

不明熱

許清曉

(Retired • Blog address : <http://tw.myblog.yahoo.com/ccshsu-clement/>)

摘要

遠在1961年，由Petersdorf及Beeson給「不明熱」下定義之後，迄今已經將近五十年，不僅檢查技術有劃時代的進展，同時因為新疾病（愛滋病毒，human immunodeficiency virus, HIV)以及侵入性診治方法的出現，「不明熱」的定義、診斷思考方式、及檢查項目有很大的改變。不過，如同任何感染症的處理，詳細的問診還是最重要、無法簡化的基本作業。檢查方法很多都是需要用上昂貴的先進儀器；宜由感染症專科醫師指揮，每一項確實執行。很重要的處理原則就是，不要在還不知道原因時，就急於用藥盲目治療，或用上類固醇壓制體溫。第一輪的檢查之後還找不出原因者，應該緊密觀察，定期、或視新展現的徵候，重複個別相關的或全面的檢查。長期發燒，又找不到原因者，如果沒有顯著的體重減輕，一般說來，暗藏惡性疾病的可能性很低。

關鍵詞：不明熱（Fever of unknown origin; FUO）
心內膜炎（Endocarditis）
結核病（Tuberculosis）
動脈炎（Arteritis）

前言

1961年Petersdorf及Beeson（Paul Beeson 為當時Yale內科主任，Robert Petersdorf為總醫師）¹發表了一篇調查有不明熱病患的結果。因為他們第一次對Fever of Unknown Origin (FUO)下了定義，共一百個病例，調查完整，而成為FUO最經典之作。以當時的醫療，他們訂定FUO之診斷條件如下：

- 1.體溫多次超過攝氏38.3度（華氏101度）；
- 2.發燒超過三星期，還診斷不出病因；
- 3.包括住院調查超過一星期。

當時work-up的結果，FUO最後找出的原因：30-40%是由於感染；20-30%由於腫瘤；

10-20%由於collagen-vascular diseases。還有5-15%是無論如何調查都查不出原因的。找不出病因者，看是否體重很快減輕。一個月內瘦下兩公斤以上，預後就不好。若體重沒有很快下降，發燒半年、一年還看不出原因者，可能不會有很嚴重疾病。

這個定義在過了四十多年之後，檢查方法有革命性的進步，很多檢查也不需要住院就可以做，過去可能成為「不明熱」的，現在在被一週內就發現病因的大幅增加。不過另一方面，因為有更複雜的侵入性的醫療，human immunodeficiency virus (HIV)的出現，而引起的難以迅速診斷的發燒疾病也增加，因而FUO的定義分類也有逐漸修改。但是到現在為止，不

是每一位感染科醫師都同意如何下定義。而且，隨著地區及個人的經驗，所強調的疾病也有不同。目前綜合多人的意見，還是可以看出長期發燒的病患應該要如何問診，做何種檢查，考慮哪些常見的FUO原因。

有些專家依病人狀況，分FUO為四類^{2,5}：classic FUO (古典的)；nosocomial FUO (院內感染相關的)；immune-deficiency FUO (免疫不全相關的)；以及HIV-associated FUO (愛滋病毒相關的)。這種思考方式可能對決定檢查的先後會有幫助。

一、古典的(Classic) FUO

目前FUO的定義為：曾經到過門診檢查三次，或住院檢查三天，經過一星期的充分("intelligent and invasive" investigation)檢查，尚不能查出原因者。(顯然過去需要發燒長達三星期的條件已經是不適合)。這個定義應該是相當合理。

Classic FUO有五類常見病因：

(一)、感染：例如，abscesses, endocarditis, tuberculosis, 及complicated urinary tract infections。

(二)、腫瘤neoplasms：例如，lymphomas, leukaemias。

(三)、結締組織疾病(connective tissue diseases)：例如，(temporal arteritis), polymyalgia rheumatica, Still 's disease, systemic lupus erythematosus, 及rheumatoid arthritis。

(四)、其他疾病：例如，alcoholic hepatitis, granulomatous conditions，腦腫瘤或中風影響體溫控制中心 (普通腦部computerized tomography = CT就可看出毛病，要成為FUO是不容易！)。

(五)、仍未能診斷的情況。

二、院內感染相關的FUO

這是已經住院至少二十四小時者。包括和住院治療相關的狀況，例如，手術；使用留置尿管；各種血管內的catheters；藥物引起的(抗生素會引起Clostridium difficile colitis及 drug fever)；immobilization (褥瘡、血管栓塞)；有鼻胃管者可能會有鼻竇炎；腿部deep vein thrombosis (DVT)；肺動脈栓塞；輸血反應；acalculous

cholecystitis；甲狀腺炎；酒精或藥物禁斷反應；adrenal insufficiency；胰臟炎等等。

三、免疫不全相關的FUO

因為化療、放射線治療、血液腫瘤等情況，neutrophils降到五百以下時，常發生。感染是最常見的原因，但是能找出病原的不多⁶。

四、HIV相關的FUO⁷

除了HIV感染初期會有發燒，以後的燒，多半是由其他感染病原引起。

不論是何類的FUO，首先要排除心理不正常者的假燒(fictitious fever)，再考慮心內膜炎、肺外結核病、及藥物反應(Antibiotics；Epilepsy medications；Immune globulin；Antipsychotics 例如 Thorazine, Haldol = haloperidol；Anti-histamines)。肉芽腫疾病、血管栓塞也是不易診斷，又相當常見的FUO原因。

顯然的，在有經驗的醫師手下徹底檢查過後，依然是FUO，即使換醫師也非常難找出病因，只能等待病況演變，重複檢查。。

FUO的History taking

一般入院(發燒)病患完整的病史應該包括如下內容：

一、過去病史(past medical history)

(一)、可能會降低抵抗力、免疫力的疾病(肺、腎、肝、糖尿病、癌、過去有化療、放射線治療)(過去有過放射治療、化療時，white blood cell count=WBC常常在有感染時，該升而不會升，而誤導判斷)

(二)、類固醇的使用(在臺灣聽到關節痛腰痛，就要想到是否使用黑藥丸、紅藥丸、草藥類！類固醇的使用會影響WBC、發燒，而誤導判斷)

(三)、住院(要問住院的原因、多久、何處?)

(四)、最近半年內使用過的抗生素

(五)、手術(放體內異物？多久前？半年內植入的異物容易受感染)

(六)、懷孕

(七)、過敏(對何物？何反應？多久後發生？在何處？多久以前的事?)

二、家族史(family history)

(一)、和誰一起住？婚姻、子女（可瞭解家族內人際關係，也可以作為將來病患出院後，衛教、照護的參考！）

(二)、兄弟姊妹、父母、父母的兄弟姊妹有癌症、糖尿病、中風、高血壓、關節炎、肝病（家族遺傳性疾病？）

(三)、有人約略同時生病、發燒？（病毒感染常常會家族間互相感染）

三、個人史(personal history)

(一)、飲食嗜好（煙、酒、檳榔、生食、生飲、違禁藥物使用？）

(二)、教育水準、工作（漁、獵、農、化學藥劑的接觸）、宗教

(三)、運動（海、河、湖水內游泳）、其他活動

(四)、性生活、性伴侶數目

(五)、疫苗接種

四、旅遊史(travel history)

(一)、何處、多久、飲食、住宿（當地常見的傳染病？）

(二)、旅伴（要聯絡、問他們的健康狀態）

五、接觸史 (contacts)

(一)、動物、鳥（寵物是否由獸醫檢查過？是否有跳蚤壁蝨？野生動物？窗外的野鳥？）

(二)、牧場（動物糞便的接觸）、蝙蝠洞[rabies virus, SARS (severe acute respiratory syndrome) corona virus, Nipah virus !]

(三)、其他病患

這些資訊中，對每一個可能引起不尋常發燒，或感染的問題，要深入的詢問。

身體檢查

(一)、要首先記錄病患確實發燒，並不是假的燒(factitious fever。常見於女性，曾有一位是修女)。現在用電子耳溫計，就不容易造假。

(二)、發燒是否間歇性的(intermittent)、持續性的(continuous)、週期性的(recurrent)，在判斷瘧疾、brucellosis、borreliosis、Hodgkin's disease可能有用⁸。

(三)、每天仔細檢查病人。特別注意皮膚新病變（不要忽略會陰部）（有一位病人高燒住

院一週，才由感染科醫師會診脫褲子一看，就看到eschar，是恙虫病！）、關節變化、心音變化、腹部是否壓痛、淋巴腺大小、眼底變化、神經病變，等等。（有一位住院發燒兩週後感染科師會診，摸出腋下長了大淋巴腺！是住院時沒有的，主治醫師沒有每天檢查！）。

實驗室檢驗⁹

一、Complete blood count (CBC) 及blood smear的顯微鏡檢查

(一)、看hemoglobin (Hgb)、hematocrit (Hct)，是否有貧血，mean corpuscular volume (MCV)、mean corpuscular hemoglobin (MCH)如何？有原因未明的貧血就要注意，深入檢查。除了失血，感染超過一、兩週，就會開始貧血，是MCH、MCV都正常的normochromic, normocytic anemia。慢性失血（缺鐵）時、鉛中毒、地中海型貧血時會有hypochromic, microcytic anemia。

(二)、看WBC。是否增高，有否left shift。通常細菌性感染時WBC增加，又有left shift。使用類固醇時也可能有如此現象；急性病毒性感染(例如流行性感冒)也可能使WBC遽升，分不出是否有嚴重細菌性感染。

(三)、曾經接受過放射線治療的病患，多半不能夠表現該有的leukocytosis，而引起誤判。

(四)、藥物反應而發燒時，WBC通常會低於四千、三千。

(五)、血中出現白血球芽細胞(leukocyte blast cell)時就要考慮白血病。白血病的pre-leukemic phase或aleukemia時白血球減少。

(六)、如果有淋巴球數絕對值增加，或有atypical lymphocytes出現，就考慮herpes viruses感染。HIV新感染三、四週後的急性期，也會有herpes感染相同的症候。

(七)、血小板在慢性長期感染時會增加，在有嚴重感染而發生disseminated intravascular coagulation時降低。

(八)、懷疑malaria、filariasis及螺旋菌感染時，可以在血液中找到菌體，但要重複檢查血液。

二、尿液檢查 (Urinalysis)

可排除泌尿道感染及腫瘤。但輸尿管完全阻塞時，尿中不一定能看出白血球或細菌。正常尿液中可能有atypical mycobacterium(*Mycobacterium smegmatis*，恥垢分枝桿菌)，因此尿液沈澱之耐酸染色結果，不能用來判斷是否有泌尿道結核菌感染。

三、血清生化檢驗 (Serum chemistry)

(一)、肝機能、腎機能是所有住院之例行檢查。此外，lactic dehydrogenase (LDH)可以看出是否有淋巴腺腫大。甲狀腺機能檢查也很重要。

(二)、追蹤感染或發炎嚴重程度，用C-reactive protein (CRP)非常有用。

四、細菌、黴菌培養

(一)、血液、尿液、痰、糞便、膿液的培養是例行的。其他各種體液 (pleural effusion, ascites, CSF= cerebrospinal fluid)、及(如果採取時)骨髓、淋巴腺、及切片組織的嗜氧菌、厭氧菌、黴菌、耐酸菌培養極為重要。不過血液培養次數超過六次時，陽性結果的可能性大減。正在使用抗生素的病患，血液培養的用處也令人懷疑。心內膜炎時血液培養陽性結果的高達85-95%。Culture-negative endocarditis常常是因為使用抗生素的關係，停藥幾天再做細菌培養三次，常常會長出細菌。

(二)、膿、痰、CSF的格蘭染色非常有用。

五、血清學檢查

(一)、用血清抗體價位 (titer) 的升值作確實診斷，是要抗體價位在十天、兩週內增加四倍以上。因此謹慎的醫師會在病患住院時多採取一支血清，冰凍儲存，以便以後需要時作為比較血清抗體價位之用 (我intern時的routine)。驗出病原的IgM抗體時，也可以做為新近感染之證據。

(二)、Brucellosis, CMV (cytomegalovirus) infection, infectious mononucleosis, HIV infection, amebiasis, toxoplasmosis, and chlamydial diseases等可以用血清抗體診斷。

六、Other tests

(一)、Systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, thyroiditis, hyperthyroidism, giant cell arteritis (GCA), polymyalgia rheumatica (PMR)等就要驗erythrocyte sedimentation rate (ESR)、antinuclear antibody(ANA)、甲狀腺素。GCA、PMR時ESR都會高於60。

(二)、頸部檢查有淋巴腺腫時還要考慮Kikuchi(-Fujimoto) disease，要biopsy、病理檢查。

影像檢查(Imaging Studies)⁹

一、CXR (chest X-ray), PA (posterior-anterior) and lateral是住院病患必須。

二、腹部超音波檢查 (Abdominal ultrasonography)：不一定要有腹部異常徵候才做；正常結果並不一定表示腹部無病變。

三、斷層掃描 (CT scanning)。(過去FUO work-up的最後一步是開腹，現在因為有CT、MRI = magnetic resonance imaging，就免了這麼大的侵入性檢查！)

四、IVP (Intravenous pyelography) 對輸尿管、膀胱的檢查比CT有用，不過造影劑會引起腎臟傷害。對retroperitoneal space的病變，用CT比較好。

五、核磁共振(MRI)：可用以偵測骨髓炎 (osteomyelitis)、血管炎(vasculitis)、軟組織病變。

六、內視鏡檢查可用於消化道，合併retrograde cholangiography 可查Crohn disease, Whipple disease, 膽道疾病及消化道腫瘤。

七、Ventilation and perfusion radionucleotide scan，及pulmonary angiogram 可以診斷pulmonary emboli。

八、Gallium-67 scan，Indium-111 scan可找出骨髓炎、膿瘍、腫瘤、淋巴肉腫。

九、Technetium bone scan 可看出骨髓炎。

十、Positron emission tomography (PET) scanning用於查出腫瘤、淋巴肉腫、血管炎。

十一、Transesophageal Echocardiography(TEE)查心內膜炎的vegetations比較敏感，但是屬於侵入性的。

處理⁹

一、如果診斷不明，盡量不要盲目治療。緊密地追蹤，每隔一段時間重複檢查。

二、只在懷疑：(一)、culture-negative endocarditis時；(二)、懷疑肺外結核病；(三)、懷疑有temporal arteritis（屬於GCA之一）以致將要失明時，才給予經驗性用藥治療。使用藥物，務必用上足夠劑量，足夠期間，否則病患對治療沒有明顯反應，不知道是因為選藥錯誤，或者是劑量不足。追蹤療效的檢驗項目也絕不能省略。

(一)、懷疑Culture-negative endocarditis，治療心內膜炎時，要看很多可能致病因素來選藥。例如，最近是否有過不完整（劑量不足、或期間不夠長）的抗生素治療，是否有prosthetic valve，是否有旅遊、動物接觸史，等等，而使用的藥物也可能不同。要和感染專科醫師共同處理。可以試用 penicillin或vancomycin，加gentamicin及rifampicin；如果Q fever的可能性大，就試用doxycycline。同時追蹤心機能、超音波檢查。Therapeutic trial有效，就應該繼續四到六星期的治療。

(二)、懷疑肺外結核病時，原則上要用INH 300 mg + EMB 800 mg + RIF 600 mg (未滿50公斤者用450 mg) + PZA 1,500 mg；或用Rifater + EMB，每日一次，共試用四星期。如果是結核病，治療有效時，應該兩週內會開始看到燒退，症狀改善，ESR降低。如此就應該持續用藥十二個月。如果是有抗藥性的結核菌感染，藥效就比較不明顯。

(三)、懷疑temporal arteritis，恐怕會失明時，應該立即使用類固醇，例如靜脈注射hydrocortisone 100 mg, q6h，或口服prednisolone 60-100 mg/day。並做temporal artery biopsy確定診斷。

三、長期診斷未明的FUO，如果沒有明顯的體重減輕，預後相當好。

參考文獻

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961; 40: 1-30.
2. Roth AR, Basello GM. Approach to the adult patient with fever of unknown origin. *Am Fam Physician* 2003; 68: 2223-8.
3. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin - re-examined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991; 11: 35-51.
4. Konecny P, Davidson RN. Pyrexia of unknown origin in the 1990s: time to redefine. *Br J Hosp Med* 1996; 56: 21-4.
5. Cunha BA. Fever of unknown origin. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 111-27.
6. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990; 161: 381-96.
7. Armstrong WS, Katz JT, Kazanjian PH. Human immunodeficiency virus - associated fever of unknown origin: a study of 70 patients in the United States and review. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 341-5.
8. Mackowiak PA. Commentary. Fever patterns. *Infect Dis Clin Practice* 1997; 6: 308-9.
9. Chan-Tack KM, Bartlett J. Fever of unknown origin. *eMedicine*, Dec. 7, 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/217675-overview>.

Fever of Unknown Origin

Clement C. S. Hsu

(Retired ° Blog address : <http://tw.myblog.yahoo.com/ccshsu-clement/>)

Clinical definition of the "fever of unknown origin" was delineated nearly 50 years ago by Petersdorf and Beeson. Since then, there have been numerous breakthroughs in the DNA and imaging technology. These advances have simplified and shortened the durations required to clarify diseases that were previously difficult to diagnose. However, the appearance of human immunodeficiency virus (HIV) infection and invasive therapeutic maneuvers have added new dimensions to the causes of the FUO. Despite all the advances in technology, a thorough, detailed history taking can never be ignored. The work-up is better be carried out under the supervision of qualified infectious disease specialist. Therapeutic trials are limited only to a few situations. When no definitive cause could be found, patients should be put under close observations. Depending on the patients' condition and possible new signs and symptoms, all or specific exams should be repeated. Those who have prolonged fever without significant weight loss are unlikely to have malignant diseases. (J Intern Med Taiwan 2010; 21: 204-209)