

結節性淋巴管炎 (Nodular Lymphangitis) 簡介

楊清鎮

光田綜合醫院 內科部感染科

結節性淋巴管炎主要的特徵為病原菌由皮膚感染處沿淋巴管形成發炎小結節，大部分是因 *Sporothrix schenckii*、*Mycobacterium marinum*、*Francisella tularensis*、*Nocardia brasiliensis*、*Leishmania (Viannia) panamensis/guyanensis*。流行病學的考量，職業、旅遊史、動物接觸史的詢問，臨床上的表現及潛伏期長短有助於預測這些特別的病原體。Sporotrichosis 通常發生在園丁，這是結節性淋巴管炎最容易確認的原因。因接觸淡水、海水時受傷，需考慮 *M. marinum* 感染。而潛伏期 1-5 天，在最初的傷處有疼痛下疳 (chancres) 樣傷口及明顯觸痛淋巴管炎，則意謂著有 tularemia 感染。從原感染處有明顯的膿狀分泌物，可能與 *Francisella* 及 *Nocardia* 感染有關。若對於經驗性治療失敗，傷口應作組織切片檢查。詳細的病史及理學檢查，輔以組織切片對大部分的病患應能提供完善治療的參考。

前言

急性淋巴管炎 (Acute lymphangitis) 為由原受傷處至局部淋巴結快速發展的線狀紅色條紋，通常是因 Group A streptococcus 感染導致。另一罕見特別型態的淋巴管炎，其表現為發炎性的皮下結節，以亞急性或進展緩慢的方式在肢體往上竄。這種結節性淋巴管炎 (nodular lymphangitis) 又稱為 sporotrichoid lymphangitis (類孢子絲菌淋巴管炎) 或 lymphocutaneous syndrome (淋

巴皮膚症候群)。在表一 [1] 有許多的致病原。大部分的結節性淋巴管炎是由於常見的 5 種病原菌感染上、下肢。結節性淋巴管炎引起的原因因地域及感染模式而有所差別。這特殊的病原可藉由流行病學及臨床特徵加以做鑑別診斷。此回顧著重於症狀與徵候之區別，標準的診斷技術及治療模式，皆有詳細的著墨論述 [1]。

微生物病原

Sporotrichosis (孢子絲菌症)

表一 結節性淋巴管炎的致病原 [1]

常見的		
<i>Sporothrix schenckii</i>		
<i>Mycobacterium marinum</i>		
<i>Francisella tularensis</i>		
<i>Nocardia brasiliensis</i>		
<i>Leishmania (Viannia) anamensis/guyanensis</i>		
少見的		
生長快速的分枝桿菌		
<i>M. chelonae</i>	<i>M. abscessus</i>	<i>M. fortuitum</i>
生長緩慢的分枝桿菌		
<i>M. kansasii</i>	<i>M. haemophilum</i>	<i>M. avium-intracellulare</i>
<i>M. flavescens</i>	<i>M. tuberculosis</i>	
舊大陸 leishmaniasis		
<i>L. tropica</i>	<i>L. major</i>	
<i>Nocardia asteroides</i>		
地域性皮膚機會性感染的黴菌		
<i>Blastomyces dermatitis</i>	<i>Coccidioides immitis</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Scopulariopsis blochii</i>	<i>Fusarium species</i>
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	<i>Scedosporium apiospermum</i>	
(chromomycosis)	(<i>Pseudallescheria boydii</i>)	
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Group A streptococcus		
<i>Burkholderia pseudomallei</i> (melioidosis)		
<i>Bacillus anthracis</i> (cutaneous anthrax)		
Herpes simplex virus		
Vaccinia virus (cowpox)		

Sporotrichosis 是結節性淋巴炎中最典型的一種。結節性淋巴炎在美國最常被辨識出的病原為 *S. schenckii*。其為 dimorphic (同質二形) 黴菌，長在土壤及植物碎屑，通常與玫瑰刺及苔蘚有關。在美國，Oklahoma 及 Missouri、Mississippi 河流域是最常見之處。優勢菌種對於抗黴菌藥物有不同的敏感性，各區域也有差異，不

同的方法會造成不一致的結果，敏感性試驗的解釋並不明確，所以在表皮感染有無合併結節性淋巴炎，都不應常規做敏感性試驗 [2]。

當從事園藝受傷導致 sporotrichosis 淋巴表皮感染，通常在受傷後一星期至三個月。結節通常有中心淺潰瘍，流著中量液態膿狀物質，為典型的侵入感染處之表現，之後有時沿

近端肢體會伴隨著近端紅色的結節。一般只是輕微的局部不舒服，明顯的淋巴炎與全身不適（如發燒、畏寒）則較少，不治療則會成為慢性。檢體切片使用銀染色或免疫螢光方法或直接由培養分離此菌體，找到菌絲而確立診斷。

對於大部分的 sporotrichosis 患者，itraconazole 是傳統上較常用的藥物，但碘化鉀 (KI) 和 terbinafine 也是具有治療效果。局部熱敷可加速改善，故懷孕或可能有藥物交互作用情況下，可作為輔助治療。整體上，terbinafine 在體內表現為最有效的藥物，其他依次為 ketoconazole、itraconazole 及 posaconazole；而 fluconazole 和 voriconazole 對 sporothrix 菌株則為無效。常規治療起碼需要三個月以上，好得很慢會令人有挫折感，雖然經過長期治療但可能還是會再復發。

Mycobacterium marinum infection (海洋分枝桿菌感染)

非結核分枝桿菌在結節淋巴炎也是扮演重要的角色。當與淡、海水有關的 acid-fast 光生色菌 (photochromogen) 分離出，就要考慮 *M. marinum* 的存在。人類的感染常發生在清洗水族箱或於無氯消毒的游泳池受傷或被魚棘刺傷，在超過 2-3 週潛伏期後，受傷肢體呈現微痛，慢慢變大的丘疹，然後可成為潰瘍、化膿性。結節傷口可沿著淋巴通路上竄（見圖一），但局部的淋巴炎和全身不適則不常

見。較少的情況下，手部傷口感染會併發為肌腱滑囊炎 (tenosynovitis)。診斷 *M. marinum* 需藉由顯微鏡及培養從感染組織或引流液找出或分離這隻菌，培養應於 32°C 環境，基因檢測並未廣泛應用。Rifampin、ethambutol、trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) 及 minocycline 已證實可以成功治癒這感染。新的 macrolides (尤其 clarithromycin) 及 quinolones 也可以置入治療行列，需三個月以上的療期，治療反應通常很慢，再傷口癒合後一般需持續 4-6 週。

Tularemia (兔熱病)

Francisella tularensis 為革蘭氏陰性球桿菌，在全美國都有它的蹤跡，1990-2000 年約有 14000 個病例。感染常見於 Texas、Oklahoma、Arkansas、Tennessee 及 Missouri。大部分病人因接觸感染病原哺乳類或被節肢動物叮咬（如 ticks 壁蝨），其潰瘍腺體型偶而也包含結節淋巴炎，在病原入侵處數天後，會產生疼痛性的潰瘍，雖然潛伏期可長達二週，但也可短到一天。早期原發感染處可以是丘疹或水泡性，相關的發現還會有嚴重全身的症狀和疼痛的淋巴結。診斷需經由血清確認，且有合理的流行病學上的相關性。Streptomycin 是治療 tularemia 的合適藥物，以 tetracycline 治療則復發情形較常見。不會直接人傳人傳染，故不需隔離。此為第四類法定傳染病，於一週內通報，目前台灣尚未有確定病例報告 [3]。



圖一 海洋分枝桿菌感染

40 歲男性患者，雲林縣麥寮鄉養蛤業，左手背被蛤殼割傷後二週後，傷處丘疹變大，成爲結節，部份爲化膿性，更上竄至前手臂，經多次手術清創、服用短期抗生素仍無改善。此病患接受口服 Rifampin 合併 Clarithromycin 三個月後獲得明顯改善。

Nocardiosis (土壤絲菌症；諾卡因菌症)

Nocardia asteroides 及其他 *Nocardia* spp. 在細胞性媒介免疫有問題的病患會引起亞急性、全身性、化膿性感染，波及肺部、腦及皮下組織。相對地，在免疫不全的患者小傷口被土壤污染後數天至數週，呈現局部性皮膚 nocardiosis，其特徵為單一疼痛性膿瘍或潰瘍性丘疹。病患感染到 *N. brasiliensis* (或少見的 *N. asteroides*) 可以進展至結節淋巴炎，有時會有局部的淋巴腺腫及輕微全身性症狀。最初傷口會有明顯膿液或已癒合，除了乾結痂或週邊有泛紅。這種情形會時好時壞。病患因 *N. brasiliensis* 引起的皮膚軟組織感染，有高達 25% 是與結節淋巴炎有關聯。有些淋巴結節會自行破掉及化膿。

Nocardia spp. 能從傷口引流液或組織檢體做革蘭氏染色辨認出細長分枝的陽性桿菌；操做 modified Ziehl-Neelson 染色，大部分的種類是呈現 acid-fast 陽性。當常規培養皿於一星期內分離出此菌即可確診。雖然感染沒有經過特別的治療，亦能慢慢好轉，但短期以 TMP/SMX、sulfadiazine 或 minocycline 治療，大都能加速恢復，可以防止再復發。

Leishmaniasis (利什曼原蟲症)

新大陸的皮膚型利什曼原蟲症於中南美洲鄉下地區是為地方流行；在舊大陸則發生在中東的鄉下與都市，大部分熱帶、亞熱帶的非洲與亞洲。

此寄生蟲藉由棲息在地上的 sandfly (白蛉) 叮咬吸血時，隨著唾液注入寄主體內。在 2 到 24 週後，很小的結節會出現在皮膚叮咬處，典型地進展為輪廓清晰的淺潰瘍，原傷口周圍會有一些其他的傷口存在。除非潰瘍處有細菌感染發生，傷口通常是微痛。局部的淋巴病變和全身症狀則少見。結節淋巴炎於新大陸 *L. (Viannia) braziliensis* 群，尤其 *L. (Viannia) panamensis* 或 *guyanensis* 亞種引起的皮膚型利什曼原蟲症是很容易辨認的併發症。而感染到 *L. mexicana* 群很少會造成淋巴炎。相對美洲感染到 *L. (Viannia) braziliensis* 群的患者，舊大陸皮膚型利什曼原蟲症的患者較少有結節淋巴炎。在過去數十年，*L. (Leishmania) major* 及 *L. (Leishmania) tropica* 已被確認是引起結節淋巴炎的元兇。

由皮膚潰瘍邊緣抽吸或底處刮取檢體做 Giemsa 染色通常能發現 *Leishmania* 無鞭毛體 (amastigote)。大部分皮膚型利什曼原蟲症能自行好轉，但痊癒過程卻需要數月以上的時間。輕微的結痂是常見的，但當局部皮膚傷口有因美容的考量或有復發之虞，建議給予治療。Allopurinol 於美洲皮膚型利什曼原蟲症已證實成為有效的成功單一治療藥物。某些 azoles 於 *Leishmania* 某些種類是有效的，如 fluconazole 於舊大陸的 *L. major* 及 *L. tropica* 的治療。

少見的原因

結節淋巴炎除了上述 5 種病原菌

感染，還有其他形形色色的菌種感染。除了 *M. marinum* 以外的非典型的分枝桿菌偶而還會引起結節淋巴炎。*M. chelonae*、*M. abscessus*、*M. fortuitum* 為快速生長的分枝桿菌，可從土壤及水中分離出，意外受傷或手術污染會造成皮膚感染。相對有全身性疾病的患者，那些皮膚軟組織感染免疫能力還好的患者，只有局部感染，少併有結節淋巴炎。培養分離出快速生長的分枝桿菌約需 5-7 天；但藥物敏感性於這些快速生長的分枝桿菌有很大的差異，抗生素選擇應依據其敏感性試驗。

其它較少引起結節淋巴炎的菌種如 *Staphylococcus aureus*、Group A *Streptococcus* (*S. pyogenes*)、*Burkholderia pseudomallei* (melioidosis 之感染原) 及 *Bacillus anthracis*，雖然文獻常記載化膿性細菌引起結節淋巴炎有 *Staph. aureus* 及 Group A streptococcus [4]。Group B、C、G streptococci 儘管未經證實會引起結節淋巴炎，但理論上還是有其可能性。少數地區性黴菌感染(見表一)發生在病理學家及實驗事工作者，因其不小心意外暴露而感染。雖然 herpetic whitlow 少數會併發結節淋巴炎，但病毒感染是很罕見。

鑑別診斷及治療

皮膚感染引起的結節淋巴炎的可能性是視何種感染原而定。*S. schenckii*、*M. marinum*、*F. tularen-*

sis、*N. brasiliensis*、*L. (Viannia) panamensis/guyanensis* 是最可能併發結節淋巴炎，表二為其重點摘要 [1]。發生在免疫能力還好的患者，只侷限在淋巴表皮組織；免疫能力不全的患者，其皮膚的病灶可能有潛藏全身性感染的危機。

當從事園藝工作受傷也不見得是 sporothrix 引起的感染，小小的傷口污染到土壤或水引起的結節淋巴炎，也可因 nocardiosis 或快速生長的分枝桿菌，而非 sporotrichosis。在淡、海水的撕裂或暴露的傷口感染，則考慮 *M. marinum* 是最可能的致病原。獵人的結節淋巴炎意謂著在 deerfly (鹿蠅) 或 tick 叮咬後感染 *F. tularensis*。相關臨床的環境及潛伏期能預測可能的感染原。在結節淋巴炎的感染原中，感染到 *F. tularensis*、*Strep. pyogenes*、*Staph. aureus* 及 *B. pseudomallei* 有較短的潛伏期，通常少於一週。兔熱病為數天的潛伏期，*Nocardia* 及 *C. immitis* 感染有非常短的潛伏期(小於 2 週)。而黴菌、分枝桿菌及利什曼原蟲症感染大約或超過 2 週 [4]。在 sporotrichosis、利什曼原蟲症、nocardiosis 及兔熱病的最初皮膚傷口，典型會有化膿性丘疹。在分枝桿菌感染，原感染處較有變為結節的傾向。*Nocardia* 傷口會流出明顯的膿汁，而分枝桿菌為薄薄水液膿狀的引流物。除了兔熱病和 nocardiosis，其他結節淋巴炎在感染處通常沒有觸痛感。

表三為引起結節淋巴炎五大病原

之治療建議 [5-7]。對於特別治療反應差，可提供診斷的線索，但必須小心解讀。給予廣泛性嘗試治療失敗時，應考慮其他原因，重要的是根據臨床表現及流行病學。但許多結節淋巴炎病患，即使給予適當的治療，效果還是很慢。對嘗試治療有太多不同的解讀，傷口外觀上的改善可能會被誤認為治療成功，因為此類的感染大多會自行好轉。故切片檢體正確的染色及培養才能清楚地建立診斷，但輔助性手術清創則通常不需要。

結 論

大部份結節淋巴炎的案例皆源自上述五大感染原。*S. schenckii*、*M. marinum*、*F. tularensis*、*N. brasiliensis*、*L. (Viannia) panamensis/guyanensis* 最可能感染後併發結節淋巴炎。詳細問診(強調受傷處、職業、旅遊史、動物接觸史、流行病學的觀點、大概的潛伏期、病情進展的速度、有無全身性的症狀)及仔細的檢查(著重於皮膚原傷口、局部淋巴節)。輔以檢體切片的培養、特殊染色、組織病理學，應考慮給予合適的治療。抗菌製劑治療，而無外科處理，通常是足夠的。但明顯的療效反應很慢，可能

表二 結節性淋巴管炎的五大致病原及其明顯特徵 [1]

致病原	主要地區	接觸活動	潛伏期	最初傷口處	局部淋巴病變	身體不適
1. <i>Sporothrix schenckii</i>	熱帶及亞熱帶美洲	園藝、土壤	1週-3個月	無痛性潰瘍丘疹	不常	無
2. <i>Mycobacterium marinum</i>	任何地方	海水、湖、游泳池	1-6週	微痛結節±潰瘍，些許漿液膿滲出液	不常	無
3. <i>Francisella tularensis</i>	北半球	打獵及農村戶外活動	1-5天	劇痛性潰瘍丘疹合併化膿	突起的淋巴腺炎	發燒、寒顫及虛弱
4. <i>Nocardia brasiliensis</i>	任何地方	土壤	3天-4週	觸痛結節±潰瘍，中量膿引流液±sulfur granules	有時	偶而，但大致上輕微
5. <i>Leishmania (Viannia) panamensis/guyanensis</i>	中南非洲	樹木叢生的地區	2週-6個月	無痛性輪廓明顯淺潰瘍，邊緣凸起	有時	無

需要耐心等待。

參考文獻

1. DiNubile MJ: Nodular lymphangitis: a distinctive clinical entity with finite etiologies. *Curr Infect Dis Rep* 2008;10:404-10.
2. Marimon R, Serena C, Gene J, et al: In vitro antifungal susceptibilities of five species of *Sporothrix*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:732-4.
3. 衛生署疾病管制局。疾病管制局全球資訊網 / 防疫專區 / 疾病介紹。摘自 http://www.cdc.gov.tw/sp.asp?xdurl=disease/disease_cont-ent.asp&id=1686&mp=1&ctnode=1498#1.
4. Bishara J, Cohen Y, Gabay B, et al: Sporotrichoid lymphangitis due to *Crophi A streptococcus*. *Clin Infect Dis* 2001;32:176-7.
5. Tobin EH, Jih WW: Sporotrichoid lymphocutaneous infections: etiology, diagnosis and therapy. *Am Fam Physician* 2001;63:326-32.
6. Cooper DH, Krainik AJ, Lubner SJ, et al: The Washington manual of medical therapeutics. 32nd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2007;395.
7. Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, et al: Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007;45:1255-65.

表三 結節性淋巴管炎的五大致病原及其治療 [5-7]

致病原	治療	其他替代治療	治療時間
1. <i>Sporothrix schenckii</i>	Itraconazole 200 mg po qd-bid	(1)SSKI，5滴於水，一天三次，若能忍受，逐漸增加至40-50滴，一天三次。(2)Terbinafine 500 mg po bid；(3)Fluconazole 400-800 mg po qd；(4)局部熱敷	傷口癒合後持續2-4個月
2. <i>Mycobacterium marinum</i>	Rifampin 15 mg/Kg qd + Ethambutol 25 mg/Kg qd	(1)Minocycline 100 mg po bid；(2)Rifampin 10-15 mg/Kg po qd + Clarithromycin 30 mg/Kg po qd	症狀改善後持續2-3個月
3. <i>Francisella tularensis</i>	(1)Streptomycin 1 gm im q12h (Ψ)；(2)Gentamicin 5 mg/Kg iv q8h (Ψ)	(1)Doxycycline 100 mg po bid (Ω)；(2)Ciprofloxacin 500-750 mg po bid (Ω)	(Ψ)10天 (Ω)14-21天
4. <i>Nocardia brasiliensis</i>	TMP/SMX (80/400 mg)2# po tid	Minocycline 200 mg po bid	3個月
5. <i>Leishmania (Viannia) panamensis/guyanensis</i>	Stibogluconate sodium 20 mg/Kg ivd qd 或 Meglumine antimonate 20 mg/Kg ivd qd	Amphotericin B 0.25-1.00 mg /Kg ivd qd	20天

縮寫：SSKI= supersaturated potassium iodide (過飽和碘化鉀)
TMP/SMX= trimethoprim- sulfamethoxazole

Nodular Lymphangitis

Ching-Cheng Yang

Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Kuang-Tien General Hospital, Taichung, Taiwan

Nodular lymphangitis is mainly characterized by inflammatory nodules formed due to infection with pathogens entering the lymphatic system from the skin portal. This disease is usually caused by *Sporothrix schenckii*, *Mycobacterium marinum*, *Francisella tularensis*, *Nocardia brasiliensis*, *Leishmania (Viannia) panamensis*, or *Leishmania guyanensis*. These pathogens can be distinguished according to the epidemiology, patient's occupation, patient's history of travel, animal contacts, clinical presentation, and duration of incubation of the pathogen. Sporotrichosis, usually observed in gardeners, can be easily identified. *M. marinum* should be considered when the patient's wound has been in contact with fresh water or salt water. Tularemia is strongly presumed when the patient develops painful chancre-like wound and obvious tender lymphangitis after 1-5 days incubation of the pathogen. Obvious pus discharge from the primary wound is suggestive of infection with *Francisella* or *Nocardia*. Biopsy of the wound should be performed for histopathological examinations if the infection shows poor response to empirical therapy. Detailed recording of the medical history, physical examinations, and histopathology will help in deciding the optimal treatment for patients with nodular lymphangitis.