

菊地氏病(Kikuchi's disease)之病例報告

蕭聖琦¹ 劉樹泉^{1,2} 陳燕麟³ 戴愛仁¹ 葉恩典¹

菊地氏病是一種少見、良性且病因未明的疾病，特徵是患者通常會有發燒和頸部淋巴病變。一位31歲女性有間斷性發燒及左側頸部腫塊等症狀。即使去過診所看病並使用症狀緩解藥物，這些症狀仍持續了2個月之久。後來其右耳後也出現壓痛性腫塊，因此來本院就診。頸部電腦斷層掃描發現，兩側後頸區域有數個淋巴結病變，且最大的淋巴結位於左側頸部，大小約2.2 × 1.2公分。細針抽吸細胞學檢查僅看出許多發炎細胞，並無發現惡性細胞存在。為了排除惡性腫瘤（例如淋巴瘤）的可能性，我們實行了左側頸部淋巴結切片並送病理化驗，結果顯示為壞死性淋巴腺炎（菊地氏病）。在使用了低劑量類固醇、非類固醇抗發炎藥物(NSAID)及對乙酰氨基酚(acetaminophen)2個星期後，病人發燒及頸部腫塊情形逐漸消退，並且在追蹤一年後並無發現疾病再發。由於菊地氏病患者在康復後的數年內，有時可能會發展出紅斑性狼瘡或是有疾病再發的現象，所以都應該要規律追蹤數年。

(台灣家醫誌 2012; 22: 150-157)

關鍵詞：Kikuchi's disease, necrotizing lymphadenitis

前 言

菊地氏病(Kikuchi's disease)，又稱為菊地-藤本氏病(Kikuchi-Fujimoto disease)或是組織球壞死性淋巴腺炎(histiocytic necrotizing lymphadenitis)，是一種少見的、良性、自限性疾病，常見於亞洲人及年輕女性。常見的症狀和徵候包括了淋巴結病變、發燒、冒汗、倦怠、食慾不振、體重減輕、肝腫大以及白血球低下。其發病原因目前仍不清楚，但推測可能與某些感染引發的T細胞與組織球細

胞免疫反應有關。診斷方法目前仍仰賴淋巴結切片為主。鑑別診斷方面則包括了淋巴瘤、紅斑性狼瘡、川崎氏症、結核菌性淋巴炎以及疱疹病毒相關的淋巴結病變。目前仍無特定有效的療法，針對症狀持續且嚴重的病人可用類固醇治療，但療效尚無定論。預後方面，大多數人都會痊癒，只有少數病人會復發；另外，有些研究顯示，少數病人日後會發展出紅斑性狼瘡，所以病人常需規律回診追蹤數年，以排除產生紅斑性狼瘡的可能^[1,2]。

¹天主教耕莘醫院家庭醫學科、²輔仁大學醫學系、³天主教耕莘醫院病理科

受理日期：100年9月26日 接受刊登：101年2月16日

通訊作者：葉恩典

通訊地址：231新北市新店區中正路362號

病例報告

病人為31歲女性，之前並無系統性疾病病史，主訴自2000年5月時發現有左頸部腫塊，並伴隨有斷斷續續的發燒感，曾於診所就醫並服用藥物治療，但症狀並無起色；直到同年7月中旬，因為發現右耳後有壓痛性腫塊且持續兩天，因此到本院就診。問診時病人自述有輕微流鼻血以及發現含有血絲的痰液；診間身體檢查發現，體溫為 37.8°C ，有輕微發燒現象，在左側頸後三角區域可發現兩顆堅硬、壓痛性、大小分別為 2×2 公分與 1×1 公分的腫塊；右耳後則發現一壓痛性發紅腫塊，大小為 0.8×0.8 公分，除此之外並無任何異常。血液常規及生化檢查異常部分為白血球數： $3,610/\mu\text{L}$ ($4,000-10,000$)以及血小板數： $135,000/\mu\text{L}$ ($150,000-450,000$)，其餘像是紅血球數、血紅素、白血球分類 (WBC differential count)、肝功能、腎功能等皆正常；在免疫血清以及病毒血清學方面，可見異常部分為IgE： 344.8 IU/mL ($0-158$)、EB VCA IgG： 5.8 呈陽性 (<0.8 ：陰性， >1.1 ：陽性， $0.8-1.1$ ：borderline)；其它如抗核抗體 (ANA)、C3、C4、EB VCA IgM、CMV-IgM、HBsAg、Anti-HCV、類風濕因子 (RF)以及紅血球沉降速率 (ESR)等都在正常範圍內。當天隨即安排了鼻咽喉纖維鏡檢查 (Nasopharyngoscopy)、頸部電腦斷層掃描以及超音波導引頸部腫瘤穿刺細胞學檢查。鼻咽喉纖維鏡檢查僅發現鼻咽、下咽及喉部區域有輕微紅腫發炎現象，並無任何腫瘤性病灶；頸部電腦斷層則顯示，兩側頸後區域可見數個腫大的淋巴結，其中最大的位於左側，大小約為 2.2×1.2 公分 (圖1)；至

於超音波導引頸部腫瘤穿刺細胞學檢查則在左側頸部Level V處發現3顆低回音性 (hypoechoic) 淋巴結，大小分別為 20.4×8.2 毫米 (mm)， 16.7×7.0 毫米， 9.5×3.4 毫米；其穿刺細胞學病理檢查可見很多發炎細胞以及一些多形性嗜中性白血球，並無發現惡性細胞的存在。由於頸部腫塊持續存在且穿刺細胞學檢查診斷率並非百分之百準確，於是在初次門診後隔週即接受左側頸部腫塊切除手術，並送組織病理化驗。其組織病理學檢查方面，低倍下可見正常淋巴結組織結構已消失，生發中心與皮質旁區域 (paracortical area) 皆不明顯，並且隱約可見背景有許多細胞碎塊，並可在一些地方發現凝固性壞死區域。中倍下可見許多細胞核碎裂的細胞殘骸 (karyorrhetic cell debris)，且混合許多細胞種類，主要為組織球、淋巴球及少量漿細胞，並無嗜中性球存在。高倍下可見壞死區域周圍以組織球為主，且有絲分裂並不常見 (圖2)，最後報告結果為壞死性淋巴腺炎 (necrotizing lymphadenitis)，因此確診為菊地氏病 (Kikuchi disease)。病人於門診持續追蹤，並以低劑量類固醇、非類固醇抗發炎藥物 (NSAID) 及對乙醯氨基酚 (acetaminophen) 等藥物治療約2週後，

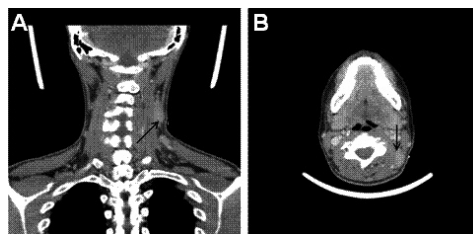


圖1 頸部電腦斷層掃描，在冠狀切面 (A) 及水平切面 (B) 均可見左側頸部有一明顯腫大的淋巴結，大小約為 2.2×1.2 公分

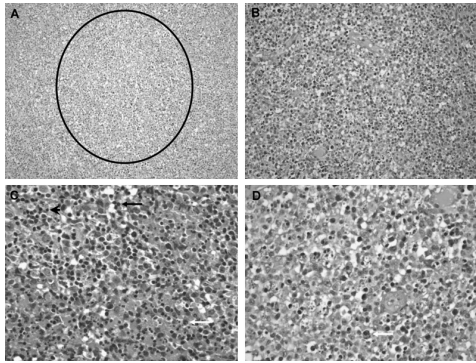


圖2 病理切片下可見凝固性壞死區域於圖中圓圈內(圖A, 100X), 並有許多細胞核碎裂的細胞殘骸(圖B, 200X), 且混合著組織球(白箭號)、淋巴球(黑箭號)及少量漿細胞(黑箭頭), 並無嗜中性球存在(圖C, 400X), 在壞死區域周圍以組織球(白箭號)為主, 且有絲分裂並不常見(圖D, 400X)。

已無發燒現象且頸部腫塊亦消失。至今追蹤將近一年, 並未復發。

討 論

菊地氏病是一種組織球壞死性淋巴腺炎(histiocytic necrotizing lymphadenitis), 在日本及其他亞洲民族較常發現, 常見於年輕女性。據統計, 患病的女男比例約為1.26至4^[1,3,4]; 在年齡方面, 患病者從1歲至75歲都有, 但大多不超過40歲, 統計出的平均年齡從21歲至30歲不等^[1,2,4]; 在美國, 其平均發病年齡約為30歲^[4]。

致病原因與機轉

在致病原因和機轉方面, 目前尚未完全清楚, 但以感染和過度的免疫反應較為眾人所接受^[2,4]。在可能致病的感染原方面, 目前有被提出的包括了EBV、

HHV6、HHV8、HIV、HTLV1、dengue virus、parvovirus B19、CMV、HBV、paramyxoviruses、parainfluenza virus、Yersinia enterocolitica、Bartonella、Brucella和Toxoplasma等, 但全都仍未經過證實; 在免疫學方面, 有多個研究發現CD8+T淋巴球所主導的細胞自動凋亡是其細胞毀滅(cellular destruction)的主要機轉^[5-7], 組織球(histiocytes)的角色可能只是使其反應加強而已。另外, 也有研究觀察到interferon gamma (INF-r)和interleukin-6 (IL-6)可能和此疾病相關^[8]。在菊地氏病急性期時, 病人血清的INF-r和IL-6濃度會上升; 在恢復期時, 其濃度會降回到正常值。至於病人血清中INF- α 、tumor necrosis factor (TNF)和IL-2的濃度則沒有觀察到上升的跡象。菊地氏病好發的性別、年齡及其組織學特徵都和紅斑性狼瘡病人相似, 且紅斑性狼瘡病人的淋巴球及內皮細胞裡的管狀網狀結構在菊地氏病患者身上也可以觀察到, 也曾有研究提出菊地氏病可能是一種自限性、類紅斑性狼瘡的自體免疫狀態, 可由被病毒感染而轉型的淋巴球(transformed lymphocytes)引起^[9]。

臨床症狀與表徵

菊地氏病最主要的臨床表徵是發燒和淋巴結病變, 而且通常發生在之前都很健康的年輕女性。發燒是30至50%的病人中主要的症狀, 通常是典型的低程度發燒(low grade fever)且會持續約一個禮拜^[4], 極少病人會發燒到一個月。至於淋巴結病變方面, 通常都是侵犯頸部淋巴結, 而且絕大多數是局部性的。在1995年Kuo對79位華人病人的研究, 發現每位患者都有頸部淋巴結病變^[10]; 另外, Dorfman等人在1988年針對108

位美國菊地氏病患者的研究，其中83位有單側淋巴結病變，通常是頸部淋巴結受侵犯，尤以後側頸部淋巴結最多；只有三位病人被發現雙側頸部淋巴結病變^[4]。除了頸部之外，菊地氏病患者曾被發現的淋巴結病變位置還包括了腋下(axillary)、鎖骨上(supraclavicular)、滑車上(epitrochlear)、縱膈腔(mediastinal)、鼠蹊部(inguinal)、腮腺內(intraparotid)、腸骨處(iliac)、小腿後(retrocruial)、腹腔處(celiac)、後腹腔(retroperitoneal)以及胰臟周邊(peripancreatic)等。病人淋巴結腫大的情形通常僅是中等程度，其直徑大多介於1至2公分左右；偶爾也會發現明顯腫大的案例，其淋巴結直徑將近7公分^[10]；至於淋巴結腫大的性質，典型的特徵為堅硬、表面平滑、非連續性(discrete)以及可動的(mobile)，而且通常會伴隨著悶痛或者急性疼痛。其它較少見的全身性症狀還包括了皮膚疹、夜間盜汗、體重減輕、腹瀉、噁心、嘔吐、強直(rigors)、肌肉痛、關節痛、胸腹部疼痛、脾腫大以及肝腫大等等，腹部的症狀可能跟腹內淋巴結病變有關^[4]。大約30%左右的患者可發現皮膚病灶，常見非特異性皮疹，形式包括紅斑性的丘疹、斑塊、挫瘡樣或是癩疹樣病灶，臉部紅斑甚至是粘膜的侵犯也可能發生^[11]。

實驗室檢查與影像學

菊地氏病患者其全血球數大多正常^[4]，但仍有20至32%病人被發現白血球數低下^[3,12]；另外，在25%的病人血液裡可發現非典型淋巴球(atypical lymphocytes)的存在^[10]。其他較少見的發現還包括了血小板低下、全血球低下，以及在病情嚴重的病人身上還會發現慢性疾病貧血

(anemia of chronic disease)^[13,14]。紅血球沉降速率(ESR)可能是正常的，但也有研究發現70%患者其紅血球沉降速率會升高到超過60 mm/h^[17]。其他非特異性的發現還包括了輕微肝功能異常以及血清中乳酸脫氫酶(LDH)濃度升高^[16]。另外，抗核抗體(ANA)、類風濕因子(RF)以及其他紅斑性狼瘡的檢驗項目大多會呈陰性，但有些一開始被診斷出菊地氏病的患者後來卻發展出紅斑性狼瘡^[4]；也因為如此，被懷疑有菊地氏病的患者都應該接受抗核抗體的檢查，也曾有報告描述某些菊地氏病患者體內的抗去氧核糖核酸抗體(anti-DNA antibody)和抗核糖核蛋白抗體(anti-ribonuclear protein antibody)濃度會有短暫上升的跡象^[3]。在影像學方面，受影響的淋巴結在電腦斷層影像上大多會呈現出淋巴結周邊浸潤(perinodal infiltration)以及均質性淋巴結對比增強(homogenous nodal contrast enhancement)，比率大約各是81%和83%^[17]。在超音波影像上，受侵犯的淋巴結看起來會和惡性腫瘤難以區別；曾有研究針對菊地氏病患者受到侵犯的腋下淋巴結做超音波影像分析，發現有66%的機率看起來會像惡性腫瘤^[18]。

組織病理學與診斷

菊地氏病確切的診斷必須要做組織切片，而且是整個淋巴結的切片(whole lymph node biopsy)，而細針吸取細胞學檢查診斷率(fine needle aspiration)約為56.3%^[24,25]。受侵犯的淋巴結依其組織病理的分析主要分成三種型態，分別是增生性(proliferative)、壞死性(necrotizing)以及黃瘤性(xanthomatous)三種。增生性變化在將近1/3的病例上可以看到，可見明顯發炎浸潤。另有將近一半的病例

呈現出壞死性變化；至於黃瘤性變化比較罕見，可見到大量的泡沫細胞(foam cells)^[10]。在組織病理分析方面，可以看到融合的壞死性區域出現，且週遭圍繞著群聚的淋巴球、組織球、免疫芽母細胞(immunoblast cell)以及漿細胞，看不到嗜中性球的存在^[11]。在免疫化學染色分析方面，可見到CD68陽性的類漿細胞單核球(plasmacytoid monocyte)以及組織球，並伴隨著CD8陽性為主的T淋巴球^[19]。由於受侵犯的淋巴結裡可見到免疫芽母細胞變化，這種情形和淋巴癌的變化很相似，會造成診斷上的困擾。另外，在菊地氏病患者身上，其淋巴球和組織球的細胞質裡可以發現一些細胞蛋白結構，而這些細胞蛋白結構在紅斑性狼瘡病患的淋巴球及組織球的細胞質裡也可發現，這更增強了菊地氏病可能就是一種自限性、類紅斑性狼瘡的假設。除了淋巴癌和紅斑性狼瘡之外，其他可能的鑑別診斷還包括了結核性淋巴結炎(tuberculous adenitis)、川崎氏病(Kawasaki disease)、性病性淋巴肉芽腫(lymphogranuloma venereum)以及疱疹病毒相關的淋巴結病變等等。

治療與預後

在治療方面，目前並無確定有效的治療方法，可以用一些症狀治療的藥物像是非類固醇抗發炎藥物來緩解疼痛或是發燒的情形，病人的症狀和徵候大多會在1到4個月內自行緩解。對於症狀嚴重或持續不退的患者，可以用低劑量類固醇治療，或者用高劑量類固醇合併靜脈注射免疫球蛋白的治療方式，目前都有研究證實有明顯益處^[20,21]。另外，也有研究報告顯示，針對復發的菊地氏病患者，可用hydroxychloroquine成功治療

之^[22]。得過菊地氏病的患者，在痊癒之後也應每年回診追蹤持續數年，因為有些患者之後會發展出紅斑性狼瘡，有些患者則會反覆發作持續好幾年，曾有研究報告指出有患者在18年內反覆發作了4次，也有患者在隔了6年後第二次發作^[14,23]。

目前尚無惡性變化的報告，然而Dorfman等人的研究顯示菊地氏病有死亡病例，2人分別因有卵巢癌，肺癌轉移，另一人因病發心肌梗塞而死亡，但是並無直接證據顯示與菊地氏病相關^[4,26]。

雖然菊地氏病偶爾會有復發的情形，但基本上仍屬於自限性疾病。目前仍未完全清楚其致病機轉，但一般認為跟病毒感染或細菌感染所引發的免疫反應有關。在臨床上，由於菊地氏病和淋巴癌、紅斑性狼瘡以及結核性淋巴結炎等症狀類似，所以必須小心地鑑別診斷，切確診斷以淋巴結切片為主。治療方面，一般以症狀治療為主，對於病情嚴重或症狀持續太久的患者，可以用類固醇或免疫抑制劑來治療。對於曾發病但已痊癒的患者，仍須每年回診追蹤持續數年，以排除日後發展出紅斑性狼瘡或是復發的可能性。本病例個案屬於年輕亞洲女性，剛好符合其好發族群；另外，個案以發燒及頸部淋巴結病變為主要表徵，且病程、診斷及治療過程都很符合之前文獻上的描述，是個相當典型的菊地氏病患者，可讓基層醫師對菊地氏病有更深入的了解。最後，對基層門診醫師來說，若遇到持續發燒不退合併頸部淋巴結病變的患者，除了先排除感染性淋巴結炎之外，菊地氏病也必須列入考慮，且鑑別診斷還包括了紅斑性狼瘡以及淋巴癌等疾病，須小心診斷。此疾病雖為自限性，大多數病人預後也相

當良好，但能否診斷出菊地氏病對於基層醫師來說仍是個不小的挑戰，除來靠日常累積的行醫經驗之外，最重要的還是要把菊地氏病的症狀與表徵隨時放在心中，一旦遇上類似的病人，診斷與處理上才會更加得心應手。

參考文獻

1. Lin HC, Su CY, Huang CC, et al: Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128: 650-3.
2. Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, Oncul O, Yildirim S, Kaplan M: Kikuchi- Fujimoto disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 50-4.
3. Asano S, Akaike Y, Jinnouchi H, et al: Necrotizing lymphadenitis: a review of clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural studies. *Hematol Oncol* 1990; 8: 251-60.
4. Dorfman RF, Berry GJ: Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5: 329-45.
5. Iguchi H, Sunami K, Yamane H, et al: Apoptotic cell death in Kikuchi's disease: a TEM study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998; 538: 250-3.
6. Ohshima K, Shimazaki K, Kume T, et al: Perforin and Fas pathways of cytotoxic T-cells in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Histopathology* 1998; 33: 471-8.
7. Ura H, Yamada N, Torii H, et al: Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease): the necrotic appearance of the lymph node cells is caused by apoptosis. *J Dermatol* 1999; 26: 385-9.
8. Kubota M, Tsukamoto R, Kurokawa K, et al: Elevated serum interferon gamma and interleukin-6 in patients with necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Haematol* 1996; 95: 613-5.
9. Imamura M, Ueno H, Matsuura A, et al: An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis. *Am J Pathol* 1982; 107: 292-9.
10. Kuo TT: Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 798-809.
11. Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E: Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 141-52.
12. Song JY, Cheong HJ, Kee SY, et al: Disease spectrum of cervical lymphadenitis: analysis based on ultrasound-guided core-needle gun biopsy. *J Infect* 2007; 55: 310-6.
13. Yen A, Fearneyhough P, Raimer SS, Hudnall SD: EBV-associated Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis with cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 342-6.
14. Smith KG, Becker GJ, Busmanis I: Recurrent Kikuchi's disease. *Lancet* 1992; 340: 124.
15. Norris AH, Krasinskas AM, Salhany KE, Gluckman SJ: Kikuchi-Fujimoto disease: a benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med* 1996; 101: 401-5.
16. Bailey EM, Klein NC, Cunha BA: Kikuchi's disease with liver dysfunction presenting as fever of unknown origin. *Lancet* 1989; 2: 986.
17. Kwon SY, Kim TK, Kim YS, et al: CT findings in Kikuchi disease: analysis of 96

- cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1099-102.
18. Youk JH, Kim EK, Ko KH, Kim MJ: Sonographic features of axillary lymphadenopathy caused by Kikuchi disease. *J Ultrasound Med* 2008; 27: 847-53.
19. Ohshima K, Karube K, Hamasaki M, et al: Apoptosis- and cell cycle-associated gene expression profiling of histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Eur J Haematol* 2004; 72: 322-9.
20. Jang YJ, Park KH, Seok HJ: Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid. *J Laryngol Otol* 2000; 114: 709-11.
21. Lin DY, Villegas MS, Tan PL, et al: Severe Kikuchi's disease responsive to immune modulation. *Singapore Med J* 2010; 51: e18-21.
22. Rezai K, Kuchipudi S, Chundi V, et al: Kikuchi-Fujimoto disease: hydroxychloroquine as a treatment. *Clin Infect Dis* 2004; 39: e124-6.
23. Nieman RB: Diagnosis of Kikuchi's disease. *Lancet* 1990; 335: 295.
24. Tong TR, Chan OW, Lee KC: Diagnosing Kikuchi disease on fine needle aspiration biopsy: a retrospective study of 44 cases diagnosed by cytology and 8 by histopathology. *Acta Cytol* 2001; 45: 953-7.
25. Tsang WYM, Chan JKC: Fine-needle aspiration cytologic diagnosis of Kikuchi's lymphadenitis: a report of 27 cases. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 454-8.
26. Chan CK, Wong KC, Ng CS: A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Cancer* 1989; 63: 1856-62.

Kikuchi's Disease: A Case Report

Sheng-Chi Shiao¹, Shu-Chuen Lau^{1,2}, Yen-Lin Chen³, I-Ren Tai¹ and En-Tien Yeh¹

Kikuchi's disease is a rare, benign condition of unknown etiology and is usually characterized by fever and cervical lymphadenopathy. A 31 year-old female had intermittent fever and a left cervical mass. These symptoms persisted for 2 months in spite of management with supportive treatment in a local medical clinic. When a tender, right post-auricular mass lesion was noted, she presented at our hospital. Neck CT showed multiple lymphadenopathy in bilateral post-cervical areas. The largest lymph node measured 2.2×1.2 cm. Fine needle aspiration cytology showed many inflammatory cells but no malignant cells. In order to exclude malignancy such as lymphoma, excisional biopsy of a left neck lymph node was done and pathology showed necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). After treatment with a low-dose steroid, NSAID and acetaminophen for 2 weeks, her fever and neck mass gradually subsided and no recurrence was found at 1-year follow-up. Because patients with Kikuchi's disease may develop systemic lupus erythematosus (SLE) or recurrences of Kikuchi's disease, they should be followed up for several years.

(Taiwan J Fam Med 2012; 22: 150-157)