫斑

#### HSP (Henoch-Schönlein purpura)

- 類過敏性紫斑為一種以侵犯微血管及後微血管小靜脈的過敏性血管炎。此 病好發於孩童期,以二至八歲最多,且以男孩發生率較高。一半左右的病 童於發病前二至三週有上呼吸道感染,或是有接觸藥物或過敏原的病史。 但確實的致病機轉尚不清楚,可能與自體免疫反應或免疫複合體沈積引起 的血管炎反應有關。
- 臨床上最常見的症狀是皮膚紫斑、腹痛及關節炎。
- 皮膚紫斑多發於下肢及臀部,有時也會出現在上肢及臉部,此紫斑呈稍浮 起狀,有時有壓痛感。偶見蕁麻疹、血管神經性水腫或水泡的產生。
- 骨骼肌肉的表徵,則以輕微、暫時性的關節炎為主。
- 腸胃道表徵以腹部絞痛伴有黑色血便為常見。嚴重時,可出現大量腸胃道 出血、腸套疊及腸破裂。
- 約有25—50%的病童會有腎臟侵犯,大部份在發病二至三週以後才發生。 通常以腎炎來表現,在尿液常規檢查中出現血尿或蛋白尿,其腎臟切片病 理檢查可見A型免疫球蛋白之沈積,病人血中存有對抗腎臟間質抗原的自 體抗體。













### Cryoglobulinemia

- 冷凝球蛋白(Cryoglobulin)是人類血液中的一群遇冷即沈澱之免疫球蛋白,首次發現於多發性骨髓瘤病人的血清中,通常於室溫或低溫下沈澱,於體溫或高溫下會再溶解。因其特殊"冷凝"的特性,病人多在體溫較低的四肢或天氣較冷時容易產生症狀。根據統計,原發性冷凝球蛋白症的病人多有慢性肝炎帶原。
- 臨床上冷凝球蛋白遇冷降低溶解度而在身上各處沈積時會造成各種不同症狀:如在皮膚造成缺血性壞死、觸痛的紫斑、青斑樣血管炎、雷諾氏症;其他如關節炎、腎絲球炎、呼吸困難也是常見的表現。在實驗室檢查則可抽血看血清中是否有冷凝球蛋白的沉積,病人通常會合併有補體低下的情形。











and necrotizing

### Behcet's disease

- 1937年土耳其皮膚科醫師 Behcet 報告一群以口腔潰瘍、生殖器潰瘍和眼色素膜炎為特徵的慢性、復發性症候群,後人稱之為白塞病 (Behcet's disease),又稱白塞症候群 (Behcet's syndrome)或眼、口、生殖器症候群 (ocular-oral-genital syndrome)。
- 除上述三種症狀外,還有關節炎、中樞神經及血管病變,腸道散發性潰瘍等,而現已知白塞病可侵犯任何器官,為一全身性疾病。
- 白塞病多見於東亞、中東以及地中海盆地,沿 古絲綢之路分佈,故 又稱為"絲綢之路病。
- 白塞病侵及心臟時,患者可有心悸、心絞痛、慢性心功能不全以及 心臟雜音,但肺部表現不太常見,主要為咯血,若為肺動脈瘤形成 支氣管廔所引起,可能大量咯血致死。副睪炎是白塞病特異性較高 的症狀之一,日本發病率較高,症狀類似於結核性副睪炎。部份患 者發作時伴有高熱、疲倦、食欲不振、易出汗等全身症狀,也可有 全身淋巴結腫大,長期微燒者亦不少見。

## Behcet's Disease (BD)









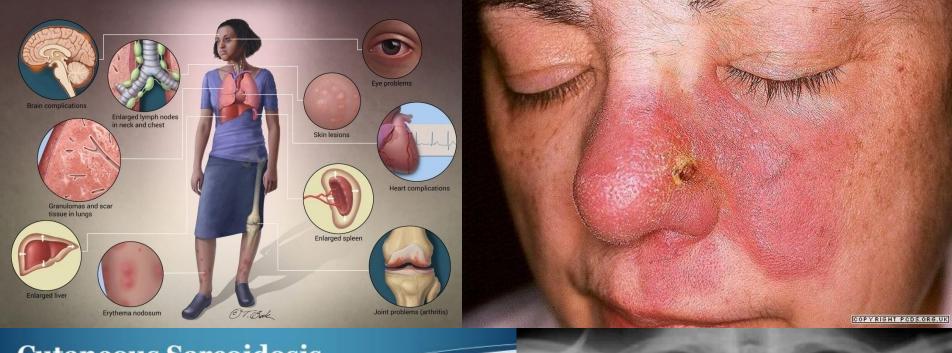


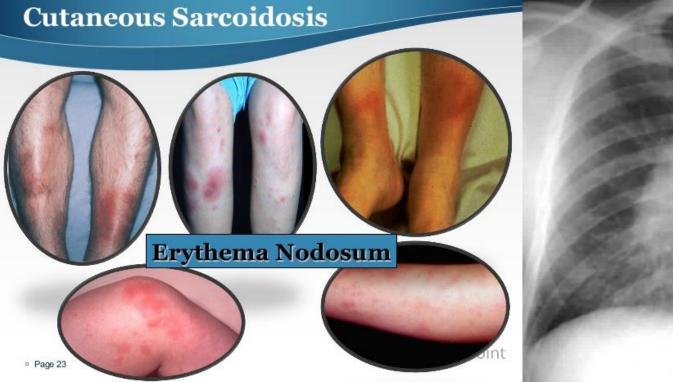


### 類肉瘤病 Sarcoidosis

- 類肉瘤病 (sarcoidosis) 是一種可侵犯全身各系統的非乾酪性肉芽腫病變 (non-caseating granulomatous disorder),最常發生在20到40歲的年輕成人身上,可侵犯全身器官,週邊淋巴結、肝、脾、腎、眼、中樞神經系統、心臟、骨骼系統等都有可能受到侵犯,但大多以雙側肺門淋巴腺腫大、肺浸潤性病變來表現。大約50%的病人是無明顯症狀的,而且約65%的病人為自限性的疾病。雖然20-30%的病人會有永久的肺功能障礙,但只有約5%的病例會因為進行性肺部纖維化及心肺病(corpulmonale)而死亡。
- 類肉瘤病其診斷的依據包括(1)臨床表現或放射攝影懷疑類肉瘤病;(2) 病理切片呈現非乳酪化肉芽腫(non-caseating granu-lomas);(3)必須排 除掉結核病、黴菌感染、鈹毒症等也會有類似的病理變化的疾病。
- 約50% 到80%活動性的病人angiotensin converting enzyme (ACE) 血中的濃度會上升,而且與疾病的活動性有關,不活動的疾病(如經過類固醇治療)或是纖維化組織的患者ACE的濃度會下降。
- **鎵67 (Gallium-67)** 對偵測肺實質的敏感度有70%,對肺門淋巴結則有95%,整體的敏感度可達90%。

- 血管收縮素轉換酶 (Angiotensin converting enzyme, ACE) 其主要生理功能是將血管收縮素I催化為血管收縮素II,可促進血管收縮使血壓升高。
- 當罹患類肉瘤病(sarcoidosis)時, ACE會從肉芽腫內的類上 皮細胞(epithelioid cells)中大量釋放出來,使得血液中濃度 增加。
- 當患者血清中ACE濃度升高,且已排除罹患其它可能的肉芽腫病變,包括結核病、黴菌感染等,便可診斷為活化態 (active)的類肉瘤病,但因類肉瘤病可能處於inactive 或 chronic 狀態,故ACE濃度正常並不能完全排除罹患類肉瘤病的可能。





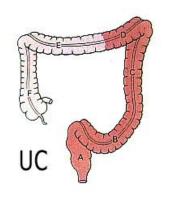
#### 類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis)

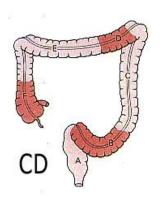
- 類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis) 是一種慢性發 炎性全身性的疾病,主要侵犯四肢周邊關節,導致關節持 續性的發炎,終而破壞關節,影響關節的活動。
- 除了關節炎之外,可能侵犯其他的組織器官,例如皮膚的皮下結節(subcutaneous nodules)與血管炎(vasculitis),眼睛的乾燥症(keratoconjunctivitis sicca)與鞏膜炎(scleritis),肺臟的間質性肺炎(interstitial pneumonitis),肋膜炎(pleuritis)與肺結節(pulmonary nodules),心臟的心包膜炎(pericarditis)與心肌炎(myocarditis),腎臟的腎絲球炎(glomerulonephritis)以及神經病變等。

### 發炎性腸道疾病

#### Inflammatory bowel disease (IBD)

• 發炎性腸道疾病(inflammatory bowel disease, IBD)為慢性腸道黏膜發炎,主要是指潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis, UC)及克隆氏症(Crohn's disease, CD)兩種。潰瘍性結腸炎主要影響大腸、小腸壁膜,大腸和直腸的影響尤為嚴重。克隆氏症可影響由口部至肛門的任何部位。發炎性腸道疾病臨床症狀包括陣發性腹痛、腹瀉或便祕、體重減輕、偶會發燒。此外,較嚴重者甚至會導致腸阻塞、腸道廔管、巨結腸、腸穿孔、營養不良、疲倦甚至患腸道癌機會增加等。





### 結晶體關節炎 Crystal arthritis

- 尿酸晶體,焦磷酸鈣 (calcium pyrophosphate dihydrate, CPPD)及 鹼性磷酸鈣 (basic calcium phosphate, BCP)被天然免疫力認為是危 險訊號,可活化發炎體路徑 inflammasome,產生發炎反應。 一般 痛風之自然發展史可分為四個階段:
  - A. 無症狀的高尿酸血症:
  - B. 急性痛風性關節炎: 痛風一般為急性發作。第一次發作通常是只侵犯單一關節(>75%), 尤以下肢關節為多。約有≥50% 的患者在大姆趾之蹠趾關節。痛風多為半夜或晨間劇痛之發作。另可合併有發燒及畏寒。一般疼痛在數小時至一天之內達到高峰,數天至數週後自動緩解。
  - C. 不發作期: 第一次發作後,進入所謂的不發作時期。
  - D. 慢性痛風石關節炎: 有些患者的關節及/或周遭組織有尿酸單鈉沈積,形成痛風石,破壞關節,引起關節腫脹,造成永久性的破壞。

### 成人型史笛兒氏症

(Adult-onset Still's disease, AOSD)

- 成人型史笛兒氏症是一種原因不明的發炎性免疫疾病,盛 行率約百萬分之二,男女比例相近,好發年齡為雙峰分佈, 常在15-25歲以及36-46歲。
- 常常以間歇性高燒(大於三十九度)超過一週,關節痠痛 超 過兩週,喉嚨痛,皮疹,淋巴節或肝脾腫大表現。
- 對一般的消炎藥反應不佳, 對抗生素沒有反應。



#### 表二 診斷adult Still's disease之Yamaguchi criteria.

準則	臨床表現
(至小面值)	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.

發燒與甲狀腺疾病

## 甲狀腺亢進 Hyperthyroidism

- 怕熱、易冒汗:身體產生熱量增加。
- 緊張、失眠
- 心悸、心跳過快、心律不整、心臟衰竭:人體的引擊加速。
- 體重減輕、食慾增加:人體消耗能量加速。
- 腹瀉或大便頻率增加:腸胃蠕動加快。
- 手腳發抖:肌肉細胞的運作加強。
- 眼球突起:若為「葛瑞夫茲症」造成之甲狀腺亢進,則可能造成 眼球後方的組織增生,而使眼球外突。
- 骨質疏鬆:骨骼分解加速。
- 月經不順:間接影響內分泌的調節。

### **HYPERTHYROIDISM**





















Copyright @ 2014 Your Choice Primary Care. All Rights Reserved

## 甲狀腺風暴 thyroid storm

- 甲狀腺風暴為甲狀腺機能亢進症最嚴重急性併發症。病患會出現高燒(38-40℃),心血管系統可能的症狀包括心博過速(140次/分以上)、心律不整、心衰竭;神經系統可能的症狀為瞻妄與昏迷;肝膽腸胃系統則可能出現腹瀉、噁心、嘔吐或黃疸。
- 病患可因長期未接受抗甲狀腺藥物治療、感染、糖尿病酮酸中毒、外傷、手術(甲狀腺或其他手術)、含碘藥劑投與、腦中風、心衰竭、肺栓塞、高血鈣、懷孕生產、情緒壓力等因素而誘發此疾病。

## Thyroid Storm

Temperature		
99-99.9	5	
100-100.9	10	
101-101.9	15	
102-102.9	20	
103-103.9	25	
≥104	30	

Precipitant		
No	0	
Yes	10	

CNS Effects	
Agitation	10
Delirium, psychosis, extreme lethargy	20
Seizure, coma	30

CHF	
Pedal edema	5
Bibasilar rales or a-fib	10
Pulmonary edema	15

GI symptoms	
Diarrhea, n/v, abdo pain	10
Unexplained jaundice	20

Tachycardi	a
99-109	5
110-119	10
120-129	15
130-139	20
≥140	25

Score Total	
>25	Storm
<25	No Storm

## 亞急性甲狀腺炎

#### Subacute thyroiditis

- 亞急性甲狀腺炎好發於年輕或中年女性,臨床病患常有上呼吸道感染的病史,所以目前認為可能由濾過性病毒感染所導致。
- 在發炎初期,因甲狀腺組織受破壞,可能過度釋放出甲狀腺荷爾蒙,產生短期的甲狀腺亢進。有些病患會有心悸、怕熱及緊張等症狀,之後卻又可能演變成暫時性的甲狀腺功能低下。
- 其症狀多半因頸部前方感覺疼痛,且可能合併持續發燒情形。頸部疼痛可延申至耳朵、下巴、或喉嚨。其他症狀包括倦怠、聲音沙啞、吞嚥疼痛、肌肉或關節酸痛、心悸、怕熱、緊張等甲狀腺亢進的症狀。

癌性發燒

## 癌性發燒 (Neoplastic Fever)

- 癌性發燒(Tumor fever)與下列因素有關:
- 1. 腫瘤細胞增生和破壞非常旺盛,在細胞分裂和溶解的過程自身產生內源性致熱物質,刺激體溫調節中樞引起發熱;
- 2. 腫瘤因生長迅速而缺血缺氧引起自身組織壞死,及治療引起腫瘤細胞壞死釋放腫瘤壞死因子TNF, 導致機體發熱;
- 3. 腫瘤侵犯或影響體溫調節中樞引起中樞性發熱;
- 4. 腫瘤組織內某些細胞合成前列腺素E2(PGE2)能力增強, PGE2的升高所觸發、環氧酶2(COX-2)的調節和表達也被認 為密切相關;
- 5. 其他: 腫瘤內白血球浸潤及癌症干擾而引起發熱; 腫瘤細胞 釋放的抗原物質而引起免疫反應, 部分腫瘤產生細胞激素引 起機體各種炎性反應等。

- 癌性發燒臨床表現多以長期或反復低度熱為主,也有持續 高熱,發熱型態往往不規則,以下午或夜間發熱為主。
- 發熱時患者多不伴有惡寒或寒戰症狀,僅自覺身熱。
- 血液檢查中白血球計數及中性粒細胞比值大多正常。
- 抗生素治療無效,對解熱鎮痛藥反應較好。

#### 建立診斷,至少有六種相關症狀:

- (1)temperature >37.8C at least once daily
- (2) fever duration >2 weeks
- (3)no evidence of infection (by physical examination, laboratory investigations, or imaging studies)
- (4)no allergic mechanisms
- (5)no response of fever to empiric antibiotics for 7 days

### 白血病 Leukemia

- 白血病臨床方面的特點主要是由於正常造血細胞生長受抑制及白血病細胞侵犯器官所致。由於白血病細胞對骨髓的侵犯或抑制,致使正常的造血功能受阻。
- 白血病的種類依照癌細胞的成熟度和臨床病程進展的速度可分為:「急性白血病」及「慢性白血病」;其次,再依細胞的來源及型態特徵,細分為「急性骨髓性白血病」、「急性淋巴球性白血病」、「慢性骨髓性白血病」和「慢性淋巴球性白血病」等四大類。小孩子較常見急性淋巴球性白血病,成人較常見急性骨髓性白血病。
- 白血病的初期症狀易被忽略,可能是食慾減退、臉色蒼白、容易疲倦,常常發燒感染、皮膚出血瘀斑、或經血量多不止等。有時會合併肝脾腫大與淋巴結腫大。

### 白血病的診斷

- (1)血液常規檢查:白血球數目大幅增高,可能增高到數萬以上(但有一小部份的病人反而以白血球數目減少表現), 且出現大量不成熟的白血球,其他尚可合併出現貧血、血小板數目減少。
- (2) 周邊血液抹片:可見許多不成熟的白血球, 也稱為芽細胞。
- (3) 骨髓穿刺跟切片檢查: 骨髓穿刺的部位通常是骨盆腔的 腸骨或胸骨,從骨髓腔抽出骨髓血以供檢查。

**Table 1. Characteristics of Major Subtypes of Leukemia** 

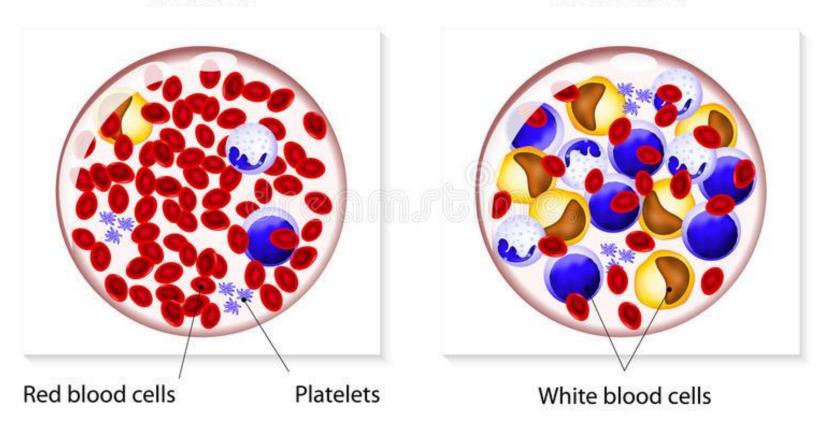
Subtype	Description	Typical group(s) affected	Common presenting features	Five-year relative survival rate*
Acute lymphoblastic leukemia	Blast cells on peripheral blood smear or bone marrow aspirate	Children and young adults (53% of new cases occur in persons < 20 years)	Symptoms: fever, lethargy, bleeding, musculoskeletal pain or dysfunction Signs: hepatosplenomegaly and lymphadenopathy	< 50 years: 75% ≥ 50 years: 25%
Acute myelogenous leukemia	Blast cells on peripheral blood smear or bone marrow aspirate; Auer rods on peripheral smear	Adults (accounts for 80% of acute leukemia in adults)	Symptoms: fever, fatigue, weight loss, bleeding or bruising Signs: hepatosplenomegaly and lymphadenopathy (rare)	< 50 years: 55% ≥ 50 years: 14%
Chronic lymphocytic leukemia	Clonal expansion of at least 5,000 B lymphocytes per $\mu$ L (5.0 $\times$ 10 $^{9}$ per L) in the peripheral blood	Older adults (85% of new cases occur in persons > 65 years)	Symptoms: 50% of patients are asymptomatic Signs: hepatosplenomegaly and lymphadenopathy	< 50 years: 94% ≥ 50 years: 83%
Chronic myelogenous leukemia	Philadelphia chromosome ( <i>BCR-ABL1</i> fusion gene)	Adults	Symptoms: 20% of patients are asymptomatic Signs: splenomegaly	< 50 years: 84% ≥ 50 years: 48%

<sup>\*—</sup>Relative survival compares a cohort of leukemia survivors (diagnosis made in 2005) to a similar cohort of cancer-free individuals.

Information from references 1, and 9 through 18.

### Normal

### Leukemia



## 淋巴癌 Lymphoma

- 惡性淋巴瘤的成因,除了體質、化學物質、病毒感染(EB病毒) 之外,病人本身的免疫功能缺損佔很重要的角色,如腎臟移植者、AIDS愛滋病毒,或特殊病毒感染者,其罹病率為正常人的數十倍。家族及遺傳的傾向則很少見。
- 最早期的症狀是頭頸部或腋窩的淋巴腺腫大佔最多,隨著時間而淋巴腺腫大形成結節。一般不會痛,也不會發紅,有別於淋巴腺發炎。有三分之一的淋巴癌之初發病灶不在淋巴腺,而發生於內臟器官,如胃、大小腸、肺之縱膈腔。早期症狀不明顯的居多,淋巴腺腫大約超過二公分者,應即早做檢查。後續症狀包括不明熱(發燒38.3℃以上)、體重減輕、盜汗、貧血及其他血球減少以及各種器官被侵犯的症狀。

### Hemophagocytic Syndrome「噬血症候群」 (Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

- 「噬血症候群」主要因病理的現象而得名。體內的血球:紅血球、 白血球、血小板、血球前身,甚至血球之碎片大量被活化的巨噬球吞 噬而致,因而臨床上會出現所有血球均減少之現象。另外發燒,肝脾 腫大、黃疸及高血脂症是常見的症狀,所以出期常被誤認是感冒、急 性肝炎等病。
- 「噬血症候群」早在1939即曾被報告過,多被誤以為是惡性組織球增生,現被認為多和感染因素有關,特別是病毒感染,尤以EB病毒最顯著,其次是惡性腫瘤〈T細胞淋巴瘤常見〉及少數自體免疫病、遺傳性等。所以「噬血症候群」嚴格說來,並不是一個單獨的病名,而是一種症狀現象。

- 1. 高燒不退(Prolonged fever): 這是最常見的臨床症狀。
- 血球低下(Cytopenia):白血球、血紅素、血小板其中三個項目中兩項數值有低下情形。
- 3. 脾臟腫大(Splenomegaly):腹部超音波檢查可發現有無脾臟腫大。
- 4. 高三酸甘油脂血症(Hypertriglyceridemia)或低纖維蛋白原血症(Hypofibrinogenemia)
- 血中儲鐵蛋白(Ferritin)≥500ng/dL
- 6. 在骨髓、淋巴結或脾臟發現噬血現象(Hemophagocytosis)
- 7. 自然殺手細胞(Nature killer cell)活性低下
- CD25(Soluble IL-2 receptor) > 2400U/Ml

依據最新診斷原則,上述八個項目中只要符合五個就可診斷為嗜血症候群。其他臨床表現則包括:肝功能異常、出血傾向、低血鈉、肝臟腫大、淋巴結腫大、皮膚出疹...等現象。而如果侵犯到中樞神經,則可能出現嘔吐、頭痛、抽搐等其他神經學症狀來表現。

## Neutropenia fever

- 嗜中性球低下定義: 嗜中性球<500/mm<sup>3</sup>,或嗜中性球<1000/mm<sup>3</sup> 且預期會少於500/mm<sup>3</sup>。
- 中性球低下(neutropenia)是癌症病人接受化學治療後常見的 副作用,因為潛在增加感染的機會,有時會導致致命的感染 併發症。
- 相較於血液惡性腫瘤的化學治療,固體腫瘤(如:肺癌,肝癌)的化學治療處方所引起的中性球低下的期間多半短暫,且較少合併發燒或嚴重的感染。

## Hyperthermia Syndrome

### Hyperthermia Syndrome

- 中暑(heat stroke)
- 藥物作用
- Amphetamines \( \cdot \) cocaine \( \cdot \)
- salicylates > lithium >
- anticholinergics......
- Neuroleptic malignant syndrome (NMS)
- Phenothiazines >
- haloperidol · fluoxetine ·
- TCA · metoclopramide ·
- domperidone \( \) thiothixene \( \)
- 停用dopaminergic藥物......

- Serotonin syndrome
- SSRI \ MAOIs \ TCA
- ■惡性高熱(malignant hyperthermia)
- 吸入性麻醉藥、succinylcholine
- 內分泌病變
- Thyrotoxicosis >
- pheochromocytoma
- ■中樞神經受損
- 腦出血、持續性癲癇、下視 丘傷害

## 熱環境

- 熱昏厥是指由於對熱的環境不適應,使得皮膚血管擴張而大量排汗,結果血液在體內發生了重分配現象,血液積聚在四周邊血管導致腦部血流不足,發生昏厥的現象,病患皮膚溼冷而脈搏微弱,但體溫不會明顯升高。
- 熱痙攣是由於運動量過大流汗過多,導致血中鈉離子濃度 相對偏低。
- 熱衰竭是身體長時間暴露熱環境中的表現,通常是由於鹽分流失、脫水或代謝物過份堆積在體內所致。在熱環境中可能只要幾小時,也可能長達數日才導致熱衰竭。

- 中暑是與熱有關的疾病中最為嚴重的一種,為中樞體溫調節失常所造成的結果,由於體內的熱無法散出,使得包括中樞神經(腦部)及其他許多器官因過熱而導致機能衰竭。
- 最主要的特徵體溫非常高(可達攝氏四十一度),皮膚乾熱而無汗,病患心跳很快而且血壓過低,中暑若未能及時降低體溫,可能造成各種組織器官受損,嚴重者甚至出現腎衰竭、肝衰竭及心肌之損傷。
- 早期中暑的症狀以中樞神經系統為主,包括頭痛、講話不清 楚、出現幻覺、神智不清,可能惡化出現類似癲癇發作,甚 至到重度昏迷的程度。

### 藥物熱

#### TABLE 3

# Agents Commonly Associated with Drug-Induced Fever

Allopurinol (Zyloprim)

Captopril (Capoten)

Cimetidine (Tagamet)

Clofibrate (Atromid-S)

Erythromycin

Heparin

Hydralazine (Apresoline)

Hydrochlorothiazide (Esidrix)

Isoniazid

Meperidine (Demerol)

Methyldopa (Aldomet)

Nifedipine (Procardia)

Nitrofurantoin (Furadantin)

Penicillin

Phenytoin (Dilantin)

Procainamide (Pronestyl)

Quinidine

#### 表一 可能產生藥物熱之相關藥物及分類

藥物熱分類	相關藥物及機轉	
	抗生素: cephalosporins, erythromycin, imipenem, penicillin, piperacillin, nitrofurantoin, sulfonamides, sulfamethoxazole, trimethoprim, streptomycin, tetracyclines, topical neomycin, vancomycin, 抗結核藥物:rifamycin, isoniazid, pyrazinamide	
過敏反應	心血管藥物:acetazolamide, ß-blocker, captopril, hydralazine, labetalol, methyldopa, nifedipine, procainamide, quinidine, thiazide 抗痙攣藥物:carbamazepine, phenytoin 其它:azathioprine, allopurinol, cimetidine, clofibrate, phenobarbitone, meperidine, methotrexate	
影響體溫調節機制	降低熱的排除: anticolinergic agents, antihistamine, amphetamine, cocaine, phenothiazines, tricyclic antidepressants	
	增加熱的產生: thyroid hormone, MAO-1, antidopaminergic agents	
投藥方式相關	bleomycin, cephalothin, pollen extracts, pentazocine, vaccines, vancomycin	
藥理反應延伸	antineoplastic agents	
特異體質反應	butyrophenones, haloperidol, piperazines, phenothiazines, succinylcholine, thioxanthenes, volatile halogenated	

- 1. 過敏反應 (hypersensitivity reaction)
- 為導致藥物熱之主因。其屬於第三型的過敏反應類型(免疫 複合物活化補體型)。
- 體液性免疫反應(humoral immune response)產生之免疫複合物可促使體內顆粒性白血球釋出致熱原而產生發燒現象。
- 另外細胞免疫反應亦隨之啟動,而導致胸線產生淋巴激素, 活化免疫反應並促使巨噬細胞將內生性熱原釋出。
- 一般在使用藥物1-3週後出現症狀,尤其是抗生素。有時臨床上可能伴隨有起疹、嗜酸性白血球增加等現象

- 2. 影響體溫調節機制(altered thermoregulatory mechanisms)
- 有些藥物會影響中樞系統對熱的調節生理機制。如單胺氧化酶抑制劑(MAO-I)、opioids類藥物、鎮靜劑及酒精,皆可能因增加熱的產生而影響體溫調節機制引起發燒。
- 另外抗膽鹼激素藥物、phenothiazines類抗精神病藥物、三環抗憂鬱藥物、抗組織胺劑及合成性生物鹼(如cocaine)亦會因影響下視丘體溫調節中樞及降低週邊排汗,而導致抗膽鹼激性的毒性症狀(anticholinergic toxidrome)出現發燒症狀。

- 3. 藥理作用之延伸(extension of the pharmacologic action)
- 這類原因導致之藥物熱較為少見,其發生機轉來自於因藥物之藥理反應而引發內生性熱原的釋放。
- 最典型的例子為Jarisch Herxheimer reaction,此反應發生在梅毒病人在接受penicillin類抗生素治療6-8小時後,其體內之梅毒螺旋(spirochetes)體釋放出所謂內毒素而導致之發燒現象。
- 其它亦常見於癌症病人在使用抗腫瘤藥物後,因體內之惡性腫瘤細胞被化療藥物毒殺之後產生內生性熱原而產生藥物熱現象。

- 4. 與投藥方式相關或由熱原(related to administration or by acting as pyrogens)
  - (1). 注射劑本身或靜脈注射之導管受到微生物之汙染。
  - (2). 當注射某些藥物如cephalothin, erythromycin, diazepam, vancomycin, 細胞毒性藥物及其他如amiodarone, barbiturates合併高滲透壓輸液靜脈注射時、引起血栓性靜脈炎(thrombophlebitis)或組織傷害而發燒;另外注射bleomycin, amphotericin B 時亦會因體內顆粒性白血球釋放出內生性熱原而發燒。
  - (3). 在同一部位多劑量肌肉注射藥品(如diclofenac, gold, pentazocine, paraldehyde)出現無菌性膿瘍導致內生性熱原而發燒。
  - (4). 使用furosemide可能引起之脫水性發燒。
  - (5). 洗腎病人在接受腎臟移植前使用azathioprine出現發燒之現象。
  - (6). 接受化療前使用ondansetron亦有發燒案例。
  - (7). 投與interferons後因刺激第六介白素而發燒。
  - (8). 投與免疫抑制劑murumonab-CD3(OKTS)後誘發細胞激素而發燒。

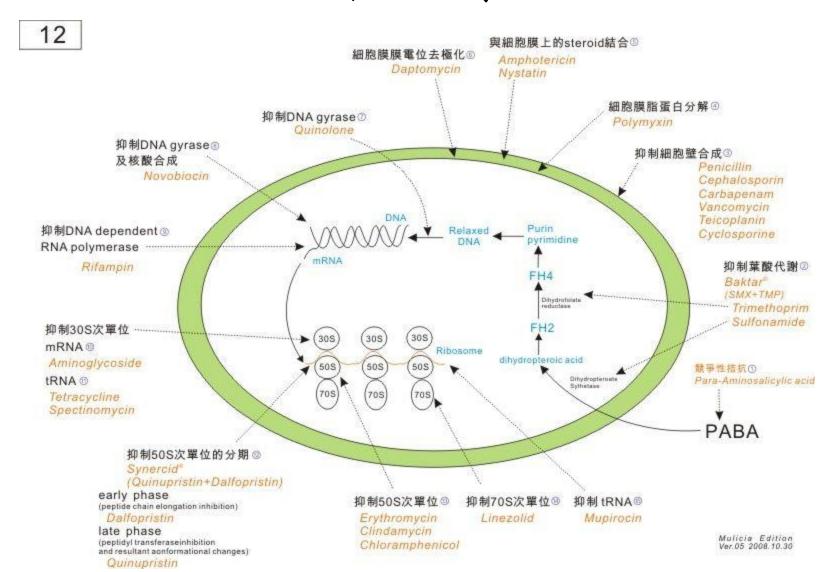
- 5. 特異體質反應(idiosyncratic reactions)
- 有些具藥物基因多型性之特異體質病患,對某些特定藥物可能會出現異於常人的反應,如某些病人在使用麻醉藥品(如suxamethonium, volatile halogenated)或某些抗精神病藥物(如phenothiazines, butyrophenones, thioxanthenes, haloperidol)之後產生惡性高體溫現象。
- 麻藥導致高溫的原因來自於體內鈣離子異常的流入肌肉組織, 引起肌肉痙攣而產生大量的熱源。
- 抗精神病藥物則可能因藥物導致腦部多巴胺濃度之降低,而引發持續性的錐體外症候群之顫抖或僵硬症狀而導致發燒。

# 治療及處置

## 退燒藥

- 發燒超過37℃,每升1℃增加13%耗氧量
- 不常規使用退燒藥(antipyretics),會遮蓋發燒的形態。
- Acetaminophen (Scanol Panadol)
- · NSAID:注意血小板與腸胃道副作用
- Glucocortisoids
- Phopholipase A2 inhibitor
- Block pyogenic cytokines
- 免疫抑制劑

### 抗生素



### 物理性療法

- 冷卻毯(cooling blankets)
- 電扇
- 冰浴(ice bath)
- 大量點滴
- 胃部或腹腔灌洗冰的生理食鹽水(gastric or peritoneal lavage)

### 結語

- 對於發燒的處理最重要是留意患者有無其他伴隨的症狀,做 適當的鑑別診斷進一步區分是感染、發炎或是其他原因。
- 適當的水分補充,有利於體溫的下降。
- 皮膚是排汗及散熱器官,可以溫水擦拭,使高溫逐漸降低。
- 病人在發燒時若沒有不舒服的情形並不一定需要馬上做退燒 動作,除非病人是痙攣診斷或本身存在心肺功能疾病、腦血 管疾病;為了避免潛在疾病惡化,我們需積極以藥物進行退 燒動作。
- 發燒是一種身體異常的警訊,我們並不能一昧的退燒,積極診斷疾病並給予適當治療才是最重要的事。

# Thank You!